



**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.
Задонченко 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)
Ревитов 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)
Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
V. Ruthishaur (Женева, Швейцария)
Sime Mihaton (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Нечипоренко С.Е.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 5 (43)

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией

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

**Подписные ИНДЕКСЫ Российского медицинского каталога на I полугодие
2004 г.:** полугодовой для медработников — **КМ2927**, полугодовой для
медучреждений — **КМ2928**, годовой для медработников — **КМ3513**, годовой
для медучреждений — **КМ3514**

Зарубежная подписка: To effect subscription it is necessary to address to one of
the partners of JSC "MK-Periodica" in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 281-91-37;
281-97-63; fax. +7 (095) 281-37-98, e-mail: info@periodicals.ru ,
<http://www.periodicals.ru>

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

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.

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5 Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н., Назаренко И.В., Пятигорская С.М., Карагодина Ю.Я.
Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертензией в Москве

- 5 Lazebnik L.B., Gaynulin S.M., Drozdov V.N., Nazarenko I.V., Pyatigorskaya S.M., Karagodina Yu.I.
Implementation measures on treatment of arterial hypertension in Moscow

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 11 Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В., Жидко Н.И., Аронов Д.М., Оганов Р.Г.
Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипотеидемии
- 18 Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г.
Показатели реполяризации миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- 22 Лямина Н.П., Герасимова Е.В., Липчанская Т.П.
Физические тренировки в программе реабилитации на амбулаторном этапе у больных, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ
- 30 Аникин В.В., Дубенский В.В., Балашова И.Ю., Камалдынова О.Е.
Особенности диастолической функции левого желудочка при сифилитическом поражении сердца
- 34 Иванов А.П., Эльгардт И.А., Сдобнякова Н.С., Патрикеев В.Г.
Состояние коронарного резерва и диастолической функции левого желудочка по данным чреспищеводной электрокардиостимуляции у больных, перенесших инфаркт миокарда
- 39 Туев А.В., Хлынова О.В.
Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах

- 11 Zhuk M.Y., Metelskaya V.A., Perova N.V., Zhidko N.I., Aronov D.M., Oganov R.G.
Disorders of plasma and platelet pathways of hemostasis in patients with arterial hypertension combined with dislipoproteinemia
- 18 Loginov S.V., Kozlova I.V., Schwarz Y.G.
Myocardium repolarization parameters and heart rate variability in patients with combined Coronary Heart Disease and gastroesophageal reflux disease
- 22 Lyamina N.P., Gerasimova E.V., Lipchanskaya T.P.
Physical training as part of rehabilitation programme in out-patients following non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome
- 30 Anikin V.V., Dubensky V.V., Balashova I.Y., Kamaldynova O.E.
Features of left ventricle diastolic dysfunction in syphilitic heart disease
- 34 Ivanov A.P., Elhardt I.A., Sdobnyakova N.S., Patrikeyev V.G.
Coronary reserve and left ventricle diastolic function as evaluated by transesophageal cardiac pacing in patients following myocardial infarction
- 39 Tuyev A.V., Khlynova O.V.
Status of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in various age groups



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КАРДИОХИРУРГИЯ

CARDIOSURGERY

- 42** Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Онищенко Н.А., Гуреев С.В., Остроумов Е.Н., Честухин В.В., Крашенинников М.Е., Миронков Б.Л., Хубутия А.Ш.
Первый опыт клинического применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда

- 42** Shumakov V.I., Kazakov E.N., Onischenko N.A., Gureev S.V., Ostroumov E.N., Chestuhin V.V., Krashennnikov M.E., Mironkov B.L., Houbutia A. Sh.
The first experience of clinical application autological mezenchimal bone marrow stem cells for rehabilitation of retractive myocardial function

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 51** Червякова Г.А., Соболева В.Н.
Влияние антагонистов кальция и β -адреноблокаторов на функцию тромбоцитов и реологические свойства крови больных ишемической болезнью сердца
- 55** Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М., Деев А.Д., Хирманов В.Н., Соколова Л.А., Подзолков В.И., Карпов В.И.
Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — Нифекарда-XL при лечении артериальной гипертензии
- 59** Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К.
Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом
- 65** Боровков Н.Н., Мазалов К.В., Советская Е.В., Востокова А.А., Малышева Е.Б., Королева Т.В., Вилкова О.Е.
Эффективность Пропанорма в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий
- 68** Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д., Якусевич В.В.
Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией

- 51** Chervyakova G.A., Soboleva V.N.
The influence of calcium antagonists and β -blockers on platelet function and rheological blood characteristics in patients with ischemic blood disease
- 55** Martsevich S.Yu., Alimova E.V., Gorbunov V.M., Deev A.D., Hirmanov V.N., Sokolova L.A., Podzolkov V.I., Karpov V.I.
The efficacy of the new drug form of nifedipine with prolonged action - Nifecard-XL in treatment of arterial hypertension
- 59** Simonova Zh.G., Nfhhkjdczfz E.I., Tarlovskiy A.K.
Nebivolol safety as cardioselective β -blocker in complex therapy in patients with ischemic heart disease accompanied by chronic obstructive bronchitis
- 65** Borovkov N.N., Mazalov K.V., Sovetskaja E.V., Vostokova A.A., Malysheva E.B., Koroleva T.V., Vilкова O.E.
The Propanorm efficacy in rapid relief of symptoms of paroxysmal auricular fibrillation
- 68** Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Shalnova S.A., Deyev A.D., Yakusevich V.V.
A study of clinic equivalence of two drug forms of enalapril in patients with arterial hypertension

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

- 72** *Рямзина И.Н., Черешнев В.А.*
Влияние аутовеенозного ультрафиолетового облучения крови отдельно и с ацетилсалициловой кислотой на состояние гемостаза у больных, перенесших инфаркт миокарда
- 75** *Неманова Д. И.*
Динамика изменений некоторых параметров правого желудочка у больных с нелеченным идиопатическим сколиозом и после оперативного лечения

BRIEF REPORTS

- 72** *Rjamsina I.N., Chereshev V.A.*
The influence of autovenous ultraviolet irradiation of blood separately and with acetylsalicylic acid on hemostasis state in patients after myocardial infarction
- 75** *Nemanova D.I.*
The dynamics of alterations some parameters of right ventricle in patients with untreated idiopathic scoliosis and after surgical treatment

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 77** *Котляров А.А., Сернов Л.Н.*
Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте

EXPERIMENTAL STUDIES

- 77** *Kotljarov A.A., Sernov L.N.*
Characteristics of combined use of mexicor together with some antiarrhythmic drugs in acute occlusion of coronary artery in experimental study

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 83** *Ильенко И.В., Волов Н.А.*
Возможные пути повышения эффективности реперфузионной терапии
- 89** *Орлов В.А., Урусбиева Д.М.*
Бессимптомная ишемия миокарда: соотношение между доказанным, недоказанным

LITERATURE REVIEWS

- 83** *Iliencko I.V., Volov N.A.*
Possible ways to increase effectiveness of reperfusion therapy
- 89** *Orlov V.A., Urusbijeva D.M.*
Latent myocardial ischemia: relation between proved and unproved

ЛЕКЦИИ

- 99** *Мравян С.Р., Гуревич М.А.*
Особенности клиники, диагностики и лечения миоперикардитов и диффузных миокардитов

LECTURES

- 99** *Mravjan S.R., Gurevitch M.A.*
Clinic characteristics, diagnostics and therapy of myopericarditis and diffuse myocarditis

**СИГНАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
О КАРДИОПРЕПАРАТАХ****SIGNAL INFORMATION
ON THE CARDIAC DRUGS**

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО БОРЬБЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В МОСКВЕ

Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н., Назаренко И.В., Пятигорская С.М., Карагодина Ю.Я.

Организационно-методические отделы по терапии и медицинской профилактике Департамента здравоохранения города Москвы.

Артериальная гипертония (АГ) является одной из актуальнейших проблем современного общества, одним из самых широко распространенных заболеваний во многих странах, в том числе и в России, где ее распространенность составляет 39% у мужчин и 41% у женщин [1].

Ассоциированные с артериальной гипертонией заболевания (расстройства мозгового и коронарного кровообращения) являются главными причинами инвалидизации и смертности населения [2, 3].

Предпринимаемые целым рядом стран усилия (создание и осуществление государственных программ по борьбе с АГ, государственные дотации на лечение и т.п.) следует признать единственно реальными способами противостояния этой эпидемии. Лидер этого направления — США, где, в результате реализации с 1960 по 1990 год национальной программы по борьбе с АГ, добились снижения факторов риска (кроме повышенной массы тела) и заболеваемости АГ, а также снижения смертности от инсульта на 50% [4].

Принятая Правительством РФ в 2001 году Федеральная программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» ставит своей задачей снижение заболеваемости инсультами и ОИМ на 13-18%.

В целом ряде регионов России начато изучение эпидемиологии АГ и организация профилактической помощи населению по предотвращению факторов риска заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Правительством и Комитетом (ныне Департаментом) здравоохранения города Москвы, начиная с 1998 года, предпринят целый ряд финансируемых организационных мер по обеспечению качественной лечебно-диагностической помощи больным АГ, а также профилактике этого заболевания.

В приведенном сообщении использованы данные официальной статистики, нормативные документы, а также результаты исследований и проверок, проведенных сотрудниками организационно-методического отдела по терапии Департамента здравоохранения г.Москвы.

Распространенность и заболеваемость АГ

По данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г.Москвы (учетные формы №12), в период с 1992 по 2001 год прослеживается четкая динамика роста показателей распространенности и заболеваемости (впервые выявленной) АГ (рис. 1, 2).

Так, в период 1992-1995гг. отмечено уменьшение

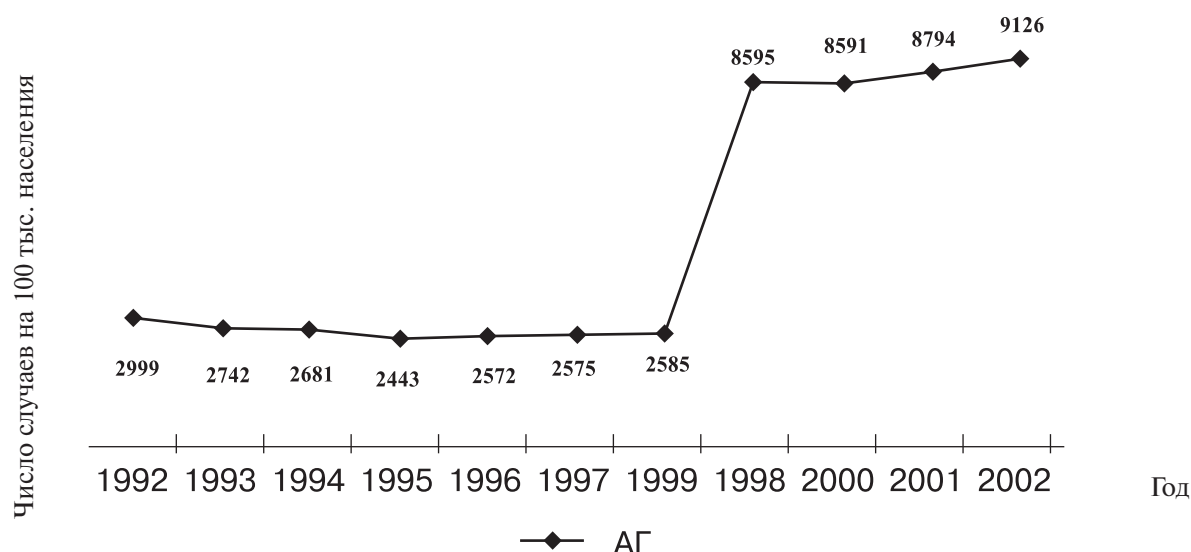


Рис. 1. Распространенность АГ в г. Москве в 1992 — 2002 гг.

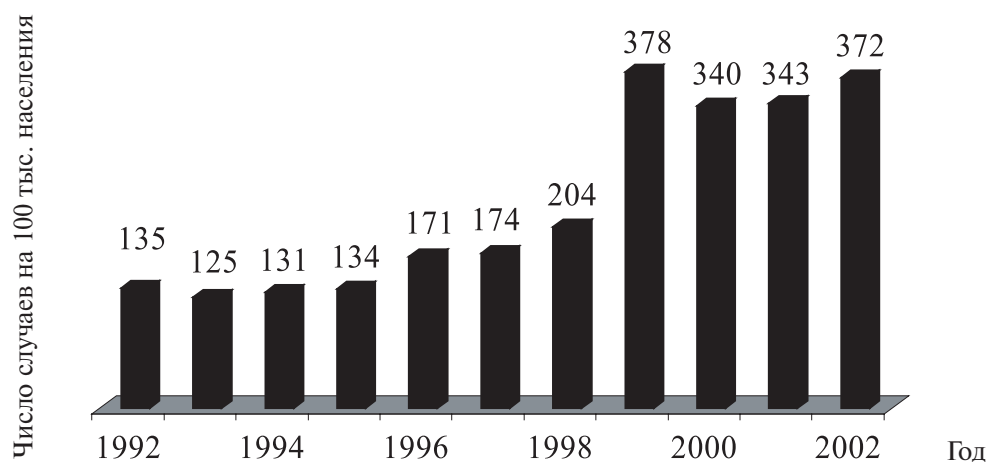


Рис.2. Заболеваемость АГ в г. Москве в 1992-2002 гг.

распространенности АГ и до 1998 года колебания кривой были незначительны. В 1992-1997 гг. число впервые выявленных случаев АГ менялось недостоверно. Объяснением данному факту являются известные социальные причины, заставлявшие людей не обращаться к врачу, предпочитая самолечение [5, 6].

В 1999 г. в г. Москве отмечено значительное увеличение распространенности (в 3,6 раза) и заболеваемости (на 11,7% — в 1998 г. и на 18,5% — в 1999 г.) АГ, что, по-видимому, можно объяснить несколькими причинами. Первое — это, так называемый, человеческий фактор, явившийся причиной увеличения обращаемости. Второе — в результате принятия Правительством Москвы и Комитетом здравоохранения целевой подпрограммы «Целевая диспансеризация населения по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения трудоспособного возраста в Москве» стали улучшаться статистические показатели. И, наконец, третье — переход на Международную классификацию болезней X пересмотра, согласно которой больных с осложненным течением АГ, ранее включаемых в рубрику «ИБС с гипертонической болезнью» и «Цереброваскулярная болезнь с гипертонией», стали относить к рубрикам «Болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением».

Результаты целевой диспансеризации

В целях реализации постановления Правительства Москвы от 30.12.97. № 941 «О мерах по охране здоровья населения г. Москвы на 1998-1999 гг.» Комитетом здравоохранения была утверждена Комплексная программа «Целевая диспансеризация населения г. Москвы» (Приказы КЗ №154 от 25.03.98., №308 от 14.07.00.), одной из подпрограмм которой явилась «Целевая диспансеризация населения по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний».

Целью подпрограммы было не только выявление больных, но и определение факторов риска, способ-

ствующих возникновению таких заболеваний. Приказ Комитета здравоохранения и положение о диспансеризации определили не только выявление факторов риска, критерии состояния здоровья пациента (здоров, совет по немедикаментозному лечению, направление на консультацию к врачу), но и тактику дальнейшей работы с больными.

Началу диспансеризации предшествовала подготовительная работа: было открыто и оснащено необходимым оборудованием 224 кабинета доврачебного контроля и осмотра (КДК), разработана компьютерная программа для хранения и обработки полученных данных, обучен средний медицинский персонал.

Диспансеризация проводилась в возрастной группе 35-55 лет, т.к. пациенты этого возраста склонны к недооценке состояния собственного здоровья, и именно на этот возраст чаще всего приходится начало заболевания.

Целью диспансеризации было «...создание системы профилактики и ранней диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы и адекватного пожизненного лечения указанной патологии...». Комитетом здравоохранения были разработаны: положение о кабинете доврачебного контроля и осмотра; инструкция о проведении мероприятий в кабинете доврачебного контроля и осмотра; карта регистрации пациента, обследованного в кабинете доврачебного контроля и осмотра (табл. 1); формы оперативного отчета о работе кабинета доврачебного осмотра и контроля и о выполнении подпрограммы «Целевая диспансеризация населения по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний».

Согласно инструкции, в КДК проводилось анкетирование больных. При наличии только одного из факторов риска (индекс массы тела выше 25 кг/см², табакокурение, повышение АД свыше 140/90 мм рт. ст., глюкозы — до 6,5 ммоль/л натощак или 7,6 ммоль/л после еды, холестерина — до 5 ммоль/л) ме-

Таблица 1

Форма карты регистрации пациента, обследованного в кабинете доврачебного контроля и осмотра

Номер в регистре
№ страхового полиса
Дата заполнения
Ф.И.О.
Пол пациента: муж.; жен.
Возраст (полных лет)
Адрес
Социальное положение: 1-руководитель; 2-служащий; 3-рабочий; 4- учащийся; 5-неработающий;
Рост.....Вес.....Индекс массы тела (норма-25)
Артериальное давление
Холестерин (норма — менее 5,2 ммоль/л)
Глюкоза (норма – менее 5,5 ммоль/л)

дицинской сестрой (фельдшером) пациенту давался совет по немедикаментозному устранению выявленного фактора риска (табл. 1) и объяснялась необходимость повторного обращения через полгода. При превышении указанных пограничных значений (АД 140/90 мм рт. и выше, содержание глюкозы более 6,5 ммоль/л натощак или 7,6 ммоль/л после еды, холестерина более 5,0 ммоль/л) пациенту рекомендовали повторное посещение на следующий день натощак. Если при повторном обращении обнаруженные факторы оставались повышенными, больного направляли к участковому врачу. Если показатели повторного обследования не превышали норму, пациенту давали нижеуказанный совет (табл. 2).

При выявлении двух факторов риска обратившийся пациент направляется к участковому врачу или эндокринологу. При обнаружении трех и более факторов риска обратившийся пациент направляется к кардиологу и неврологу. При наличии у больного жалоб на состояние здоровья медицинская сестра(фельдшер) направляет больного к лечащему врачу, независимо от констатации факторов риска.

В результате проведенных мероприятий в

Таблица 2

Советы по немедикаментозному устранению факторов риска

Фактор риска	Совет
Табакокурение	Отказаться от курения
Повышенное АД	Соблюдение режима труда и отдыха, прекращение табакокурения и злоупотребления алкоголем, ограничение приема поваренной соли с пищей
Повышенный ИМТ	Ограничение потребления с пищей жиров и углеводов, легкие спортивные упражнения
Повышение глюкозы	Ограничение употребления углеводной пищи
Повышение холестерина	Ограничение употребления жирных и мясных продуктов

Таблица 3

Заболевания, выявленные при целевой диспансеризации населения

Наименование	Процент от числа больных, поставленных на диспансерный учет
Гипертоническая болезнь	49,0%
ИБС	21,4%
Сахарный диабет	12,9%
Ожирение	5,1%
Другие заболевания	11,0%

Таблица 4

Количественная характеристика факторов риска, выявленных при целевой диспансеризации населения

Факторы риска	Процент от общего количества пациентов с факторами риска
Повышенный ИМТ	28%
Табакокурение	28%
Повышенное АД	26%
Гипергликемия	9%
Гиперхолестеринемия	9%

1998-2001 гг. обследовано более 1,5 млн. человек. У 2,8% из них выявлены заболевания, и они поставлены на диспансерный учет, у 58% обследованных обнаружены факторы риска и 39,9% признаны здоровыми; 34,9% получили совет по немедикаментозному лечению.

Среди выявленных больных наибольшее число составили пациенты с АГ. Все они поставлены на диспансерный учет в поликлиниках (табл. 3).

Вторым, но не менее важным, результатом диспансеризации было выявление у 58% пациентов факторов риска. Наиболее часто среди факторов риска отмечались повышенный ИМТ – 28%, табакокурение – 28% и повышение уровня АД – 26% (табл. 4).

Подобные результаты получены в 2000-2001 годах ГНИИЦ профилактической медицины в результате проведения методом телефонного опроса 1,5 тыс. москвичей в возрасте 25-64 лет по унифицированной системе мониторинга поведенческих факторов риска развития неинфекционных заболеваний [6]. Так, наибольшую распространенность среди факторов риска имели повышенный ИМТ — у 41% мужчин и у 34% женщин, ожирение, которое констатировано у 10% мужчин и у 18% женщин. В России распространенность повышенного ИМТ в возрастной группе от 25 до 64 лет составляет 44-59% у мужчин и 59-74% — у женщин [7]; в Финляндии — 58% у мужчин и 52% — у женщин, в Венгрии — 76% у мужчин и 56% — у женщин [8].

Табакокурение, по данным ГНИИЦ профилактической медицины, также является одним из самых распространенных факторов риска — в Москве ку-

Таблица 5
Количественная характеристика сочетаний факторов риска, выявленных при целевой диспансеризации населения

Сочетания факторов	Процент от общего количества пациентов с факторами риска
Сочетание 2 факторов риска:	27,1%
Табакокурение+АД	3,4%
Повышенный ИМТ +АД	8,1%
Табакокурение +повышенный ИМТ	8,2%
Сочетание 3 факторов риска:	7,8%
Табакокурение+АД+ повышенный ИМТ	2,3%
Повышенный ИМТ +АД+ гиперхолестеринемия	1,5%
Табакокурение +повышенныйИМТ + гиперхолестеринемия	1,0%
Сочетание 4 факторов риска	1,6%
Сочетание 5 факторов риска	0,1%

рят 57% мужчин и 21% женщин [6]. В России, по данным национальной выборки, в возрастной группе от 25 до 64 лет курят 59,9% мужчин и 8,1 % женщин [9].

По данным ГНИИЦ профилактической медицины, повышенное АД в возрастной группе 25-64 лет отмечалось у 35% опрошенных. По нашим данным, повышенное АД встречалось у 27% обследованных в 1998 году, у 22,3% — в 1999 году, а в последующие годы — только у 20,4% обследованных в ходе целевой диспансеризации.

По данным опроса ГНИИЦ профилактической медицины, повышенный уровень холестерина отме-

чался у 24% мужчин и у 32% женщин, при этом у мужчин в возрасте 35-64 лет — в 39% случаев. Гиперхолестеринемия в ходе целевой диспансеризации отмечалась у 9% больных. По данным других исследователей, распространенность гиперхолестеринемии в России в возрастной группе от 25 до 64 лет составляет, в среднем, 29% среди мужчин и 32% среди женщин [10].

Несмотря на похожие тенденции в распространении факторов риска, полученные при телефонном опросе и в ходе целевой диспансеризации, абсолютные значения значительно различались. Эта разница обусловлена как разными методами получения результата, так и разными возрастными группами, в которых проводилось изучение факторов риска. Но оба исследования свидетельствуют о высокой распространенности факторов риска среди москвичей.

Среди обследованного населения в ходе целевой диспансеризации в 27,1% случаев отмечалось наличие 2-х факторов риска, в 7,8% — 3-х факторов риска и в 1,6 % случаев имело место сочетание 4-х факторов риска. И только у 0,1% обследованных имелось сочетание всех 5 факторов риска (табл.5).

Лечение АГ в лечебно-профилактических учреждениях Москвы

С целью улучшения качества проводимой терапии, Комитетом здравоохранения были разработаны «Стандарты медикаментозного лечения основных заболеваний терапевтического профиля в амбулаторно-поликлинических условиях препаратами, включенными в перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения, отпускаемых по ре-

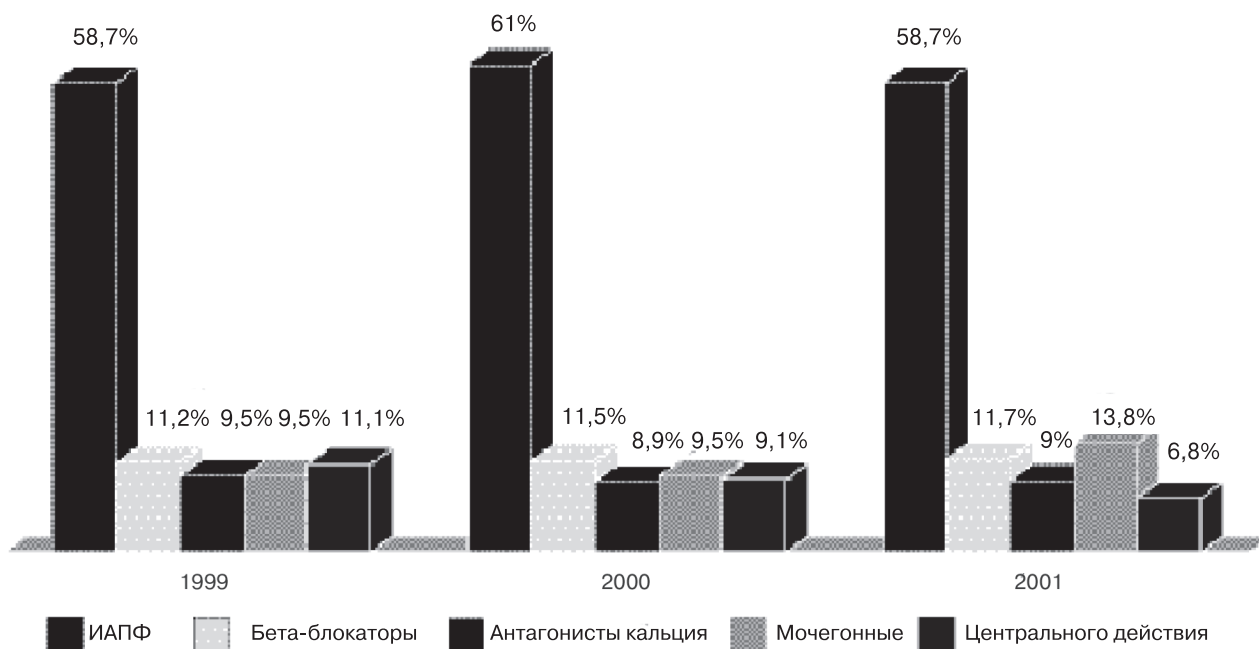


Рис. 3. Структура медикаментозной терапии АГ в г. Москве в 1999-2002 гг.

Таблица 6

Причины несоблюдения больными артериальной гипертонией рекомендаций врача

Причины	Процент от числа опрошенных
Отсутствие преемственности лечения	27%
Финансовые затруднения	24%
Осложнения фармакотерапии	18%
Немотивированный отказ от лечения	31%

цептам врачей бесплатно или со скидкой в г. Москве» (составлены на основании распоряжения мэра Москвы от 12.07.2000г. №747-РМ «Об организации обеспечения отдельных категорий населения г. Москвы лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно или со скидкой»).

Нами была изучена структура медикаментозной терапии АГ в декретированной группе населения (больные, получающие препараты бесплатно). Полученные результаты (рис. 3) свидетельствуют, что основную группу препаратов для лечения больных АГ в 1999-2001 годах составили ингибиторы АПФ, применяемые практически у 60% больных. Положительным фактом является и уменьшение в структуре терапии препаратов центрального действия с 11,1% до 6,8%, и рост числа мочегонных препаратов с 9,5% до 13,8%.

Проведенный нами опрос 500 больных АГ, находящихся на стационарном лечении, в котором приняли участие 229 (48,5%) женщин и 271 (54,2%) мужчин (средний возраст больных — 61,4±13,4 года) выявил, что соблюдали рекомендации врача и регулярно принимали препараты 35 % больных; принимали препараты нерегулярно и пренебрегали рекомендациями по диете и здоровому образу жизни 34%; 31% больных практически не получали регулярной терапии.

Данные о несоблюдении пациентами рекомендаций врача и отказе от лечения имеются в сообщениях и других исследователей. Так, ГНИЦ профилактической медицины приводит данные об отказе от лечения 59,6% мужчин и 40,3 % женщин, больных АГ [6]. По данным Шапиро И.А., в Хабаровском крае регулярное лечение гипотензивными препаратами получают только 67,6% больных [5]. Т. Denolle et al. (Франция) отметили, что до 38% пациентов, страдающих АГ, не принимали лекарственных препаратов [11].

По нашим данным, основными причинами несоблюдения рекомендаций врача были немотивированный отказ от лечения (31%) и отсутствие преемственности лечения (27%), (табл. 6).

В других исследованиях, проведенных в России, больные в качестве причин нерегулярного приема препаратов или отказа от лечения отмечали финансовые трудности — в 51,5% случаев, забывчивость — в 29,3%, неудобства частого приема — в 24,7%, отсут-

Таблица 7

Причины госпитализации больных артериальной гипертонией

Заболевание	Процент от общего числа ассоциированных заболеваний
ИБС, стенокардия	32,5%
Острый инфаркт миокарда	23,5%
Цереброваскулярная болезнь	22%
Другие	22%

вие поддержки со стороны врача — в 7,8%, и 29,8% больных были убеждены в ненужности постоянного приема препаратов [5]. Результаты полученных исследований неоднозначны. С одной стороны, врачами, как правило, назначаются адекватные схемы лечения, но при этом достаточно большой процент больных их не выполняет.

Осложнения АГ

Безусловно, кроме динамики распространенности и заболеваемости АГ, большое значение имеет заболеваемость и летальность ассоциированных с ней заболеваний: цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и ОИМ.

По данным, полученным нами при анализе причин госпитализации больных АГ, установлено, что в 50% случаев причиной госпитализации были ассоциированные заболевания, ведущее место среди которых занимает стенокардия и ОИМ (табл.7).

По данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г.Москвы, с 1991 по 1996 год в Москве отмечался рост заболеваемости ЦВБ, с 1996 года рост заболеваемости прекратился и появилась тенденция снижения этого показателя: с 465 в 1997 г. до 409 в 2001 г. (на 100 тыс. населения). Заболеваемость ОИМ стабилизировалась с 1997 года на цифрах 143-146 на 100 тыс. населения.

Снизилась летальность ОИМ с 25,9% (1993г.) до 19,7% (2001г.). В этот же период летальность ЦВБ также снизилась с 11,3% до 8,4% (на 100 тыс. населения).

Положительная динамика заболеваемости и летальности при ОИМ и ЦВБ косвенно свидетельствует о продуктивности организационных мероприятий, проводимых в Департаменте здравоохранения города.

Подводя итоги результатов работы учреждений здравоохранения Москвы по выработке дальнейших, более эффективных методов борьбы с артериальной гипертензией, можно сделать следующие выводы:

— рост заболеваемости артериальной гипертонии в Москве требует более пристального внимания к проблеме и проведения профилактических мероприятий, направленных на коррекцию и исключение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и оптимизацию лечения больных артериальной гипертонией с целью предупреждения развития

осложнений АГ;

— организационные мероприятия, проводимые Департаментом здравоохранения, позволяют уменьшить рост числа и летальности таких осложнений АГ, как ОИМ, ЦВБ;

— основные организационные мероприятия должны быть направлены не только на лечение больных АГ, но, в первую очередь, на формирование здорового образа жизни, что включает в себя и профилактику факторов риска развития АГ и связанных с ней осложнений;

— устойчивого снижения распространенности и заболеваемости АГ можно ожидать только при проведении мероприятий по коррекции факторов риска ССЗ среди населения г. Москвы;

— улучшения качества лечения в настоящее время возможно добиться только при индивидуальной работе с пациентами в школах для больных АГ, которые были созданы в 1991 году (Приказ Комитета здравоохранения города Москвы № 404 от 12.09.01.) и начали активную работу во всех поликлинических учреждениях

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. «Артериальная гипертония. Информированность, лечение, контроль» Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. 2001;4:3-7.
2. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. Arch. Intern. Med. 1993;153:598-615
3. Stoks J III, Kannel W.B., Wolf P.A. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease/ The Framingham study — 30 years of follow-up. Hypertension. 1989; 13 (suppl. I): 113-118.
4. McGovern P.G., Burke G.L., Sprafka J.M. et al. Trends in mortality, morbidity, and risk factor levels for stroke from 1960 through 1990/ The Minnesota Heart Survey. JAMA 1992; 1268:753-59.
5. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002,1,16-21.
6. Разработка системы мониторингирования поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России. Исследование в Москве 2000-2001 гг./ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва, 2002.
7. Потемкина Р.А., Ананко И.М. Выявление лиц с артериальной гипертонией и избыточной массой тела методом почтового опроса. Кардиология. 1989;7:77-80.
8. Morgenstern W., Tsechovski M. S., Nussel E., Schettler G. (Eds.) Baseline Evaluation CINDI Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Programme. World Health Organization Regional Office for Europe. 1992.
9. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России по результатам обследования национальной представительной выборки. Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук, 1999.
10. К здоровой России. Политика и стратегия профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в контексте реформ здравоохранения в России. М., 1997.
11. Denolle T., Gallois H., L Hostis P. et al. Decision of treatment in relation to cardiovascular risk in isolated systolic hypertension in general practice: PREHSI study/ H/S320 ibid.

Поступила 25/05-2003

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

НАРУШЕНИЯ ПЛАЗМЕННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В., Жидко Н.И., Аронов Д.М., Оганов Р.Г.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Резюме

У 70 больных с наличием хотя бы одного из двух факторов риска атеросклероза и ИБС - артериальной гипертензии (АГ) или дислипидемии (ДЛП) изучали состояние систем липидного транспорта и гемостаза. Обнаружены достоверные отличия больных с комбинацией АГ и ДЛП от группы с изолированной ДЛП: более высокие уровни общего холестерина (ХС) и ХС ЛНП (липопротеидов низкой плотности), триглицеридов (ТГ), атерогенного аполипопротеина В. От группы с изолированной АГ больные с наличием двух факторов риска отличались более высокими уровнями систолического и диастолического артериального давления.

В ходе исследования удалось выявить, что тромбогенный потенциал крови, т. е. совокупность нарушений параметров системы гемостаза, способных индуцировать усиленное тромбообразование, высок как при наличии АГ, так и ДЛП. Однако если у больных с изолированной ДЛП основной вклад вносит снижение активности систем противосвертывания и фибринолиза, то при АГ ведущим звеном оказывается повышенная агрегация тромбоцитов. Сочетание найденных у больных с комбинацией АГ и ДЛП изменений параметров липид-транспортной системы - повышение уровня общего холестерина (за счет атерогенных ЛНП), ТГ, апо В и изменений в системе гемостаза - повышение уровня фибриногена и максимально достигнутой в течение 10 минут спонтанной агрегации тромбоцитов — можно рассматривать как маркер атеротромбогенности сочетания АГ и ДЛП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, гемостаз, агрегация тромбоцитов, атеросклероз.

Согласно современным представлениям, важная роль в патогенезе атеросклероза и связанных с ним заболеваний принадлежит артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии (ДЛП); более того, показано, что при их сочетании суммарный риск ИБС многократно возрастает [17]. Важно отметить, что эти факторы риска относятся к числу модифицируемых; в этой связи можно считать, что изучение ключевых механизмов, обуславливающих повышенную атерогенность их сочетания, позволит выявить те потенциальные звенья, на которые целесообразно нацеливать направленное корригирующее воздействие.

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования проблемы влияния различных факторов риска ИБС на прогноз, проведенные в последние 15 лет, стали основой для пересмотра некогда традиционных взглядов на возможность значительного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний только за счет нормализации артериального давления (АД) и липидного спектра крови. Отмечено, что при адекватной гипотензивной терапии снижается смертность от инсультов, обусловленных, прежде всего, неконтролируемым высоким АД, однако сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфарктов миокарда и заболевае-

мость ИБС среди больных с мягкой и умеренной АГ остается достаточно высокой [9].

Согласно литературным данным [6], пациенты с комбинацией двух основных факторов риска ИБС — АГ и ДЛП, — особенно мужчины 40-65 лет, являются одной из самых прогностически неблагоприятных групп в отношении развития острых коронарных синдромов — инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, а также инсульта. Одной из причин развития этих опасных осложнений АГ при ее сочетании с ДЛП является, в большинстве случаев, разрыв атеросклеротической бляшки с последующим развитием тромбоза.

Основными причинами все еще высокого уровня неблагоприятных исходов широко распространенной в нашей стране гипертонической болезни являются тромботические окклюзии мозговых и коронарных артерий, тромбоэмболии и тромботические инфаркты органов. Некоторые исследователи полагают, что отсутствие соответствующего адекватному снижению АД уменьшения смертности от инфаркта и инсульта при АГ может быть следствием нарушений в системе коагуляции крови [12]. Действительно, по данным проспективного исследования PROCAM, проведенного среди мужчин 40-65 лет, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с

АГ частично зависит от дисбаланса в системе гемостаза [10].

В многочисленных исследованиях убедительно показано, что АГ сопровождается изменением агрегации тромбоцитов, выявлено наличие при АГ гиперкоагуляции и гипофибринолиза, гиперфункции тромбоцитов [7, 11]. Из выделяемых различными авторами маркеров высокого тромботического риска у больных с наличием АГ следует отметить такие компоненты гемостаза, как показатели свертывающей системы (фибриноген, тромбин), противосвертывающие факторы (антитромбин (АТ) III) и компоненты системы фибринолиза (α 2-антиплазмин, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор).

Значительные сдвиги в системе гемостаза (повышение уровня VII, IX, X факторов свертывания, комплекса тромбин-АТIII, ингибитора тканевого активатора плазминогена) выявлены также при ДЛП. Отмечено, что у больных АГ нарушения в системе гемостаза, особенно изменения агрегации тромбоцитов, могут быть выражены в разной степени в зависимости от наличия и выраженности ДЛП [15].

Поиск путей воздействия на атеротромбоз диктует необходимость детального исследования механизмов его развития, изучения роли плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза в реализации атерогенности сочетания АГ и ДЛП, а также выявления маркеров тромбообразования при таком сочетании. В связи с этим, целью настоящей работы явилась комплексная оценка основных биохимических показателей двух важнейших метаболических систем — липидного транспорта и гемостаза — как маркеров атерогенности и тромбогенности крови у мужчин с сочетанием АГ и ДЛП. Для этого решались следующие задачи:

1) оценить состояние отдельных звеньев системы гемостаза (плазменно-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего, фибринолитического) и липид-транспортной системы у больных с комбинацией двух основных факторов риска ИБС — АГ и ДЛП;

2) оценить наличие ангиографических проявлений коронарного атеросклероза и его характеристики при сочетании АГ и ДЛП или наличии одного из этих факторов риска ИБС.

Материал и методы

Обследовано 70 мужчин 40-65 лет из группы пациентов, состоящих на диспансерном учете в ГНИЦ ПМ МЗ РФ и соответствующих критериям включения в настоящее исследование: наличие артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление (САД) выше или равно 140 и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) выше или равно 90 мм рт. ст.) и/или дислипотеидемии (общий холестерин (ХС) выше 200 мг/дл и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) выше 130 мг/дл; и/или ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ниже 39 мг/дл; и/или триглицериды (ТГ) выше 200 мг/дл).

Критериями исключения были: сахарный диабет, недостаточность кровообращения III и IV клинической стадии, стойкие нарушения ритма сердца, заболевания крови, невозможность отмены терапии по поводу любого другого заболевания.

Основную группу составили 46 больных с сочетанием АГ и ДЛП. В группы сравнения включены больные с ДЛП без АГ (n=12) и с АГ без ДЛП (n=12).

Клиническое обследование больных включало сбор анамнеза (по модифицированному опроснику ARIC), измерение АД на руках и ногах не менее 3 раз с интервалом не менее 5 минут, определение индекса массы тела (отношения массы тела в кг к росту в м²), ЭКГ, ЭхоКГ, осмотр глазного дна, коронароангиографию.

Биохимические исследования крови включали определение уровня в сыворотке крови ХС, анализ его распределения в липопротеидах отдельных классов, уровня ТГ, а также основных аполипопротеинов (апо) липопротеидов низких плотностей — апо В и ЛВП — апо AI. Всем больным определяли следующие параметры гемостаза: спонтанную агрегацию тромбо-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (M $\pm$ SEM)

Параметры	Группа 1 (АГ+ДЛП), (n=46)	Группа 2 (ДЛП), (n=12)	Группа 3 (АГ), (n=12)
Возраст, лет	54,1 $\pm$ 0,9	51,3 $\pm$ 2,7	51,4 $\pm$ 2,6
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 $\pm$ 0,5 ^a	24,8 $\pm$ 0,8	27,3 $\pm$ 0,9
САД, мм рт. ст.	58,6 $\pm$ 2,6 ^{a,6}	133,0 $\pm$ 5,4	152,5 $\pm$ 2,3
ДАД, мм рт. ст.	98,9 $\pm$ 1,5 ^{a,6}	82,0 $\pm$ 1,6	93,8 $\pm$ 1,8
Количество больных с коронарным атеросклерозом	35	3	6
Количество больных со стенозом коронарных артерий 50% и выше	17	0	2
Максимальная степень стеноза коронарных артерий, %	38,5 $\pm$ 4,3 ^{a,6}	11,0 $\pm$ 5,6	20,8 $\pm$ 6,0
Количество пораженных сосудов	1,6 $\pm$ 0,2 ^{a,6}	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2; ⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3.

Таблица 2
Липидный профиль сыворотки крови больных (М±SEM)

Показатели, мг/дл	Группа 1 (АГ+ДЛП), n=46	Группа 2 (ДЛП), n=12	Группа 3 (АГ), n=12
ХС Общий	246,5 ± 5,2 ^a	218,9 ± 5,1	187,8 ± 4,1
ХС ЛОНП	38,2 ± 2,9 ^a	29,8 ± 3,6	22,1 ± 2,4
ХС ЛНП	163,7 ± 5,6 ^a	144,3 ± 6,7	118,0 ± 2,7
ХС ЛВП	42,9 ± 1,3	43,8 ± 2,9	47,7 ± 2,6
ТГ	194,8 ± 15,6 ^a	139,5 ± 16,7	113,8 ± 11,7
Аполипопротеин AI	149,6 ± 4,4	145,1 ± 11,8	151,5 ± 7,0
Аполипопротеин B	137,2 ± 5,4 ^{a,6}	108,6 ± 9,1	107,5 ± 4,8
АпоB/апоAI	0,92 ± 0,03 ^{a,6}	0,78 ± 0,09	0,73 ± 0,05

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2; ⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3.

цитов, общие параметры коагулограммы — активированное частичное тромбопластиновое время плазмы (АЧТВ), тромбиновое и протромбиновое время плазмы; уровни фибриногена, АТIII, плазминогена, α2-антиплазмина, фибринолитическую активность плазмы крови.

Кровь брали в утренние часы после двенадцатичасового голодания и воздержания от курения. Медикаментозная терапия в период обследования и в течение 7 предшествующих дней больным не проводилась.

Содержание общих ХС и ТГ определяли энзиматически с помощью наборов фирмы «Randox» на автоанализаторе «Centrifichem -600». ХС ЛВП определяли тем же методом после осаждения из сыворотки апоВ-содержащих ЛНП и ЛОНП фосфовольфрамовой кислотой на том же автоанализаторе. ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда, если уровень ТГ не превышал 400 мг/дл. Уровни аполипопротеинов определяли методом иммунонефелометрии на лазерном автоанализаторе фирмы «Behring» с применением антисывороток и контрольно-калибровочного материала той же фирмы. Фибриноген определяли функционально-кинетическим методом с использованием рептилазы фирмы «Boehringer Mannheim». Тромбиновое время, протромбиновое время и АЧТВ определяли стандартными методами, основанными на определении времени свертывания. АТIII, плазминоген, α2-антиплазмин определяли фотометрическим методом с использованием хромогенных субстратов. Фибринолитическую активность определяли методом, основанным на измерении времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы крови [3].

Агрегацию тромбоцитов регистрировали графически на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220А НПФ БИОЛА) [1]. Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировалась агрегационная кривая, записанная в течение 10 минут без индукторов. Степень агрегации тромбоцитов определяли

как максимальное увеличение сигнала, отражающего изменения среднего размера агрегатов в суспензии, в относительных единицах (о.е.). Рассчитывали также показатель агрегации, равный квадрату степени агрегации минус 1.

Материал обработан с помощью программы «Statistica 5,0». Все результаты исследования представлены в виде М ± SEM. Достоверность результатов оценивали по непарному t-критерию Стьюдента; достоверными считали различия при значении p<0,05.

Результаты

Клиническая характеристика больных после распределения по группам, в соответствии с вышеизложенными критериями АГ и ДЛП, представлена в табл. 1.

При полной сопоставимости всех трех групп по возрасту, больные с сочетанием двух основных факторов риска — АГ и ДЛП — имели достоверно более высокие значения САД и ДАД, по сравнению с группой с изолированной АГ, и более высокий индекс массы тела, по сравнению с группой с изолированной ДЛП. Согласно данным коронароангиографии, в группе с сочетанием АГ и ДЛП атеросклеротические изменения коронарных артерий встречались чаще и были достоверно более выраженными (табл. 1).

Сравнительный анализ показателей липид-транспортной системы (табл. 2) выявил достоверные отличия больных с комбинацией АГ и ДЛП от группы с изолированной ДЛП, что выражалось более высокими уровнями общего ХС, ХС ЛНП и ТГ. Уровень атерогенного аполипопротеина В оказался также достоверно самым высоким в группе с сочетанием двух факторов риска. Это было сопряжено с более высоким отношением апо В/апо AI.

Из табл. 3 видно, что во всех трех группах общие параметры коагулограммы (АЧТВ, тромбиновое и протромбиновое время) существенно не различались. В то же время, уровень фибриногена в группе с сочетанием АГ и ДЛП был достоверно выше по сравнению с группами с изолированными АГ и ДЛП.

Концентрация основного компонента противосвертывающей системы крови — АТIII оказалась достоверно выше в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с группой только с ДЛП, но достоверно ниже по сравнению с группой с изолированной АГ. При анализе фибринолитической системы обнаружено, что уровень плазминогена в группах с сочетанием АГ с ДЛП и изолированной АГ существенно не различался (145,2±2,0% и 144,7±4,8%, соответственно), но был достоверно более высок, чем в группе с изолированной ДЛП (131,7±4,2%). Аналогичные данные получены и в отношении α2-антиплазмина, уровень которого оказался у больных с соче-

Таблица 3
Характеристика системы гемостаза (M±SEM)

Параметры	Группа 1 (АГ+ДЛП), n=46	Группа 2 (ДЛП), n=12	Группа 3 (АГ), n=12
Тромбиновое время,сек	11,8 ± 0,1	12,0 ± 0,2	11,7 ± 0,3
АЧТВ, сек	39,6 ± 0,8	37,4 ± 1,2	39,2 ± 1,2
Протромбиновое время,сек	0,99 ± 0,01	1,03 ± 0,03	1,00 ± 0,02
Фибриноген, г/л	2,88 ± 0,08 ^{a,6}	2,53 ± 0,16	2,51 ± 0,12
Антитромбин III, %	115,3 ± 1,8 ^{a,6}	107,4 ± 4,1	123,9 ± 3,3
Плазминоген, %	145,2 ± 2 ^a	131,7 ± 4,2	144,7 ± 4,8
Альфа2-антиплазмин, %	116,5 ± 1,1 ^a	110,2 ± 2,8	116,9 ± 2,5
Фибринолитическая активность, мин.	327 ± 15 ^{a,6}	263 ± 16	256 ± 16
Количество тромбоцитов в мкл крови	266 ± 6	264 ± 12	262 ± 9

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2;

⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3.

танием АГ и ДЛП достоверно выше, чем при изолированной ДЛП и практически не отличался от такового в группе больных с изолированной АГ. Фибринолитическая активность плазмы крови больных оказалась достоверно ниже в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП: время лизиса сгустка в этой группе было значительно больше (327±15 минут) по сравнению с группами с изолированными АГ и ДЛП, в которых были получены значения 263±16 и 256±16 минут, соответственно.

В табл. 4 показаны степень и показатель спонтанной агрегации тромбоцитов на 2-й, 5-й и 10-й минутах, а также степень и показатель максимальной (в течение 10 минут) агрегации, выраженные в относительных единицах среднего размера агрегатов.

Разница в степени агрегации между группами выявлена уже на второй минуте, однако показатель агрегации во всех группах был меньше 1,0, что характерно для спонтанной агрегации у практически здоровых лиц. На 5-й минуте степень спонтанной агрегации в обеих группах с АГ была достоверно выше по сравнению с группой ДЛП (1,50±0,06 и 1,41±0,08 против 1,17±0,04, соответственно), а на 10-й минуте степень спонтанной агрегации оказалась достоверно выше в группе с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с группами с изолированной АГ и изолированной ДЛП (1,85±0,13 против 1,54±0,07 и 1,25±0,05, соответственно). Степень максимальной спонтанной агрегации (достигнутой в течение 10 минут) также была достоверно выше в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП (2,09±0,22) по сравнению как с группой с изолированной АГ (1,56±0,08), так и с группой с изолированной ДЛП (1,29±0,04). Интересно, что в группах с комбинацией АГ и ДЛП и с изолированной АГ и

на 5-й, и на 10-й минуте показатель агрегации превышал 1,0, тогда как в группе с изолированной ДЛП он не достигал этого значения.

Типичные кривые спонтанной агрегации тромбоцитов для каждой группы больных представлены на рис. 1-4. Анализ индивидуальных кривых агрегации (агрегатограмм) показал, что в группе с сочетанием АГ и ДЛП у 5 из 46 больных (около 10% случаев) имела место патологическая спонтанная агрегация (рис. 2) с достижением значений степени агрегации от 3,2 до 8,2 о.е., характерных для агрегации, индуцированной АДФ или адреналином. В группах с изолированной АГ и изолированной ДЛП подобного типа агрегатограмм не выявлено.

Обсуждение

Комплексная оценка параметров гемостаза и показателей системы транспорта липидов в сопоставлении с клиническими данными больных трех групп (с сочетанием двух факторов риска — АГ и ДЛП и с наличием только одного из них) выявила следующее:

1. Свертывающая система крови

Более высокий уровень фибриногена в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с группами с одним из этих факторов риска ИБС, свидетельствует о выраженной гиперкоагуляции и отражает, по-видимому, повышенную тромбогенность крови таких больных. Согласно данным различных многоцентровых исследований, гиперфибриногемия является доказанным независимым предиктором коронарной болезни сердца [10]. Возможно, именно повышенный уровень фибриногена обеспечивает реализацию атерогенности сочетания артериальной гипертензии с дислипидемией. Тонкие механизмы, посредством которых фибриноген вносит вклад в атерогенез, остаются гипотетическими и могут быть связаны с образованием фибрина, повышением вязкости крови, воспалением, повышенной агрегацией тромбоцитов, проявлением существующей ранее тромбофилии и стимуляцией пролиферации мышечных клеток.

Таблица 4

Спонтанная агрегация тромбоцитов (M±SEM)

Время агрегации (мин)	Параметры агрегации	Группа 1 (АГ+ДЛП), n=46	Группа 2 (ДЛП), n=12	Группа 3 (АГ), n=12
2-я минута	Степень	1,32±0,04 ^a	1,12±0,03	1,27±0,06
	Показатель	0,82±0,13 ^a	0,36±0,11	0,74±0,22
5-я минута	Степень	1,50±0,06 ^a	1,17±0,04	1,41±0,08
	Показатель	1,48±0,30 ^a	0,39±0,09	1,05±0,23
10-я минута	Степень	1,85±0,13 ^{a,6}	1,25±0,05	1,54±0,07
	Показатель	3,26±0,78 ^{a,6}	0,61±0,13	1,44±0,23
Максим. агрегация	Степень	2,09±0,22 ^{a,6}	1,29±0,04	1,56±0,08
	Показатель	5,60±1,90 ^{a,6}	0,67±0,11	1,51±0,24

Примечания: ^a - p<0,05 по сравнению с группой 2;

⁶ - p<0,05 по сравнению с группой 3

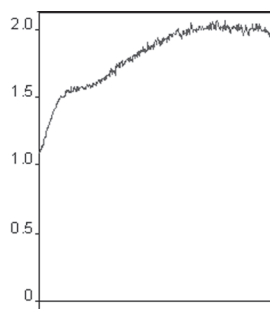


Рис. 1. Больной С., 52 г. – группа 1 (сочетание АГ и ДЛП)

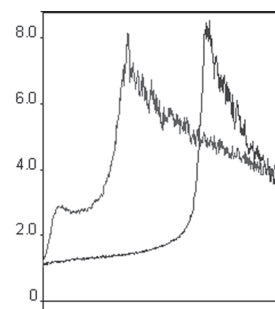


Рис. 2. Больные С. и Ш., 51 г. – группа 1 («патологическая» спонтанная агрегация, выявленная только в группе с сочетанием АГ и ДЛП у 5 больных – около 10%)

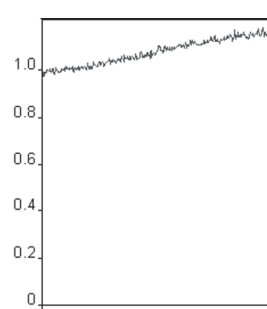


Рис. 3. Больной З., 52 г. – группа 2 (изолированная ДЛП)

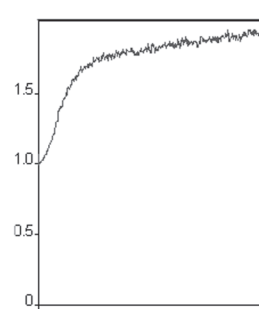


Рис. 4. Больной Д., 51 г. – группа 3 (изолированная АГ)

Типичные кривые спонтанной агрегации тромбоцитов больных каждой группы

II. Противосвертывающая система крови

Анализ уровня АТIII, как основного компонента противосвертывающей системы, показал, что максимальные его значения в группе больных с изолированной АГ сочетались с повышением спонтанной агрегации тромбоцитов и наличием у половины больных в группе атеросклероза умеренной выраженности (табл. 1, 4). В то же время, в группе с изолированной ДЛП, где спонтанная агрегация тромбоцитов незначительна и только у четвертой части больных в группе имеются атеросклеротические изменения минимальной выраженности, значения АТIII оказались самыми низкими. В группе больных с сочетанием АГ и ДЛП, где, с одной стороны, имеет место повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, а с другой — наличие более чем у половины больных тяжелого атеросклероза, были получены промежуточные для этого показателя значения.

Данные о повышенном уровне АТIII у мужчин 40-65 лет с АГ, по сравнению с нормотензивными лицами такого же возраста, получены и в исследовании PROCAM, причем выявлена положительная бивариантная корреляция этих параметров с уровнем АД. Однако активность АТIII нельзя оценивать в отрыве от атеросклеротических процессов, поскольку при наличии АГ и атеросклероза повышение активности АТIII является, до определенных пределов, возможным компенсаторным противоатеротромботическим механизмом.

Таким образом, повышение уровня АТIII при АГ (как изолированной, так и в сочетании с ДЛП) можно считать маркером изменений противосвертывающей системы гемостаза, отражающим, скорее всего, компенсаторные противоагрегационные и противоатеросклеротические механизмы.

III. Система фибринолиза

Уровень плазминогена (предшественника основного фермента системы фибринолиза — плазмина) в

группах с сочетанием АГ и ДЛП и изолированной АГ практически не различался и был достаточно высоким (табл. 3). Вместе с тем, в этих группах также высоким оказался уровень $\alpha 2$ -антиплазмина, который инактивирует плазмин, опосредуя растворение фибринового сгустка. Таким образом, при повышении уровня $\alpha 2$ -антиплазмина время лизиса сгустка удлинится, и фибринолитическая активность плазмы крови снижается. Несмотря на то, что уровни противодействующего фибринолизу $\alpha 2$ -антиплазмина в обеих группах с АГ (изолированной и в сочетании с ДЛП) практически не различались, фибринолитическая активность группы с сочетанием двух факторов риска — АГ и ДЛП — была достоверно ниже. Это можно объяснить, принимая во внимание литературные данные о повышении уровня другого антифибринолитического компонента — ингибитора тканевого активатора плазминогена — как при АГ, так и при ДЛП [14]. Вероятно, в группе сочетания АГ с ДЛП, по сравнению с группами с изолированными АГ и ДЛП, в большей степени выражен дисбаланс между тканевым активатором плазминогена и его ингибитором, что и приводит к замедлению процессов фибринолиза.

Кроме того, согласно нашим данным, примерно половина больных в группах с АГ и с АГ в сочетании с ДЛП, где отмечены более высокие значения $\alpha 2$ -антиплазмина по сравнению с группой ДЛП, имеет атеросклероз коронарных артерий различной степени выраженности. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными литературы о повышении комплекса плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин не только при возникновении острых коронарных синдромов, но и при наличии атеросклероза [16].

При анализе результатов многоцентрового исследования The Atherosclerotic Risk in Communities Study была выявлена корреляция между нарушением фибринолиза и прогрессированием атеросклероза. В экс-

перименте было показано, что ЛОНП, во-первых, усиливают синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена путем регуляции экспрессии м-РНК, а, во-вторых, уменьшают связывание плазминогена эндотелиальными клетками, ингибируя, таким образом, поверхностно-локализованный фибринолиз [5]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что выраженный гипофибринолиз в группе больных с сочетанием АГ и ДЛП в определенной мере связан с достоверно более высоким в этой группе уровнем ЛОНП, по сравнению как с группой изолированной АГ, так и с группой изолированной ДЛП (табл. 2).

IV. Тромбоцитарное звено гемостаза

Данные нашего исследования о повышенной активности тромбоцитов при АГ согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследователей [2, 8]. В последнее время спонтанная агрегация тромбоцитов, наряду с общеизвестными факторами риска атеротромбоза (курение, снижение уровня ХС ЛВП, повышение ДАД, гипергликемия) выделяется как независимый фактор риска. Основанием для этого послужили результаты многоцентрового проспективного исследования HAPARG [4].

Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов у больных с сочетанием АГ и ДЛП, по сравнению с больными с изолированной ДЛП, может быть связана с выявленным нами в группе с комбинацией двух факторов риска достоверно более высоким уровнем фибриногена (посредством связывания которого специфическими рецепторами поверхностной мембраны тромбоцитов и происходит образование агрегатов). Кроме того, в группе с сочетанием АГ и ДЛП достоверно повышено содержание ХС ЛНП, возможно, модифицирующих функции тромбоцитов. Действительно, как показано Miller G.J. [13], окисленные ЛНП повышают агрегационную способность тромбоцитов и снижают чувствительность к антиагрегационным агентам. Активированные тромбоциты

могут затем продуцировать соединения, усиливающие в дальнейшем модификацию ЛНП, проникающих из плазмы в зону атеросклеротического повреждения. Иными словами, возникает «порочный круг», связывающий нарушения систем липидного транспорта и гемостаза, что во многом объясняет повышенный риск тромбоза при ДЛП. Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, выявленная в нашей работе у больных с АГ и ДЛП, может также отражать измененное соотношение в плазме крови про- и антиагрегационных агентов, возникающее при эндотелиальной дисфункции, на формирование которой АГ и ДЛП оказывают синергическое действие.

Таким образом, сочетание повышенных уровней фибриногена, плазминогена, α 2-антиплазмина с повышением спонтанной агрегации тромбоцитов можно рассматривать как маркер нарушения звена гемостаза при сочетании АГ и ДЛП, отражающий наличие атеросклеротических изменений и высокий тромбогенный риск.

В ходе исследования удалось выявить, что тромбогенный потенциал крови, т. е. совокупность нарушений параметров системы гемостаза, способных индуцировать усиленное тромбообразование, высок как при наличии АГ, так и ДЛП. Однако если у больных с изолированной ДЛП основной вклад вносит снижение активности систем противосвертывания и фибринолиза, то при изолированной АГ ведущим звеном оказывается повышенная агрегация тромбоцитов. Сочетание найденных у больных с комбинацией АГ и ДЛП изменений параметров липид-транспортной системы — повышение уровня общего холестерина (за счет атерогенных ЛНП), ТГ, апо В и изменений в системе гемостаза — повышение уровня фибриногена и максимально достигнутой в течение 10 минут спонтанной агрегации тромбоцитов — можно рассматривать как маркер атеротромбогенности сочетания АГ и ДЛП.

Литература

1. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лаб. дело 1989;10: 15-18.
2. Кочетов А., Кобалава Ж., Дроздов В. и др. Комплексная оценка агрегатограмм и анализ функциональной активности тромбоцитов пациентов с артериальной гипертензией. Клин. Лаб. Диагн. 1999; №4: 43-45.
3. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. П/ред. Н.Тица, Изд-во "Лабинформ", М., 1997.
4. Breddin H.K., Lippold R., Bittner M. et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. Atherosclerosis 1999; 144:211-219.
5. Dichtl W., Stiko A., Eriksson P. et al. Oxidized LDL and lysophosphatidylcholine stimulate plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 3025-3032.
6. Folsom A.R., Aleksic N., Park E. et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21: 611-617.
7. Gupta S., Gupta V.K., Dhamija R.K. et al. Platelet aggregation patterns in normotensive and hypertensive subjects. Indian. J. Physiol. Pharmacol. 2002;46: 379-382.
8. Hernandez R. Platelet aggregation in arterial hypertension. Invest. Clin. 1997; 38 (Suppl 2): 41-46.
9. Julius S. Coronary disease in hypertension: a new mosaic. J. Hypertens. Suppl. 1997;15: S3- S10.
10. Junker R., Heinrich J., Schulte H. et al. Hemostasis in normotensive and hypertensive men: results of the PROCAM study. The prospective cardiovascular Munster study. J. Hypertens. 1998; 16: 917-923.
11. Lee A.J. Haemorheological, platelet and endothelial factors in essential hypertension. J. Hum. Hypertens. 2002;16: 557-562.
12. Lip G.Y., Li-Saw-Hee F.L. Does hypertension confer a hypercoagulable state? J. Hypertens. 1998;16: 913-916.
13. Miller G.J. Lipoprotein and the haemostatic system in

- atherothrombotic disorders. Bull. Clin. Haematol. 1994; 7: 713-732.
14. Mussoni L., Baldassarre D., Mannucci L. et al. Relationship between fibrinolytic and metabolic variables: a study in patients attending a lipid clinic. Ann. Med. 2000; 32: 134-141.
 15. Puccetti L., Bruni F., Pasqui A.L. et al. Dyslipidemias and fibrinolysis. Ital. Heart. J. 2002; 3: 579-586.
 16. Robbie L.A., Booth N.A., Brown A.J. et al. Inhibitors of fibrinolysis are elevated in atherosclerotic plaque. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996; 16: 539-545.
 17. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. Am Heart J. 2001; 141 (Suppl): S49- S57.

Abstract

Parameters of lipid transport system as well as that of haemostasis have been studied in coronary heart disease (CHD) patients (n=70) having at least one of two major CHD risk factors - arterial hypertension (AH) and dyslipoproteinemia (DLP). Patients with combination of AH and DLP significantly differed from those with isolated DLP by higher levels of total and low density lipoprotein cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B. As compared with patients with isolated AH they differed by elevated systolic and diastolic blood pressure. The increased blood thrombogenicity (combination of disturbances in haemostasis resulted in enhanced thrombosis) was high both in hypertensive and dyslipidemic subjects. However, while in group with isolated DLP there was a predominance of decreased anticoagulation and fibrinolysis, in patients with isolated AH the major impact was related to elevated platelet aggregation. Thus, unfavorable shifts in lipoprotein and haemostasis parameters found in patients with AH and DLP could be regarded as markers of their atherothrombogenicity.

Keywords: arterial hypertension, dyslipoproteinemia, haemostasis, platelet aggregation, atherosclerosis.

Поступила 19/03-2003

MEDI.RU

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

ПОКАЗАТЕЛИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г.

Саратовский государственный медицинский университет

Резюме

По данным стандартной электрокардиограммы и суточного мониторирования ЭКГ, изучено течение процессов реполяризации миокарда и показателей variability сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Установлено, что у больных с сочетанной патологией длительность и асинхронность процессов реполяризации миокарда (средняя продолжительность и дисперсия QT) существенно выше, чем у пациентов с изолированно протекающими ИБС и ГЭРБ. Сочетание ГЭРБ и ИБС ассоциируется с большей ригидностью сердечного ритма, чем наличие только ИБС. Полученные результаты подтверждают "отягощающее" значение ГЭРБ при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, реполяризация миокарда, variability сердечного ритма.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляют собой важную клиническую проблему, которая определяется не только значительной распространенностью, но и тяжестью течения и угрожающими жизни осложнениями [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14]. Нередко в клинической практике наблюдается синтропия ИБС и ГЭРБ. Гастроэзофагеальный рефлюкс — один из пусковых механизмов спазма коронарных артерий, нарушений сердечного ритма [2, 10, 14]. В свою очередь, хроническая ишемия органов пищеварения и фармакотерапия ИБС способствуют снижению давления нижнего пищеводного сфинктера и появлению патологического рефлюкса [2, 4, 10]. Публикаций, посвященных особенностям сочетанного течения ИБС и ГЭРБ в литературе множество [6, 7, 8, 10]. Большинство исследований посвящены дифференциальной диагностике и тактике при загрудинных болях [6, 7, 8]. Практически неизученными остаются процессы реполяризации миокарда и показатели variability сердечного ритма (ВСР) при сочетании ИБС и ГЭРБ. Известно, что удлинение интервала QT, увеличение его дисперсии, а также снижение показателей ВСР повышают риск развития фатальных аритмий при ИБС и сочетаются с более тяжелым течением заболевания [1, 9, 11, 12, 13, 15]. Указанные показатели могут служить для стратификации больных ИБС по группам риска [1, 9].

Цель работы — анализ показателей реполяризации миокарда и variability сердечного ритма при сочетании ИБС и ГЭРБ.

Материал и методы

Обследовано 212 больных, находившихся на стационарном лечении в клиниках г. Саратова. Пациенты были разделены на 3 группы. В основную группу вошли 64 больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ, группы сравнения составили 84 пациента с ГЭРБ и 64 — с

ИБС. По половому и возрастному составу группы обследованных были сопоставимы. Средний возраст пациентов с сочетанной патологией составил $59 \pm 11,4$ лет, женщин было 32 (50%); в группе пациентов с ГЭРБ средний возраст — $56 \pm 10,6$ лет, женщин — 39 (46%); в группе пациентов с ИБС средний возраст — $59 \pm 11,0$ лет, женщин — 28 (44%).

Диагностика ИБС основывалась на анамнестических данных (указание на перенесенный Q-инфаркт миокарда), признаках ишемии миокарда при стресс-тестах на ЭКГ, данных эхокардиографии при сочетании с типичной стенокардией. ГЭРБ диагностирована на основании клиничко-эндоскопических и рентгенологических признаков [2, 4]. В исследование включались только больные с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ.

Критерии исключения: нарушения ритма, острый инфаркт миокарда в течение последних 2-х месяцев, некоронарогенные формы поражения миокарда, пороки сердца, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, злокачественные новообразования, эндоскопически негативная форма ГЭРБ, осложненное течение ГЭРБ и сопутствующих заболеваний, другие, опасные для жизни, заболевания и состояния.

Всем пациентам в течение 10 дней с момента поступления в стационар проводился комплекс исследований для диагностики ГЭРБ, ИБС, изучения процессов реполяризации и показателей ВСР. Фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФГДС) проводили в течение первых 2-5 дней до назначения специфического лечения ГЭРБ; ЭКГ, имеющая целью изучение процессов реполяризации, и холтеровское мониторирование проводились на 5-й-10-й день нахождения в стационаре на фоне стандартной терапии, причем 87% больных ИБС и сочетанной патологией получали β -адреноблокаторы, 88% — нитраты и 15% — блокаторы

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациентов с сочетанной патологией

Характеристика	Группы обследованных пациентов		
	ГЭРБ+ИБС (n=64)	ИБС (n=64)	ГЭРБ** (n=84)
ХСН	59 (92%)	50 (78%)	0
АГ	62 (97%)	52 (81%)	32 (38%)
ОИМ в анамнезе	29 (45%)	54 (84%)*	0

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АГ — артериальная гипертензия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГЭРБ+ИБС — сочетание двух нозологий, * — достоверные различия между группами ГЭРБ+ИБС и ИБС, ** — больные ГЭРБ по всем характеристикам имели достоверные отличия от других групп.

Са-каналов. Все пациенты с ГЭРБ получали ингибиторы протонной помпы. На электрокардиограмме (ЭКГ), зарегистрированной в 12 отведениях по стандартной методике [5, 11, 15], определялась средняя величина интервала QT (превышением нормы считалось увеличение продолжительности интервала QT более 0,44 сек) [9], дисперсия интервала QT (QTd), которая рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным значениями интервала QT (превышающими норму считались величины более 31,9 мсек) [5, 9, 11, 13, 15], подсчет скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Базетта (превышением нормы считалось QTc >0,46 для мужчин и >0,47 — для женщин) [5, 9, 15]; суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) [3,6,7,8] проводилось на системе Кардиотехника-4000. Анализ ВСП осуществлялся на основании обработки 24-часовой записи ЭКГ [1], учитывались показатели: среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (SDNNi), начальное значение диапазона наиболее часто встречающихся R-R интервалов (MODA), относительное значение мощности волн высокой частоты, выраженное в нормализованных единицах (HF в п.у.), относительное значение мощности волн низкой частоты, выраженное в нормализованных единицах (LF в п.у.), общая мощность спектра (TP), процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50 мс (PNN50).

Для установления взаимосвязи количественных показателей и клинической формы заболевания использовался многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ. Достоверными считались только те межгрупповые различия, которые подтверждались двумя указанными способами. Сопоставление частот встречаемости клинических признаков проводилось с использованием анализа распределения Пуассона и непараметрических методов на основании критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

При клиническом анализе установлено, что в группе пациентов с ИБС преобладали лица с нестабильной стенокардией — 42 человека (66%), хрони-

ческими формами ИБС страдали 22 человека (34%).

Среди пациентов с ГЭРБ катаральный эзофагит выявлен у 49 (58,4%), эрозивный эзофагит — у 35 (41,6%) больных. У пациентов с сочетанной патологией нестабильная стенокардия и хронические формы ИБС встречались с частотой, достоверно не отличающейся ($p>0,1$) от группы с "изолированной" ИБС, 33 (51,6%) и 31 пациент (48,4%), соответственно, катаральный эзофагит выявлен у 38 (59,4%), эрозивный эзофагит — у 26 (40,6%) человек, что не имеет достоверных отличий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ГЭРБ.

В анамнезе пациентов с ИБС достоверно чаще ($p<0,05$) встречался перенесенный инфаркт миокарда, чем в группе лиц с сочетанной патологией, статистически значимых различий по встречаемости хронической сердечной недостаточности (преимущественно II функционального класса) и артериальной гипертензии не обнаружено (табл. 1).

При анализе интервала QT по стандартной ЭКГ установлено, что у пациентов с "изолированной" ГЭРБ имелся значимый асинхронизм процессов реполяризации (табл. 2), что, вероятно, является проявлением вегетативного дисбаланса [4]. Для больных с ИБС и сочетанной патологией характерны увеличенные значения QT, QTc и QTd, по сравнению с соответствующими показателями пациентов с ГЭРБ, поскольку роль коронарной недостаточности в развитии асинхронизма реполяризации установлена [9]. Средние значения QTc, QTd, в группе больных с сочетанной патологией были достоверно большими, чем у пациентов с ИБС. Таким образом, у больных с сочетанной патологией не только продолжительность, но и асинхронность процессов реполяризации миокарда существенно выше, чем у больных с изолированно протекающей ИБС, что может указывать на более высокий риск фатальных аритмий [5, 9, 11, 12, 13, 15]. В данном случае не исключено сочетанное негативное влияние на процессы реполяризации миокарда коронарной недостаточности и вегетативного дисбаланса, характерного для ГЭРБ.

При анализе показателей ВСП по данным обработки 24-часовой записи ЭКГ (табл. 3), выявлена тенден-

Таблица 2

Показатели реполяризации миокарда в группах пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ишемической болезнью сердца и их сочетанием

Показатель	Группы обследованных			Достоверность различий		
	ГЭРБ (n=84)	ИБС (n=64)	ГЭРБ+ИБС (n=64)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
QT, сек	0,36±0,03	0,38±0,04	0,39±0,04	<0,05	<0,05	>0,05
QT > N (%)	1,2	7,8	11,0	<0,05	<0,05	>0,05
QTc, сек	0,39±0,03	0,40±0,04	0,42±0,05	>0,05	<0,05	<0,05
QTc > N (%)	2,4	9,4	26,5	>0,05	<0,05	>0,05
QTd, мсек	29±1,8	39±3,8	55±3,9	<0,05	<0,05	<0,05
QTd > N (%)	40,4	56,2	82,8	>0,05	<0,05	>0,05

Примечание. Обозначения сокращений в тексте: N — случаи превышения показателем нормы; p₁₋₂ — достоверность различий соответствующих показателей у больных «изолированными» ГЭРБ и ИБС; p₁₋₃ — достоверность различий соответствующих показателей у больных «изолированной» ГЭРБ и в группе ГЭРБ+ИБС; p₂₋₃ — достоверность различий соответствующих показателей у больных «изолированной» ИБС и в группе ГЭРБ+ИБС.

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца

Показатель	Группы обследованных			Достоверность различий		
	ГЭРБ (n=84)	ИБС (n=64)	ГЭРБ+ИБС (n=64)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
MODA, сек	0,76±0,03	0,90±0,03	0,88±0,03	<0,05	<0,05	>0,05
SDNNi, мс	48,7±2,7	46,4±1,1	41,5±2,8	>0,05	<0,05	<0,05
HF в п.у., %	21,7±1,4	28,1±2,02	28,2±1,8	<0,05	<0,05	>0,05
LF в п.у., %	76,5±1,40	69,8±2,02	69,8±1,80	<0,05	<0,05	>0,05
TP, мсI	3716±382	4330±853	2998±406	>0,05	>0,05	<0,05
PNN 50, %	6,4±1,3	7,7±1,9	4,9±0,9	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание. Обозначения сокращений в тексте: p₁₋₂ — достоверность различий соответствующих показателей у больных «изолированными» ГЭРБ и ИБС; p₁₋₃ — достоверность различий соответствующих показателей у больных «изолированной» ГЭРБ и в группе ГЭРБ+ИБС; p₂₋₃ — достоверность различий соответствующих показателей у больных «изолированной» ИБС и в группе ГЭРБ+ИБС.

ция к увеличению относительной выраженности длинных волн, снижение мощности коротких волн и показателя MODA у больных с ГЭРБ. У пациентов этой группы симпатические влияния на синусовый узел были выражены в большей мере, чем парасимпатические, по сравнению как с больными ИБС, так и при сочетанной патологии. Это может быть объяснено приемом β-адреноблокаторов коронарными больными [1].

При анализе показателей ВСР у пациентов основной группы (с сочетанной патологией) установлено, что для этого контингента больных характерна существенно большая ригидность сердечного ритма, что выражалось в относительно низких значениях SDNNi, TP и PNN50, по сравнению с группой больных с «изолированной» ИБС. Это дает возможность говорить о более отчетливых гуморально-метаболических влияниях на сердечную деятельность, а также о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и более низкой стрессовой устойчивости организма у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС [1].

Следует подчеркнуть, что по клиническим характеристикам больные с «изолированной» ИБС были сопо-

ставимы с пациентами, страдающими сочетанной патологией, или даже превосходили их по тяжести, если учитывать число перенесенных инфарктов миокарда. В то же время, результаты анализа процессов реполяризации миокарда и регуляции сердечного ритма свидетельствовали о том, что менее благоприятными, в плане аритмогенного потенциала, были ситуации сочетания ИБС и ГЭРБ. Результаты проведенных исследований отражают еще один механизм синдрома взаимотяготения ГЭРБ и ИБС, что необходимо учитывать при стратификации факторов риска ИБС.

Выводы

1. У больных с сочетанием ГЭРБ и ИБС длительность и асинхронность процессов реполяризации миокарда существенно выше, чем у больных с «изолированной» протекающими ИБС и ГЭРБ.

2. Сочетанная патология ассоциируется с большей ригидностью сердечного ритма, чем «изолированная» ИБС, что может свидетельствовать об относительно низких адаптационных возможностях сердечно-сосудистой системы у больных с сочетанной патологией.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая функциональная диагностика. - 2001. - №3. - С. 108-127.
2. Гриневич В.Б., Саблин О.А., Богданов И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета: учебное пособие. - СПб, 2001. - 29 с.
3. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. - М.: Медпрактика, 2000. - С. 120-122.
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. - М.: Триада - X, 2000. - 179 с.
5. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT // Кардиология. - 1998. - №5. - С. 58-62.
6. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., и др. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - №1. - С. 68-72.
7. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // Consilium-medicum. Приложение. Том 4. №6. 2002.
8. Шишлов А.Ю., Дымшиц М.А. Одновременное pH- и ЭКГ-мониторирование при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца // Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. - М.: Изд. Дом "Русский врач", 2000. - С. 132-136.
9. Школьников М.А. Синдром удлинённого интервала QT. - М.: Медпрактика, 2001. - С. 46-80.
10. Davies H.A., Rush E.N., Lewis M.J. et al. Esophageal stimulation lowers exertional angina threshold // Lancet. - 1985. - №1. - P.111.
11. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals // Br. Heart J. - 1990. - P. 342-344.
12. Khan Ijaz A. Long QT syndrome: Diagnosis and management // Curriculum in Cardiology. - 2002. - P. 143.
13. Linker N.J., Colonna P., Kekwick C.A. et al. Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes // Am. J. Cardiol. - 1992. - № 69. - P. 634-638.
14. Richter J.E. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility // Clinical perspectives in Gastroenterology. - 1996. - № 34. - P. 7-10.
15. Zabel M., Portnoy J., Franz M. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study // Am. J. Coll. Cardiol. - 1995. - № 25. - P. 746-752.

Abstract

According to standard ECG and daily ECG monitoring, myocardium repolarization processes and heart rate variability in patients with Coronary Heart Disease (CHD) combined with gastroesophageal reflux disease (GERD) have been studied.

Patients with combined pathology have higher duration and asynchrony of myocardium repolarization processes (average QT duration and dispersion) have been found compared to patients with isolated CHD and GERD. A combination of GERD and CHD is associated higher heart rate rigidity compared to CHD alone. The results confirm the "complicating" significance of GERD in CHD.

Keywords: Coronary Heart Disease, gastroesophageal reflux disease, myocardium repolarization, heart rate variability.

Поступила 14/07-2003

ФИЗИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ В ПРОГРАММЕ РЕАБИЛИТАЦИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ

Лямина Н.П., Герасимова Е.В., Липчанская Т.П.
Саратовский НИИ кардиологии МЗ РФ

Резюме

Больные, перенесшие острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ, являются группой высокого коронарного риска и риска внезапной смерти, в связи с чем данная категория больных особо нуждается в адекватной и полноценной реабилитации и вторичной профилактике, одним из средств которых являются физические тренировки. Обследовано 122 больных, перенесших острый не Q-ИМ инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии, с артериальной гипертонией I-II степени (средний возраст — $52,26 \pm 0,56$ лет), в период стабилизации состояния через 3-8 недель от начала острого периода. В основной группе (60 человек) проводились контролируемые систематические физические тренировки умеренной интенсивности в течение 3 месяцев, которые приводили к улучшению показателей центральной гемодинамики, диастолической функции левого желудочка, повышению толерантности к физической нагрузке, способствовали снижению АД, что, в совокупности, улучшало клиническую картину заболевания и приводило к раннему восстановлению физической работоспособности, снижению инвалидизации, уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: реабилитация, физические тренировки, не Q-инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

Реабилитация больных после острых коронарных инцидентов является одним из необходимых этапов восстановления физической активности и улучшения прогноза жизни больных [1]. Известно, что больные с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъемов сегмента ST имеют худший прогноз (более высокий риск осложнений) и требуют более активного лечения и наблюдения [2]. Одним из важнейших средств немедикаментозного лечения и неотъемлемой составляющей реабилитационных программ, а также эффективным средством первичной и вторичной профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, артериальной гипертонии, являются систематические физические тренировки [3]. Использование физических тренировок (ФТ) в реабилитации больных, перенесших острый коронарный инцидент с подъемом сегмента ST, то есть Q-инфаркт миокарда, успешно изучается в настоящее время. Однако, неокончательно определена роль ФТ в реабилитации больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (у больных с не Q-инфарктом миокарда и больных, перенесших эпизод нестабильной стенокардии) и, прежде всего, на амбулаторном этапе наблюдения.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности систематических физических тренировок на амбулаторном этапе реабилитации больных ИБС, перенесших не Q-инфаркт миокарда, либо эпизод нестабильной стенокардии и имеющих артериальную гипертонию.

Материалы и методы

В рандомизированное исследование было вклю-

чено 122 больных ИБС с артериальной гипертонией I-II степени, перенесших острый не Q-инфаркт миокарда (не Q-ИМ) или эпизод нестабильной стенокардии (НС), мужского пола в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст — $52,26 \pm 0,56$ лет) в период стабилизации состояния через 3-8 недель от начала острого периода.

В исследование не включались больные с аневризмой ЛЖ, ФВЖ35%, стенокардией IV ф.кл., с низким уровнем физической работоспособности (мощность пороговой нагрузки <50 Вт), с частой желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолнией, парасистолнией, мерцательной аритмией, CCCY, жизнеопасными нарушениями ритма, АВ-блокадой II-III ст., полной блокадой ножек п. Гиса, синдромом WPW, сердечной недостаточностью III-IV ф.кл., синкопальными состояниями, нарушениями мозгового кровообращения, тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, атеросклерозом нижних конечностей с симптомами перемежающейся хромоты, осложненными формами варикозного расширения вен (флеботромбозы, тромбозы), сахарным диабетом I типа, II типа тяжелого течения или в стадии декомпенсации обменных процессов, сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, мешающими проведению физических тренировок, а также больные с ИМТ >40 .

Больные случайным методом были рандомизированы в 2 группы: основную ($n=60$), в которой проводились длительные дозированные физические тренировки (ДДФТ), и контрольную ($n=62$), в которой тренировки не проводились. В основной группе больных

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Диагноз	Основная группа		Контрольная группа	
	не Q-ИМ (n=34)	НС (n=26)	не Q-ИМ (n=33)	НС (n=29)
Стенокардия напряжения I ф.кл.	8	-	5	-
Стенокардия напряжения II ф.кл.	11	17	15	19
Стенокардия напряжения III ф.кл.	4	9	5	10
АГ I ст.	15	16	13	17
АГ II ст.	19	10	20	12
СН I ф.кл. по NYHA	6	3	4	4
СН II ф.кл. по NYHA	3	-	3	-

с не Q-ИМ было 34 (у 15 — передняя локализация ИМ, у 19 — задняя) и 26 пациентов перенесли эпизод НС I-III В кл. по Braunwald. В контрольной группе не Q-ИМ был у 33 больных (у 16 — передняя локализация ИМ, у 17 — задняя) и 29 больных перенесли эпизод НС I-III В кл. по Braunwald. По клиническим признакам группы были сопоставимы (табл. 1).

Клинические и инструментальные (ЭКГ, доплер-ЭхоКГ, СМАД, ВЭМ, суточное мониторирование ЭКГ) методы обследования проводились всем больным в начале исследования и через 3 месяца.

Допплерэхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом сканере “Hewlett Packard”, США, согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества. Изучались размеры и объемы полостей сердца; структура и функция клапанного аппарата; толщина непораженного миокарда в диастолу; масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ); локальная сократимость ЛЖ по схеме сегментарного строения миокарда (4 степени градации: отсутствие нарушения локальной сократимости, гипокинезия, акинезия, дискинезия); глобальная сократительная способность миокарда с определением ФВ по методу Simpson.

Диастолическая функция левого желудочка (ДФЛЖ) оценивалась из верхушечного доступа в 4-х камерном сечении сердца по доплеровским показателям трансмитрального кровотока в импульсном режиме с определением пиковой скорости волны Е, пиковой скорости волны А, отношения скоростей Е/А, времени изоволюмического расслабления ЛЖ, с учетом размеров ЛП [4].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось автоматической амбулаторной системой мониторирования ТМ-2421 AND (Япония) в течение 24 часов с 30-минутными интервалами между измерениями днем и 60-минутными ночью. По данным суточного мониторирования артериального давления выполнялся анализ усредненных, максимальных и минимальных значений систолического и диастолического АД в целом за сутки, отдельно днем и ночью, анализировались стандартные

отклонения средних значений в качестве вариабельности АД, индекс нагрузки давлением — процент измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем количестве регистраций в указанные промежутки, показатели величины и скорости утреннего подъема АД. Верхней границей нормы были условно признаны уровни АД 140/90 днем и 120/70 мм рт.ст. ночью. За нормальные показатели для индекса нагрузки давлением было принято от 10 до 25 % в разное время суток [5].

Для определения толерантности к физической нагрузке (ТФН) всем больным, включенным в исследование, проводилась велоэргометрическая проба на велоэргометре “Hellige”, Германия, по протоколу определения пороговой мощности нагрузки со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты (на каждой ступени) до достижения клинических или ЭКГ-критериев прекращения нагрузки или субмаксимальной ЧСС. Клинические критерии прекращения пробы были общепринятыми [6].

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на мониторе “Hewlett Packard”, США, в день проведения ВЭМ-пробы, через 1 час после окончания нагрузочного теста. Запись ЭКГ осуществлялась в течение 24 часов по общепринятой методике. При обработке результатов мониторирования ЭКГ определялось количество нарушений ритма и эпизодов депрессии сегмента ST. Эпизод документировался, если смещение сегмента ST ниже изолинии в точке, отстоящей от точки J на 60 мс >1 мм и продолжительность его > 1 минуты. Эпизод считался завершенным, если возвращение сегмента ST к изолинии было зафиксировано в течение, как минимум, 1 минуты. При соблюдении указанных условий последующий эпизод ишемической депрессии документировался как новый.

Больным основной группы проводились ДДФТ по программе, разработанной в ГНИЦ ПМ МЗ РФ [7], на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения в интервальном динамическом режиме на механических велотренажерах фирмы “Kettler” (Германия) с частотой 3-5 раз в неделю. Общая длительность курса для каждого больного составляла 3 месяца. Тренировочная нагрузка у больных основной группы состави-

Таблица 2

Изменение толерантности к физической нагрузке в течение 3 месяцев наблюдения в обследованных группах

Показатель		Основная группа		Контрольная группа		Контрольная группа (n=45)
		не Q-ИМ (n=34)	НС (n=26)	не Q-ИМ (n=33)	НС (n=29)	
Пороговая толерантность(Вт)	исходно	87,5±2,64	94,23±3,19	88,63±3,09	93,1±2,74	93,88±21,42
	через 3 месяца	108,8±2,96***	111,54±4,43***	95,45±3,3**	91,38±2,56*	95 ±22,98
ДП	исходно	233,41±6,55	214,64±5,73	234,12±4,73	217,44±5,35	
	через 3 месяца	239,53±5,78*	218,32±5,15*	262,03±4,83***	220,12±4,84*	

Примечание: *-p>0,05; **-p<0,005; ***-p<0,0001 по сравнению с исходными данными в обследованных группах.

ла не более 60% от индивидуальной пороговой толерантности, физические тренировки с такой мощностью принято считать умеренными. Выбор данной тренировочной нагрузки был обусловлен рекомендациями по интенсивности программ физической реабилитации для больных ИБС и клиническим состоянием [1]. Общий курс ДДФТ состоял из 3-х этапов: подготовительного (10-12 занятий по 30-40 минут), основного (25 занятий по 45-50 минут) и поддерживающего (занятия по 50-55 минут до окончания курса физических тренировок).

Все больные, включенные в исследование, получали стандартную терапию: β-блокаторы, ингибиторы-АПФ, нитраты и антиагрегантные препараты, назначаемые согласно имеющимся показаниям.

Полученные данные обрабатывались стандартными методами вариационной статистики с применением t-теста Стьюдента. Различие считалось статистически достоверным при p<0,05. Данные представлены как M±m.

Результаты

При сравнении ТФН у больных в различных группах через 3 месяца было выявлено увеличение толерантности в основной группе как среди больных, перенесших не Q-ИМ (на 24,34%), так и у больных, пере-

несших эпизод НС (на 18,37%) при отсутствии достоверного прироста “двойного произведения” (ДП), (табл. 2). В контрольной группе у больных с не Q-ИМ увеличение ТФН было менее выраженным, чем в основной группе, и составило 7,69% при увеличении ДП на 12% по сравнению с исходным значением. У больных контрольной группы, перенесших эпизод НС, достоверных изменений ТФН и ДП через 3 месяца наблюдения выявлено не было (табл. 2), хотя уровень ТФН в начале исследования у больных контрольной и основной групп был сравним и составил, соответственно, 88,63±17,7 Вт и 87,5±15,38 Вт у больных, перенесших не Q-ИМ, и 93,1±14,78 Вт и 94,23±16,29 Вт у больных, перенесших эпизод НС.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (табл. 3), в основной группе у больных с не Q-ИМ и больных, перенесших эпизод НС, через 3 месяца количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST достоверно снизилось, соответственно, на 28% и 30%, максимальная амплитуда ишемической депрессии сегмента ST уменьшилась на 33% и на 26%, продолжительность ишемической депрессии сегмента ST- на 30% и 24,5%. В то же время, в контрольной группе у больных с не Q-ИМ и больных, перенесших эпизод НС, по истечении 3 месяцев наблюдения продолжительность ишемической депрессии сегмен-

Таблица 3

Сравнение результатов холтеровского мониторирования ЭКГ в группах обследованных больных в начале исследования и через 3 месяца наблюдения

Показатель		Основная группа		Контрольная группа	
		не Q-ИМ	НС	не Q-ИМ	НС
Количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки	исходно	2,58±0,30	2,26±0,23	2,82±0,27	2,89±0,25
	через 3 месяца	1,85±0,21*	1,57±0,20*	2,73±0,24***	2,93±0,26***
Количество безболевых эпизодов ишемической депрессии сегмента ST в сутки	исходно	1,21±0,21	1,46±0,28	1,24±0,29	1,55±0,27
	через 3 месяца	0,74±0,15**	0,96±0,23**	1,09±0,19*	1,52±0,26***
Максимальная амплитуда ишемической депрессии сегмента ST, мм	исходно	1,88±0,22	1,86±0,17	1,68±0,19	1,72±0,21
	через 3 месяца	1,26±0,16*	1,38±0,19*	1,59±0,17***	1,74±0,17***
Продолжительность ишемической депрессии сегмента ST, мин.	исходно	4,07±0,53	3,92±0,49	3,83±0,48	4,08±0,48
	через 3 месяца	2,84±0,35**	2,96±0,35**	3,41±0,38*	3,82±0,41***
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	исходно	102,2±26,7	89,15±25,76	95,09±22,47	96,93±23,27
	через 3 месяца	57,44±11,62**	50,77±19,8*	82,87±20,75***	91,13±23,43***
Количество суправентрикулярных экстрасистол в сутки	исходно	134,61±31,28	108,23±31,9	130,85±29,15	128,45±30,36
	через 3 месяца	62,79±11,68*	57,27±13,9*	129,87±28,93***	91,58±19,59**

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p>0,05 по сравнению с исходными данными в обследованных группах

Таблица 4

Показатели центральной гемодинамики в группах обследованных больных в начале исследования и через 3 месяца наблюдения

Показатель	Основная группа				Контрольная группа			
	не Q-ИМ (n=34)		НС(n=26)		не Q-ИМ (n=33)		НС(n=29)	
	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца
КДО (мл)	149,3±4,76	***148,69±4,62	142,67±4,67	***141,48±4,54	149,56±4,79	**153,24±4,23	143,51±4,94	***144,7±4,57
КСО (мл)	72,21±3,74	*63,33±3,28	61,08±3,42	*55,26±3,03	72,82±2,04	*74,96±2,14	62,75±2,53	***64,05±2,9
УО (мл)	75,2±2,10	*84,34±2,17	81,59±2,52	*86,19±2,25	76,73±1,62	*79,64±1,34	80,76±2,34	***80,65±2,25
ФВ (%)	53,79±1,12	*58,23±1,04	57,47±1,39	*61,23±0,96	53,94±1,13	***54,12±1,1	58,31±1,02	***58,89±0,93

Примечание: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$; *** - $p > 0,05$ по сравнению с исходными данными в обследованных группах.

та СТ снизилась, соответственно, лишь на 11% и 6,4%, а максимальная амплитуда и количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST достоверных изменений не претерпели. Через 3 месяца систематических ФТ в основной группе отмечалось уменьшение количества безболевых эпизодов ишемической депрессии сегмента ST у больных с не Q-ИМ на 38,8%, а у больных, перенесших эпизод НС, — на 34,2%. В контрольной группе количество безболевых эпизодов ишемии через 3 месяца наблюдения уменьшилось только у больных с не Q-ИМ (на 12%), а у больных с НС не изменилось.

При анализе эктопической активности сердца через 3 месяца систематических ФТ у больных основной группы с не Q-ИМ отмечалось уменьшение количества желудочковых экстрасистол почти в 2 раза и более, чем в 2 раза, суправентрикулярных экстрасистол. У больных основной группы, перенесших эпизод НС, через 3 месяца систематических ФТ количество желудочковых экстрасистол уменьшилось в 1,8 раза, а суправентрикулярных — в 1,9 раза. В то же время, у больных контрольной группы через 3 месяца наблюдения отмечалось достоверное уменьшение только количества суправентрикулярных экстрасистол у больных, перенесших НС, а у больных, перенесших не Q-ИМ, эктопическая активность сердца достоверно не изменилась.

Исследование показателей гемодинамики по данным доплер-ЭхоКГ после выполнения программы ДДФТ позволило выявить у больных основной группы, перенесших не Q-ИМ, увеличение УО на 12,17%, преимущественно за счет уменьшения КСО, и увеличение ФВ, в среднем, на 11,81% (с $53,59 \pm 5,89\%$ до $59,92 \pm 6,08\%$), табл. 4. У больных, перенесших эпизод нестабильной стенокардии, основной группы при анализе показателей гемодинамики после выполнения программы

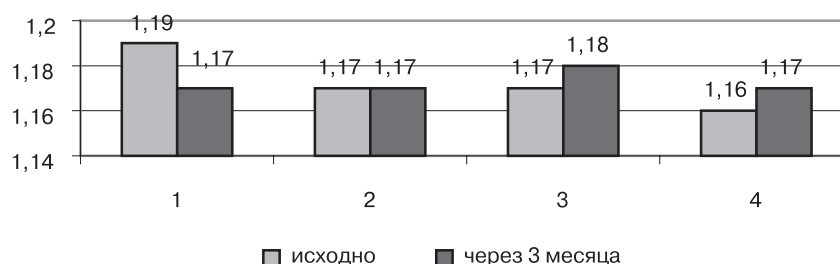


Рис. 1. Толщина непораженного миокарда в диастолу больных в обследуемых группах

Примечания: 1. не Q-ИМ осн.гр; 2. не Q-ИМ контр.гр; 3. НС осн.гр; 4. НС контр.гр.

ДДФТ отмечалась только тенденция к увеличению УО (на 8,72%), ФВ (на 8,11%), хотя КСО достоверно уменьшился на 13,61%. КДО у больных основной группы достоверно не изменился. В контрольной группе у больных, перенесших не Q-ИМ, через 3 месяца наблюдения отмечалась тенденция к увеличению УО с 76,74 мл до 79,64 мл, реализуемая, в основном, за счет увеличения КДО на 3,5%, а у больных, перенесших эпизод НС, значимой динамики по гемодинамическим показателям через 3 месяца наблюдения отмечено не было (табл. 4). Изменений размеров и объемов полостей ПЖ, ЛП, ПП как в основной, так и в контрольной группе, у больных, перенесших ИМ и эпизод НС, не отмечалось.

Достоверно значимых структурных изменений в ЛЖ, определяемых по толщине непораженного миокарда в диастолу, у больных как в основной, так и в контрольной группе, за 3-х месячный период наблюдения выявлено не было (рис. 1), не отмечалось также достоверных изменений ММЛЖ (рис. 2) и ИММЛЖ (рис. 3) у больных в обследуемых группах.

После умеренных систематических ФТ в течение 3

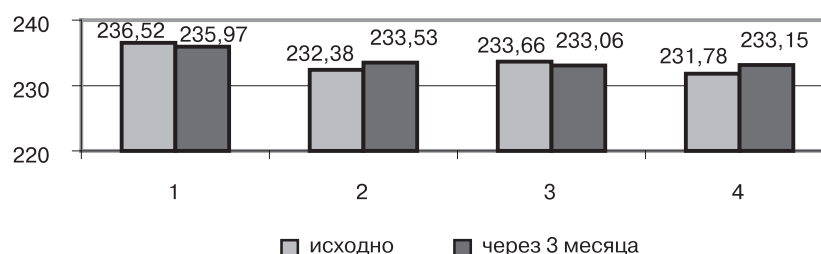


Рис. 2. Масса миокарда ЛЖ у больных в обследуемых группах.

Примечания: 1. не Q-ИМ осн.гр; 2. не Q-ИМ контр.гр; 3. НС осн.гр; 4. НС контр.гр.

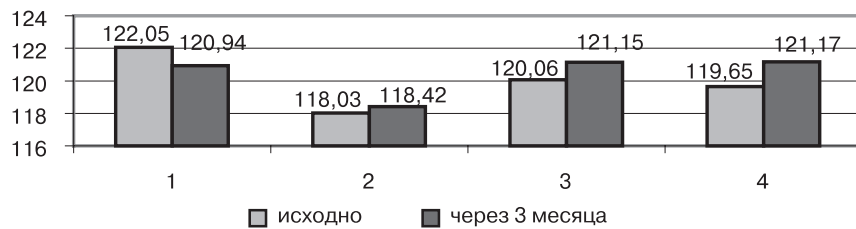


Рис. 3. Индекс массы миокарда ЛЖ у больных в обследуемых группах.

Примечания: 1. не Q-ИМ осн.гр.; 2. не Q-ИМ контр.гр.; 3. НС осн.гр.; 4. НС контр.гр.

месяцев у больных основной группы имелась положительная динамика показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка. Нормальная ДФЛЖ определялась у 3-х больных с не Q-ИМ, что на одного больного больше, чем в начале исследования, релаксационный тип ДФЛЖ определялся у 25 больных, что на 11,7% больше, чем в начале исследования, и в результате уменьшилось количество больных на 14,71% с псевдонормальным типом нарушения ДФЛЖ. У больных, перенесших эпизод НС, после умеренных систематических ФТ в течение 3 месяцев нормализация ДФЛЖ имела место более, чем у четверти больных за счет уменьшения количества больных с релаксационным типом на 19,2% и псевдонормальным типом нарушения ДФЛЖ на 7,7%, по сравнению с контрольной группой, где изменения были недостоверны (табл. 5).

Через 3 месяца, как у пациентов основной группы, так и у пациентов контрольной группы, отмечалась положительная динамика в плане нормализации цифр АД. В большей степени изменялось САД: у больных с не Q-ИМ основной и контрольной групп, соответственно, в дневные часы оно снизилось на 10,37% и 8%, в ночные часы — на 8,79% и 5,2%. Изменение ДАД в основной и контрольной группах в дневные часы составило, соответственно, 8,44% и 8,8%, в ночные часы — 2% и 2,2%. У больных, перенесших эпизод НС, САД в основной и контрольной группах уменьшилось в дневные часы на 11,5% и 10,6%, соответственно, в ночные часы — на 8,5% и 7,3%. Снижение ДАД у больных, перенесших эпизод НС в основной и контрольной группах, составило, соответственно, 7,9% и 9% в дневные часы, 2% и 3%

— в ночные часы. При повторном обследовании через 3 месяца, как в основной, так и в контрольной группе, достоверно уменьшился индекс нагрузки давлением (ИНД), но у больных основной группы изменение ИНД было более значимо как для САД, так и ДАД, что указывает на дополнительный положительный момент ДДФТ у больных основной

группы в нормализации АД (табл. 6).

Изменения показателей центральной гемодинамики, ДФЛЖ, ТФН, СМАД в течение 3-х месяцев сопровождались изменением клинического статуса больных. По завершении курса ДДФТ почти у одной трети (28,74%) больных, перенесших не Q-ИМ, из 23 больных, имевших стенокардию напряжения I-III ф.кл., имело место уменьшение функционального класса стенокардии хотя бы на один функциональный класс. Частота приступов стенокардии у этих больных за неделю сократилась на 76%, на фоне общей тенденции к снижению потребности в приеме нитратов на 34%. В целом, у больных с не Q-ИМ основной группы в течение 3 месяцев отсутствовали повторные госпитализации по поводу прогрессирования основного заболевания, у всех больных был достигнут целевой уровень АД. У больных, перенесших эпизод НС, основной группы по завершении курса ДДФТ за период наблюдения повторных госпитализаций по поводу прогрессирования основного заболевания также не было, частота приступов стенокардии за неделю сократилась на 79%, почти у половины больных (46,15%) при повторном обследовании выявлено уменьшение функционального класса стенокардии и, в целом, отмечалось снижение потребности в приеме нитратов на 22%, позволившее уменьшить их первоначальные дозировки, у всех больных также была достигнута стабилизация цифр АД на целевом уровне. В контрольной группе за период наблюдения на фоне коррекции индивидуальных доз антигипертензивных и антиангинальных препаратов в одном случае развился повторный ИМ, в 4-х случаях были повторные госпитализации по поводу НС (один

Таблица 5

Изменение диастолической функции ЛЖ в группах обследованных больных в течение 3 месяцев наблюдения

Тип нарушения диастолической функции ЛЖ	Основная группа				Контрольная группа			
	не Q-ИМ (n=34)		НС (n=26)		не Q-ИМ (n=33)		НС (n=29)	
	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца
отсутствие нарушения ДФЛЖ	5,88%	8,82%	30,77%	57,69%	6,06%	6,06%	31,03%	34,48%
релаксационный	61,76%	73,53%	57,69%	38,46%	63,64%	66,7%	55,17%	58,62%
псевдонормальный	32,35%	17,64%	11,54%	3,84%	30,3%	24,24%	13,8%	6,89%
рестриктивный	-	-	-	-	-	3,03%	-	-

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в обследованных группах.

Таблица 6

Сравнение результатов суточного мониторингирования артериального давления в обследованных группах больных

Показатель	Основная группа				Контрольная группа			
	не Q-ИМ		НС		не Q-ИМ		НС	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
ССАДд мм рт.ст.	137,44±1,56	123,2±0,84	138,92±1,73	122,96±0,64	136,21±1,41	125,39±0,78	139,03±1,55	124,38±0,64
ССАДн мм рт.ст.	119,5±1,15	109±1,19	120,19±0,85	109,96±1,32	117,75±1,01	111,06±1,04	120,34±0,73	111,58±1,15
ССАДсут. мм рт.ст.	132,41±1,42	120,03±0,78	133,57±1,61	120,38±0,75	131,12±1,28	121,67±0,64	133,65±1,45	121,65±0,59
СДАДд мм рт.ст.	85,67±1,77	78,44±1,2	86,53±2,15	79,73±1,39	87,09±1,72	79,42±1,26	87,24±1,9	79,09±1,3
СДАДн мм рт.ст.	72,73±1,67	71,29±1,28	73,88±2,05	72,53±1,43	73,66±1,64	72,03±1,26	74,1±1,83	71,93±1,37
СДАДсут. мм рт.ст.	82,94±1,73	76,7±1,2	83,84±2,08	78,11±1,39	84,36±1,65	77,72±1,25	84,52±1,84	77,41±1,31
Индекс нагрузки САД, %	51,64±1,3	24,12±0,67	49,85±1,22	21,34±0,81	53,41±1,41	31,72±1,45	47,16±0,79	29,06±0,73
Индекс нагрузки ДАД, %	34,26±0,54	19,18±0,48	29,12±0,45	15,92±0,47	31,15±0,56	24,28±0,51	28,06±0,45	25,18±0,52

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в обследованных группах

— в группе больных с ИМ, три — среди больных, перенесших эпизод НС). У оставшихся больных контрольной группы изменений в клиническом состоянии не было. Достоверных изменений по частоте приступов стенокардии за неделю и приему нитратов в контрольной группе не отмечалось.

Обсуждение результатов

Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные с не Q-ИМ и НС представляют довольно гетерогенную по прогнозу группу [8]: у одних он может быть весьма благоприятен, в то время как у ряда категорий больных, по данным Н. Lee et al. (1995), показатели смертности могут достигать 39% [9]. После перенесенного ОКС у больного нередко снижается способность к двигательной активности и снижается общая физическая работоспособность, развивается комплекс психологической дезадаптации [10]. В результате ухудшается качество жизни больного. При не Q-инфаркте миокарда, протекающем без осложнений, сроки стационарного лечения, как правило, сокращены, а физическая реабилитация на постстационарном этапе часто не проводится. Однако пациенты с не Q-ИМ представляют собой чрезвычайно серьезную в прогностическом плане группу. Такие инфаркты часто развиваются без полной обструкции соответствующей коронарной артерии, при этом в перинфарктной зоне высока вероятность возникновения в недалеком будущем новых очагов некроза с непредсказуемым исходом [11]. По данным Кохана Е.П. и соавт. (2000 г.), у больных, перенесших НС и находящихся на медикаментозном лечении, в течение года смертность от кардиальных причин отмечалась в 9,6% случаев, в 23,1% случаев развился ИМ, в 88,5% случаев отмечалось прогрессирование стенокардии различной степени выраженности, физическая активность у 52,9% больных в течение года значительно снизилась [12]. В исследовании GUSTO II b было показано, что независимым

предиктором высокого риска ИМ и смерти больных НС в течение последующих 30 дней после развития нестабильного состояния, наряду с возрастом, ЧСС, ранее перенесенным ИМ, является уровень систолического артериального давления [9]. То есть, больные, перенесшие не Q-ИМ или НС и имеющие артериальную гипертензию, не только в ранние сроки (первые 30 дней), но и в течение всего года наблюдения имеют достаточно высокий риск коронарной смерти и прогрессирования ИБС, что требует проведения рациональных медикаментозных и эффективных реабилитационных мероприятий и, прежде всего, после выписки из стационара, то есть на амбулаторном этапе наблюдения, в целях улучшения прогноза жизни, восстановления физической активности и улучшения качества жизни.

При относительной доступности программ реабилитации на стационарном и санаторном этапах, до настоящего времени не решена проблема поликлинического этапа реабилитации больных после острых коронарных инцидентов. Таким образом, значительная часть больных остается без специализированной реабилитационной помощи в один из сложных периодов после острых коронарных инцидентов. На этом этапе важная роль отводится сочетанию медикаментозных и немедикаментозных методов реабилитации, в том числе — физическим тренировкам, которые являются важным и необходимым компонентом реабилитационных программ [1, 14], которые не только устраняют симптомы заболевания, как медикаментозная терапия, но и постепенно восстанавливают физическую активность, улучшают прогноз и качество жизни.

В связи с этим, цель нашего исследования состояла в оценке эффективности систематических ФТ на амбулаторном этапе реабилитации больных, перенесших не Q-ИМ либо эпизод НС и имеющих артериальную гипертензию.

Как видно из представленных результатов, ФТ

оказывают положительное влияние на изменение толерантности к физической нагрузке у больных, перенесших ОКС (не Q-ИМ и НС). Было показано, что систематические, умеренной мощности, ФТ в течение 3 месяцев, 3-5 раз в неделю, способствовали повышению ТФН у больных, перенесших как не Q-ИМ, так и НС, причем без значимого увеличения ДП, что говорит об оптимальной работе сердца и свидетельствует об экономичном использовании миокардом поступающего с кровью кислорода. В противоположность этому, у больных, не выполнявших ДДФТ, прирост пороговой мощности нагрузки был значительно меньшим и сопровождался достоверным увеличением ДП, возможно, вследствие неэффективного использования миокардом поступающего к нему кислорода при возросшей физической нагрузке.

Феномен увеличения ТФН после физических тренировок отмечен многими авторами у больных, перенесших ИМ [13, 14], хотя длительность ФТ и их интенсивность (50% — 90% от индивидуальной пороговой толерантности) до сих пор является одной из важных проблем в реабилитации. Л.М.Бородиной и соавт. [14] было показано, что у больных, перенесших ИМ, ФТ с интенсивностью 50-60% в течение 2 месяцев и 90% — в последующие 2 месяца приводят к увеличению ТФН на 27 %. Д.М.Ароновым и соавт. при сравнении одnogодичных тренировок у больных ИБС с нагрузками 50%, 75% и 90% от максимальной индивидуальной пороговой толерантности были получены лучшие результаты при 50%-х нагрузках, чем при двух других, кроме того, нагрузки более 70% от максимальной оказывают проатерогенный эффект, а нагрузки равные или ниже 60% — антиатерогенный [7]. Таким образом, есть серьезные основания придерживаться умеренных по интенсивности программ физической реабилитации, которые, к тому же, безопасны, не требуют сложных методов контроля, что упрощает их внедрение в практику [1]. Нами было получено увеличение ТФН у больных с не Q-ИМ на 24,34% при длительности тренировок 3 месяца, но они носили систематический характер и были умеренной мощности (не более 60% от пороговой толерантности).

Результаты инструментальных методов исследования полностью подтвердились клиническими данными: под влиянием ФТ уменьшилась частота приступов стенокардии, потребность в нитратах, улучшился прогноз как у больных, перенесших не Q-ИМ, так и у больных с НС.

У больных, прошедших программу ФТ в течение 3 месяцев, существенно уменьшилось число эпизодов ишемии миокарда, в том числе безболевого характера, а также их продолжительность (по данным суточного мониторирования ЭКГ), что указывает на

уменьшение значимых клинических маркеров неблагоприятного прогноза у больных, перенесших ОКС.

У больных, перенесших не Q-ИМ, а также эпизод НС, на фоне систематических, умеренных по интенсивности ФТ, отмечалось уменьшение эктопической активности сердца, что проявлялось в достоверном уменьшении количества как желудочковых, так и суправентрикулярных экстрасистол, что указывает также на положительный эффект ФТ в плане уменьшения риска развития жизнеопасных нарушений ритма сердца, приводящих иногда к внезапной смерти.

Анализ показателей центральной гемодинамики показал, что за 3 месяца физических тренировок с умеренной интенсивностью у больных, перенесших не Q-ИМ, отмечалось увеличение УО, реализуемое, преимущественно, за счет уменьшения КСО и, соответственно, увеличение глобальной сократительной способности ЛЖ; у больных основной группы, перенесших эпизод нестабильной стенокардии, наблюдались аналогичные изменения, однако выраженные в меньшей степени.

В ходе нашего исследования было установлено, что в течение 3-х месяцев регулярные дозированные тренировки умеренной мощности не только не ухудшают ДФЛЖ, но и способны улучшать ее, нормализуя, либо способствуя переходу псевдонормального типа диастолической дисфункции в релаксационный, что уменьшает риск развития осложнений у данной категории больных и, прежде всего, — диастолической дисфункции.

Широко известное модулирующее влияние физических тренировок на уровень АД у больных артериальной гипертонией нашло подтверждение и в нашем исследовании. Полученные нами результаты демонстрируют положительную роль умеренных физических тренировок в коррекции цифр АД у гипертоников с ИБС, перенесших ОКС, что подтверждает анализ усредненных значений систолического и диастолического АД в целом за сутки, отдельно днем и ночью, индекса нагрузки давлением.

Таким образом, проведенное исследование позволило прийти к заключению, что дозированные систематические физические тренировки умеренной интенсивности длительностью 3 месяца на амбулаторном этапе реабилитации больных, перенесших не Q-ИМ и эпизод НС и имеющих артериальную гипертонию, дают выраженный положительный эффект: улучшают показатели центральной гемодинамики, диастолической функции левого желудочка, повышают толерантность к физической нагрузке, способствуют снижению АД, что, в совокупности, улучшает клиническую картину заболевания, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Аронов Д.М. Кардиологическая реабилитация на рубеже веков // Сердце.-2002.-Т.1. - №3.-с.123-125.
2. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // JACC.-2000.-Vol.36.-p.970-1062.
3. Bairey Merz, C.Noel, Rozanski, Alan, Forrester, James S. The Secondary Prevention of Coronary Artery Disease // Am.J.Med.-1997.-Vol.102.-p.572-581.
4. De Maria A.N., Wisenbaugh T.W., Smith M.D., Harrison M.R., Berk M.K. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction // Circulation.-1991.-Vol.84 (Suppl.3).-p.1288.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение.-М.-1999.-с.234.
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии.-М.-2002.-с.108-109.
7. Аронов Д.М., Новикова Н.К. и др. Физические тренировки больных с ишемической болезнью и хронической сердечной недостаточностью II-III ФК. Методическое пособие.-1998.
8. Шалаев С.В. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанная на оценке степени риска // Кардиология.-2001. - №7.-с.85-88.
9. Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E.J. et al. For GUSTO II b investigators. Predictors of 30 day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41021 patients // Circulation.-1995.-Vol.91.-p.1659-1668.
10. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе // Кардиология.-1998. - №8.-с.69-80.
11. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда.-М.-1998.-с.374.
12. Кохан Е.П., Немытин Ю.В., Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия.-М.-2000.-с.109-110.
13. Аронов Д.М. и соавт. Значение триметазидина в физической реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, на поликлиническом этапе реабилитации // Кардиология.-2002. - №11.-с.14-20.
14. Бородина Л.М., Шалаев С.В. и др. Влияние физических тренировок на функциональное состояние миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология.-1999. - №6.-с.15-17.

Abstract

Patients surviving non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome constitute a group of high coronary risk and sudden death risk and are therefore in particular need of adequate and proper rehabilitation and secondary prevention including physical training. 122 patients surviving non-Q-wave myocardial infarction or an episode of unstable angina have been studied, with mild to moderate arterial hypertension (mean age 52.26±0.56 years), in the period of stabilization 3-8 weeks following the onset of the acute period. The main group (80 subjects) underwent controlled systematic physical training of moderate intensity for 3 months, leading to improved central hemodynamical parameters, left ventricle diastolic function, increased tolerance to physical stress, promoting blood pressure decrease, which, in overall, improved the clinical course of the disease and led to early restoration of working capacity, decreased invalidation, decreased the risk of cardiovascular complications.

Keywords: rehabilitation, physical training, non-Q-wave myocardial infarction, unstable angina.

Поступила 13/02-2003

ОСОБЕННОСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ СИФИЛИТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА

Аникин В.В.* , Дубенский В.В.* , Балашова И.Ю.* , Камалдынова О.Е.**

Тверская государственная медицинская академия, кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра кожных и венерических болезней*; первая городская больница им. В.В. Успенского**

Резюме

При углубленном эхокардиографическом обследовании 85 больных различными формами сифилиса (вторичным кожной и слизистых, ранним скрытым и серорезистентным) в 93,4 % случаев выявлялись нарушения диастолической функции левого желудочка. Они проявлялись ускорением трансмитрального кровотока в раннюю диастолу и тенденцией к его снижению в систолу предсердий, уменьшением систолического и увеличением диастолического антеградных потоков в легочных венах. Нарушения диастолической функции сердца были сопряжены с признаками повышения конечного диастолического давления в левом желудочке сердца.

Ключевые слова: сифилис, сердце, диастолическая функция левого желудочка.

Число больных сифилисом в России за последнее десятилетие увеличилось более чем в 50 раз [6]. При этом рост заболеваемости сопровождается изменением структуры сифилиса, увеличением числа заразных форм с продолжительностью болезни более шести месяцев с момента инфицирования (вторичный кожной и слизистых, ранний скрытый), ростом серорезистентности, преобладанием среди вновь заболевших лиц активного репродуктивного возраста, особенно женщин [2-4]. Участились случаи регистрации специфических изменений аппарата кровообращения, глаз, внутренних органов, нейросифилиса [2, 11, 12]. Тем не менее, из висцеральных проявлений сифилитической инфекции наиболее распространенными остаются поражения сердечно-сосудистой системы, которые не до конца изучены, а имеющиеся в этой области сообщения единичны и весьма противоречивы [7-9].

Современные методы исследования позволяют неинвазивным путем определить выраженность нарушений внутрисердечной гемодинамики, что важно на ранних этапах поражения сердечно-сосудистой системы, так как функциональные изменения в миокарде проявляются, прежде всего, нарушениями диастолы левого желудочка.

В связи с этим, представилось целесообразным изучить особенности изменений внутрисердечной гемодинамики у больных вторичным, серорезистентным, ранним скрытым формами сифилиса, установить признаки доклинической, в частности диастолической дисфункции миокарда.

Материалы и методы

Проведено углубленное клинико-функциональное обследование 85 больных сифилисом (мужчин — 59, женщин — 26), в возрасте от 13 до 73 лет (в среднем — $38,7 \pm 1,1$ года), в том числе, 28 — вторичным, 28 — ранним скрытым, 29 — серорезистентным формами сифилиса. Группу сравнения составили 20 практически здо-

ровых лиц (мужчин — 12, женщин — 8), средний возраст — $37,0 \pm 1,2$ года.

Кроме общеклинического обследования и записи стандартной ЭКГ, всем больным проводилось ультразвуковое исследование сердца с помощью аппарата MEGAS ESAOTE BIOMEDIKA (Италия) в В- и М-режимах, доплеровском импульсно-волновом, непрерывном и цветном режимах с использованием датчиков 3,5 и 2,5 МГц. Исследование выполнялось в положении больного лежа на левом боку. Все измерения, отражающие состояние гемодинамики, проводили не менее чем в трех сердечных циклах.

Кроме определения общепринятых эхокардиографических показателей, на основании анализа параметров спектра трансмитрального потока и потока в легочных венах оценивали диастолическую функцию левого желудочка [5, 15, 16]. Спектр трансмитрального кровотока (ТМК) определяли по его максимальной скорости в раннюю диастолу (VE, см/с) и систолу предсердий (VA, см/с), соотношению скоростей (VE/VA), времени замедления трансмитрального кровотока (EDT, мс), времени изоволюметрического расслабления (IRT, мс). При этом, у практически здоровых лиц значение VE превышает величину VA. Расчетный показатель отношения максимальных скоростей трансмитрального кровотока в раннюю (VE) и позднюю (VA) фазу наполнения отражает тип ТМК. По результатам обследования выделено пять вариантов ТМК (нормальный, промежуточный, ригидный, псевдонормальный, рестриктивный), которые могут рассматриваться в качестве этапов его нарушения [1].

Время замедления трансмитрального кровотока определялось как нормальное (160-240 мс), повышенное (более 240 мс), пониженное (менее 160 мс), а время изоволюметрического расслабления также считали нормальным (70-100 мс), повышенным (более 100 мс) или пониженным (менее 70 мс) [1].

Таблица 1

Оценка ТМК у больных различными формами сифилиса

№ п\п	Исследуемые показатели	Группы обследованных				
		Здоровые (n=20)	Все больные сифилисом (n=110)	Больные вторичным сифилисом (n=36)	Больные ранним скрытым сифилисом (n=36)	Больные серорезистентным сифилисом (n=38)
1	Максимальная скорость потока в раннюю диастолу (VE, см\сек)	60±12,5	75±13,0*	72±11,8	77±12,2*	78±11,0*
2	Максимальный кровоток в систолу предсердий (VA, см\сек)	51±13,4	44±15,0	45±10,2	44±15,0	46±10,1
3	Показатель VE\VA	1,32±0,39	1,68±0,14*	1,6±0,16	1,8±0,12**	1,63±0,14*
4	Время замедления ТМК (EDT, мс)	182,61±16,08	161,9±54,64*	182,11±50,12	145,5±49,20**	158,0±82,04*
5	Время изоволюметрического расслабления (IRT, мс)	77,50±13,36	80,25±12,46	77,93±13,86	80,36±13,36	82,48±12,42

Примечание: р приводится в случаях достоверности различий с контрольной группой: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

Спектр легочного венозного потока изучали в позиции четырехкамерного сердца из апикального доступа по систолическому (SV, см/с) и диастолическому (DV, см/с) антеградным потокам, продолжительности диастолического ретроградного потока (TR, мс) [10].

Для неинвазивной оценки конечно-диастолического давления (КДД) в левом желудочке использовались параметры продолжительности волны А трансмитрального кровотока (ТА, мс), продолжительности диастолического ретроградного потока спектра легочных вен (TR, мс); соотношения ТА/TR; продольного размера левого предсердия в апикальном четырехкамерном сечении (ПРЛП, см) [15,16]. КДД считали повышенным при более продолжительном ретроградном кровотоке в легочных венах (TR) по сравнению с продолжительностью ТМК в период систолы предсердий (ТА) ($TR > TA$ и $TA/TR < 1,0$), а также при увеличении продольного размера левого предсердия. В свою очередь, признаками пограничного с нормой КДД было равенство значений ТА и TR [5].

Данные во всех группах проверялись на соответствие эмпирических функций распределения нормальной (гауссовой) функции. В каждой группе в качестве критерия согласия был выбран критерий Шапиро-Уилка W, который, в отличие от t-критерия, применим и при небольшом числе изменений ($n < 50$). Статистическую обработку осуществляли методами непараметрической статистики с помощью U- критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Для нормально распределенных параметров применялся t-критерий Стьюдента [14].

Результаты и обсуждение

Проведенное углубленное эхокардиографическое обследование больных сифилисом выявило у них опре-

деленные нарушения диастолической функции левого желудочка сердца.

Оценка блока показателей, характеризующих состояние ТМК (табл. 1), свидетельствует о достоверном повышении его скорости в раннюю диастолу и тенденции к снижению максимального кровотока в систолу предсердий. Это наблюдалось как у всех больных сифилисом, так и в группах с разными формами заболевания. Установлено, что нормальный тип трансмитрального потока регистрировался лишь у 6,9% обследованных. В то же время, независимые от формы сифилиса нарушения ТМК характеризовались у 33,6% больных промежуточным, у 33,2% — псевдонормальным, у 20% — рестриктивным типами ТМК. Ригидный вариант ТМК встречался значительно реже (в 6,3% случаев).

При этом время замедления ТМК в фазу быстрого наполнения у всех больных в целом, а также в группах с ранним скрытым и серорезистентным сифилисом, было существенно сниженным. Видимо, это может отражать нарушения релаксации миокарда, развивающиеся при длительном течении сифилитической инфекции. В свою очередь, время изоволюметрического расслабления у больных различными формами сифилиса не выходило за пределы нормы.

Анализ параметров, характеризующих состояние кровотока в легочных венах (табл. 2), выявил тенденцию к снижению систолического антеградного потока, которая была заметной у больных серорезистентным и, особенно, вторичным сифилисом. Вместе с тем, параметры диастолического антеградного потока оказались достоверно повышенными при раннем скрытом и серорезистентном сифилисе. Снижение систолического и повышение диастолического компонентов кровотока в легочных венах происходит у пациентов с выражен-

Таблица 2

Показатели кровотока в легочных венах у больных различными формами сифилиса

№ п\п	Изучаемые показатели	Группы обследованных				
		Здоровые (n=20)	Все больные сифилисом (n=110)	Больные вторичным сифилисом (n=36)	Больные ранним скрытым сифилисом (n=36)	Больные серорезистентным сифилисом (n=38)
1	Систолический антеградный поток легочных вен (SV, см/с)	45±7,01	42±10,03	39±7,0	46±10,04	40±10,02
2	Диастолический антеградный поток легочных вен (DV, см/с)	43±10,02	48±12,1	47±9,12	50±7,1*	51±9,05*
3	Продолжительность ретроградной волны предсердного кровотока в легочных венах (TR, мс)	119,33±19,13	135,5±18,4*	140,43±22,4**	128,00±19,62*	139,94±23,42**

Примечание: р приводится в случаях достоверности различий с контрольной группой: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

ным повышением конечного диастолического давления в левом желудочке [5].

Параметры, сопряженные с повышением КДД, представлены в табл. 3. Продолжительность волны А ТМК во всех трех группах больных не превышала средний показатель группы сравнения, однако продолжительность диастолического ретроградного потока в легочных венах (TR) была увеличена как у всех больных сифилисом, так и в каждой отдельной группе обследованных. В соответствии с этим отмечалось достоверное снижение отношения ТА/ TR. Именно значение соотношения ТА/TR меньше 1 является наиболее значимым эхокардиографическим признаком, сопряженным с повышением КДД [5]. Продольный размер левого предсердия (ПРЛП), являющийся дополнительным признаком повышения КДД, был достоверно увеличен у всех больных сифилисом, а также в группах пациентов с ранним скрытым и серорезистентным формами сифилиса.

Оценка показателей, сопряженных с повышением КДД показала, что наиболее часто (59%) повышение КДД встречалось в группе больных с серорезистентным сифилисом. Признаки пограничного с нормой КДД чаще регистрировались у больных со вторичным сифилисом (32%). Нарушения диастолической функции, сопряженные с повышенным и пограничным КДД, определялись у 81,1 % пациентов со вторичным, у 78,6% — с ранним скрытым и у 82,7% — с серорезистентным сифилисом.

Таким образом, у больных сифилисом из всех проанализированных параметров, характеризующих диастолическую функцию сердца, достоверно отличались от группы контроля отношение продолжительности волны А ТМК (ТА) к продолжительности диастолического ретроградного потока спектра легочных вен (TR); EDT-время замедления ТМК в фазу быстрого наполнения; ПРЛП — продольный размер левого предсердия в апикальном четырехкамерном сечении;

Таблица 3

Параметры неинвазивной оценки КДД у больных различными формами сифилиса

№ п\п	Изучаемые показатели	Группы обследованных				
		Здоровые (n=20)	Все больные сифилисом (n=110)	Больные вторичным сифилисом (n=36)	Больные ранним скрытым сифилисом (n=36)	Больные серорезистентным сифилисом (n=38)
1	Продолжительность волны А ТМК (ТА, мс)	132,56±14,53	127,3±13,4	131,46±13,869	121,5±14,638	130,66±13,019
2	Продолжительность ретроградной волны предсердного кровотока в легочных венах (TR, мс)	119,33±19,13	135,5±18,4*	140,43±22,4**	128,00±19,62*	139,94±23,42**
3	Расчетный показатель соотношения ТА/TR	1,12±0,16	0,96±0,16***	0,94±0,12***	0,95±0,12***	0,95±0,14***
4	Продольный размер левого предсердия (ПРЛП, см)	4,8±0,37	5,26±0,54*	5,0±0,24	5,29±0,8*	5,5±0,51**

Примечание: р приводится в случаях достоверности различий с контрольной группой: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

DV — диастолический антеградный поток спектра легочных вен.

Можно полагать, что у значительного числа больных различными формами сифилиса (93,4 %) отмечаются нарушения диастолической функции сердца. Известно, что диастолическая функция определяется двумя процессами — расслаблением миокарда и податливостью левого желудочка. Расслабление миокарда левого желудочка начинается во вторую половину систолы и заканчивается в фазу раннего диастолического наполнения. Это энергетически зависимый процесс. Податливость левого желудочка (пассивная функция сердца) начинает определять наполнение левого желудочка уже в период ранней диастолы, но максимально влияет на процесс наполнения в фазу диастазиса и систолы предсердий [10]. Вероятно, что расслабление миокарда левого желудочка изменяется, но не является определяющим в нарушении всего диастолического процесса. Скорее всего, именно податливость левого желудочка обуславливает нарушения диастолической функции у больных сифилисом.

В свою очередь, нарушения диастолической функ-

ции, сопряженные с повышенным или пограничным КДД, определялись у 81,1% — вторичным, у 78,6% — ранним скрытым и у 82,7% больных серорезистентным сифилисом.

Нарушения пассивных диастолических свойств левого желудочка, в отличие от нарушения релаксации, в любой ситуации вызывает патологические изменения внутрисердечной гемодинамики, поскольку оно обязательно приводит к нарушению растяжимости желудочка. Это может сопровождаться абсолютным или относительным уменьшением объема наполнения и (или) повышением давления наполнения.

Проведенные исследования позволяют заключить, что при современном течении сифилитической инфекции наиболее характерные нарушения внутрисердечной гемодинамики проявляются изменениями диастолической функции сердца. Поэтому не вызывает сомнений целесообразность проведения больным различными формами сифилиса эхокардиографического обследования, что имеет существенное значение для своевременной диагностики висцеральных поражений и оптимизации проводимой терапии.

Литература

1. Александров В.С., Махнов А.П.. Определение уровня дисфункции сердечной мышцы при хронической сердечной недостаточности у больных ИБС // Ультразвуковая диагностика, 2000, № 3. С.37-41.
2. Гутянский О.Г. Неврологические, психовегетативные, метаболические нарушения у больных современным нейросифилисом и его диагностика. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2001. С.1-22.
3. Дубенский В.В., Харитонов В.А., Давыдова И.Б., Руднева Н.С. Особенности клиники и течения манифестного сифилиса. Тезисы докладов научно-практической конференции "Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем и болезней кожи" ТГМА, 1997. С.101-102.
4. Калужная Л.Д., Деревянко Л.А. Состояние заболеваемости сифилисом и гонореей у детей и подростков. 1996 г. Информ. бюл., 1:9.
5. Кузьмина-Крутецкая С.Р., Новиков В.И. Конечное-диастолическое давление в левом желудочке // Ультразвуковая диагностика. 2000 г. №1. С.28-35.
6. Лосева В.А., Цыганкова Е.П., Макушкина В.К. Современные особенности клиники и течения ранних манифестных форм сифилиса / Сб. трудов юбилейной конф. РГМУ "Актуальные вопросы дерматологии и венерологии". Москва, 1997 г. С.20-21.
7. Мавров И.И. Особенности клинических проявлений сифилиса на современном этапе. Информ.бюл.1:7-9, 1996г.
8. Дашташ Г.А., Фришман М.П. Вкн.: Поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе. Киев, 1976 г. С.3-52.
9. Новиков А.И., Короткий А.Г., Яковлев В.М., Новиков Ю.А. Нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных первичным, вторичным и скрытым ранним сифилисом / Тез.науч. работ VIII Всерос. Съезда дерматовенерологов. Москва, 2001.С.124.
10. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность. Том1. № 2. 2000. С.1-12.
11. Федоров В.В., Аминев Х.М. Поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе // Клиническая медицина. 1995 г. №1.С.27-30.
12. Харитонов В.А., Балашова И.Ю., Г.Н. Григорьева. К вопросу о висцеральных поражениях при сифилисе. Теория и практика региональной медицины / Сборник научных работ ОКБ, Тверь, 2000 г. С.115-116.
13. Широкова В.И., Митьков В.В., Мальмберг С.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями // Ультразвуковая и функциональная диагностика.,2001 г. № 2
14. Электронный учебник по статистике M., StatSoft Copyright-StatSoft, Inc., 1999.
15. Rossvoll O., Hatle L.K. Pulmonary venous Flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultra sound: relation to left ventricular diastolic pressures // J. Amer. College Cardiol. 1993. V.21. № 7. P.1687-1696.
16. Oh J., Appleton Ch., Hatle L. et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography // J. Amer. Society Echocardiogr. 1997. V. 10. P. 246-270.

Abstract

Detailed echocardiographic study of 85 patients with various forms of syphilis (secondary, of skin and mucous membranes, early occult and seroresistant) has revealed disorders of left ventricle diastolic function in 93.4%. They manifested as accelerated transmitral blood flow in early diastole and a tendency to its decrease during atrial systole, decreased systolic and increased diastolic antegrade flows in pulmonary veins. Disorders of heart diastolic function were combined with evidence of increased left ventricle end diastolic pressure.

Keywords: syphilis, heart, left ventricle diastolic function.

Поступила 10/11-2002

СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ДАННЫМ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Иванов А.П., Эльгардт И.А., Сдобнякова Н.С., Патрикеев В.Г.

Тверской кардиологический диспансер

Резюме

С целью определения взаимосвязи коронарного резерва и диастолической функции миокарда обследовано 58 больных, перенесших, в среднем, 2,4 мес назад крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ). Всем пациентам проводилась проба с гипервентиляцией и чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС) с одновременной регистрацией грудной реограммы с определением конечного диастолического давления (КДД) в левом желудочке и оценкой длительности диастолы. При проведении ЧПЭС отмечено 2 варианта изменений депрессии сегмента ST: волнообразный и прогрессивно углубляющийся. Временное уменьшение депрессии сегмента ST ассоциировалось с удлинением периода диастолы и снижением КДД. Во втором случае выявлено укорочение диастолы и повышение более чем в 2 раза КДД. Таким образом, показана неоднородность больных, перенесших ИМ, у части из которых удается воспроизвести вазоспастические реакции, что ассоциируется с изменением диастолического наполнения ЛЖ и феноменом прерывистой ишемии миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диастола, ишемия прерывистая.

Состояние коронарного резерва у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), существенно снижает способность пациента адекватно реагировать на физические нагрузки [12]. Вместе с этим, уровень коронарного кровотока тесно связан с функцией левого желудочка и во многом определяется его состоянием [14]. В настоящее время внимание исследователей привлекают процессы, происходящие в фазу диастолы, воздействие на которые считается наиболее перспективным в плане улучшения состояния миокарда [16]. Однако большинство работ касается определения коронарного резерва и диастолической функции в острый период заболевания, в то время как их дальнейшая динамика не может считаться до конца изученной.

Целью исследования явилось — проследить взаимосвязь коронарного резерва и диастолической функции миокарда при проведении теста чреспищеводной электростимуляции сердца (ЧПЭС) у больных, спустя 2-4 мес после острого ИМ.

Материал и методы

Обследовано 58 больных (30 мужчин и 28 женщин) в возрасте 42-64 года (в среднем — $48,4 \pm 3,2$ года), перенесших 2-4 мес назад (в среднем — 2, 40, 5 мес) крупноочаговый ИМ. В качестве контроля изучено состояние 24 практически здоровых мужчин 34-56 лет (в среднем — $42,6 \pm 4,4$ года).

Клиническим проявлением заболевания у обследованных являлась стенокардия II-III функционального класса, которая у большинства (у 44) возникала только при физической нагрузке, а у 14 — и в покое.

Всем обследованным проводилась ЧПЭС по известной методике [1]. Стимуляцию начинали с частоты 80 имп/мин, прерывисто повышая на 20 имп/мин до достижения максимальной частоты — 160 имп/мин с длительностью каждого эпизода ЧПЭС 1 мин. Для оценки восстановительного периода после каждого эпизода стимуляции исследование прекращали и следующую ступень начинали после нормализации сегмента ST на ЭКГ, но не позже минутного перерыва. Постоянно, в течение всего исследования, регистрировали ЭКГ в 6 грудных отведениях.

Одновременно, при искусственном учащении сердечного ритма, изучалось гемодинамическое реагирование по характеру изменений реографической кривой методом тетраполярной грудной реографии (ТПРГ) [13]. На каждой частоте ЧПЭС определяли конечное диастолическое давление (КДД) в левом желудочке [2]. Параллельно, по ТПРГ, ориентировочно оценивали длительность диастолы как разницу между продолжительностью кардиоцикла и периода изгнания, обозначая его как период постизгнания (ППИ).

С целью выявления возможного вазоспастического компонента в формировании коронарной недостаточности, всем больным проводилась проба с гипервентиляцией (ПГВ). Учитывая отсутствие общепринятых способов, последнюю проводили в положении больного лежа с одновременной регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях, форсированное дыхание осуществляли в течение 2 мин, контроль ЭКГ продолжали на протяжении 5 мин восстановительного периода.

Таблица 1

Динамика изменений сегмента ST при различных частотах ЧПЭС в двух группах больных ИБС ($M \pm m$)

Группы больных	Величина депрессии сегмента ST (мм) на частотах ЧПЭС				
	80	100	120	140	160
1-я (n=39)	4,1 $\pm$ 0,6	6,4 $\pm$ 0,7 p<0,001	4,4 $\pm$ 0,5 p<0,001	7,2 $\pm$ 0,1 p<0,001	7,3 $\pm$ 0,6
2-я (n=19)	3,9 $\pm$ 0,8	5,9 $\pm$ 0,2 p<0,001	6,0 $\pm$ 0,3 p<0,001	6,1 $\pm$ 0,1 p<0,01	6,9 $\pm$ 0,7

Примечание: p - достоверность различий между группами;
p' - достоверность различий в группе по отношению к предыдущей частоте стимуляции.

Таблица 2

Значения периода постизгнания (в % к длительности кардиоцикла) при различных частотах в исследованных группах ЧПЭС ($M \pm m$)

Группы наблюдения	Исходно	При ЧПЭС (имп/мин)				
		80	100	120	140	160
Здоровые (n=24)	58 $\pm$ 9,1	61 $\pm$ 3,2	54 $\pm$ 0,8	49 $\pm$ 8,4	46 $\pm$ 3,6	41 $\pm$ 1,6
Больные 1-я группа (n=39)	42 $\pm$ 11,1	38 $\pm$ 1,9 p<0,001	34 $\pm$ 1,1 p<0,001	51 $\pm$ 1,1 p<0,001	23 $\pm$ 1,2 p<0,001 p~<0,001	18 $\pm$ 0,8 p<0,001
Больные 2-я группа (n=19)	47 $\pm$ 6,8	46 $\pm$ 1,1 p<0,01 p'<0,01	31 $\pm$ 1,3 p<0,001	27 $\pm$ 1,2 p<0,001 p'<0,001	20 $\pm$ 1,1 p<0,001	17 $\pm$ 1,0 p<0,001

Примечание: p - достоверность различий по отношению к здоровым;
p' - достоверность различий между группами больных;
p~ - достоверность различий по отношению к предыдущей частоте ЧПЭС

Полученные результаты заносились в электронную таблицу Excel 7.0 с последующей обработкой методами вариационной статистики с использованием прикладных программ Windows 98.

Результаты исследований

При обследовании здоровых методом ЧПЭС ни в одном случае не выявлено депрессии сегмента ST, сохранявшейся после прекращения исследования, что свидетельствовало о достаточном уровне коронарного резерва. Напротив, у больных, перенесших ИМ, при проведении ЧПЭС отмечались различной степени выраженности эпизоды депрессии сегмента ST "ишемического" характера, сохранявшиеся при прекращении исследования уже на низких (80-100 имп/мин) частотах стимуляции, что соответствует клинически определяемой тяжести хронической коронарной недостаточности (ХКН).

В то же время, изменения суммарной депрессии сегмента ST на различных этапах ЧПЭС оказались весьма вариабельными, что позволило распределить больных на две группы. Так, у 39 (67,2%) больных отмечено существенное снижение изучаемого показателя на средних (120 имп/мин) частотах стимуляции (1-я группа), у остальных обследованных (19, 32,8%), составивших 2-ю группу, депрессия сегмента ST прогрессивно углублялась по мере учащения сердечного ритма. Полученные результаты представлены в табл. 1. Как следует из приведенных данных, у всех обследованных депрессия сегмента ST возникала уже на

низких частотах ЧПЭС, достоверно не различаясь между группами наблюдения, что свидетельствует о сопоставимости у них степени ХКН. Однако в дальнейшем у больных 1-й группы отмечен волнообразный характер динамики изучаемого показателя, тогда как во 2-й группе сегмент ST продолжал прогрессивно снижаться, достоверно отличаясь от предыдущего этапа исследования только на частоте стимуляции 100 имп/мин. Одновременно с этим, наметившееся у больных 1-й группы на данной частоте ЧПЭС повышение показателя в 1,5 раза, на следующем этапе стимуляции имело обратное развитие, когда суммарная депрессия сегмента ST почти достигала начального уровня. В дальнейшем изучаемый показатель достоверно повышался и уже на частоте ЧПЭС 140 имп/мин превышал предыдущее значение почти в 1,7 раза.

Параллельно с изменениями сегмента ST в ходе ЧПЭС отмечена определенная динамика реографических показателей — в частности, ППИ и КДД. Как следует из табл. 2, у здоровых лиц ППИ, по мере учащения сердечного ритма, последовательно снижался, занимая, однако, не менее 40% от длительности кардиоцикла. В то же время, у больных, перенесших ИМ, изменения показателя оказались более существенными, но, как и в случаях с депрессией сегмента ST, неоднозначными в двух выделенных группах. На начальном этапе ЧПЭС ППИ оказался наименьшим в 1-й группе наблюдения, несущественно снижаясь при частоте стимуляции 100

Таблица 3

Динамика изменений КДД (мм рт. ст.) при различных частотах в исследованных группах ЧПЭС ($M \pm m$)

Группы наблюдения	Исходно	При ЧПЭС (имп/мин)				
		80	100	120	140	160
Здоровые (n=24)	10,2±0,4	10,1±1,0	10,2±0,4	12,1±0,6	12,9±1,1	13,3±1,1
Больные 1-я группа (n=39)	10,1±0,9	15,4±0,5 p<0,001	15,1±1,1 p<0,01	9,2±0,5 p<0,001 p~<0,001	17,3±1,0 p<0,001 p~<0,001	17,8±1,3 p<0,001
Больные 2-я группа (n=19)	11,3±0,6	10,9±0,7 p<0,001	12,2±0,9 p<0,01	13,8±0,3 p<0,001	18,1±0,9 p<0,001 p~<0,001	20,1±0,9 p<0,001 p<0,01

Примечание: p - достоверность различий по отношению к здоровым;
p' - достоверность различий между группами больных;
p~ - достоверность различий по отношению к предыдущей частоте ЧПЭС.

имп/мин с последующим резким удлинением на частоте 120 имп/мин и дальнейшим более чем двухкратным снижением при ЧПЭС с частотой 140 имп/мин. В свою очередь, во 2-й группе изучаемый показатель уменьшался аналогично здоровым, однако степень его снижения была достоверно большей.

Наряду с ППИ прослеживались и изменения КДД. Результаты исследования представлены в табл. 3. Как следует из приведенных данных, у здоровых и больных отмечено последовательное повышение давления при учащении сердечного ритма. Следует отметить, что степень изменений КДД у больных, перенесших ИМ, оказалась наибольшей, хотя и различной при сравнении двух групп наблюдения. В 1-й группе, аналогично изменениям сегмента ST и ППИ, прослеживалась волнообразная динамика изучаемого показателя с достоверным падением более чем в 1,5 раза на частоте стимуляции 120 имп/мин и последующим почти двухкратным подъемом на следующем этапе исследования. Напротив, у больных 2-й группы КДД имело тенденцию к повышению, незначительно превышая показатель в 1-й группе на максимальной частоте ЧПЭС.

Таким образом, у больных, перенесших ИМ и имеющих клинически существенное снижение коронарного резерва, во время проведения ЧПЭС выявлены определенные особенности, проявляющиеся в динамичном характере ишемии и связанные с гемодинамическим обеспечением сердечного сокращения.

Обращает на себя внимание то, что сегмент ST на ЭКГ существенно изменялся и при проведении ПГВ. В ходе форсированного дыхания и на протяжении 5 мин восстановительного периода изменения сегмента ST на ЭКГ выявлены у 41 (70,7%) пациента. Среди них в большинстве случаев (у 37, 90,2%) при ПГВ отмечалась депрессия сегмента ST, тогда как элевация, имевшая место лишь у 4 обследованных, проявлялась только в зоне рубцового поражения миокарда. Наиболее часто (у 34 или 82,9%) изменения сегмента ST

проявлялись непосредственно в ходе проведения пробы, однако в 7 случаях имела место более поздняя реакция, выявлявшаяся на 3-5 мин отдыха. Примечательно, что изменения сегмента ST при ПГВ отмечены, в основном, у больных 1-й группы (у 36 или 92,3%), тогда как во 2-й группе они фиксировались лишь в 5 (26,3%) случаях.

Обсуждение

Состояние коронарного резерва у больных, перенесших ИМ, имеет важное значение при оценке их функциональных возможностей и определении тактики проведения реабилитационных мероприятий. При этом уже не вызывает сомнения тот факт, что более или менее выраженные колебания тонуса коронарных артерий и функционирования коллатерального кровообращения отмечаются у большинства больных ИБС [4]. Одновременно в литературе описан феномен "прерывистой ишемии" (preconditioning), способный существенно защитить миокард от повторных эпизодов ишемии и реперфузии [6, 15]. Считается, что этот механизм функционирует при возникновении повторных эпизодов, отстоящих друг от друга не менее чем на 3 мин [6].

Как следует из полученных результатов, депрессия сегмента ST у больных ИБС возникала в ходе прерывистых эпизодов ЧПЭС, разделенных между собой не более чем на одну минуту, появляясь уже при минимальном учащении сердечного ритма. При этом уменьшение выраженности изменений сегмента ST проявлялось, как правило, к 3-му этапу ЧПЭС, т.е. пациент имел до этого как минимум два эпизода ишемии, что не исключает возможности воздействия на характер коронарного кровотока при частоте стимуляции 120 имп/мин, возможно за счет улучшения коллатерального кровообращения [9]. Однако последующее, с учащением ЧСС, прогрессирование ишемических изменений свидетельствует о недостаточной компенсаторной возможности этого механизма в сохранении адекватного коронарного кровотока.

Одновременно с этим исследователи обращают внимание на характер диастолического расслабления миокарда, существенно влияющего на состояние коронарного и миокардиального резервов сердца. В эксперименте показано, что в норме возрастание ЧСС приводит к улучшению релаксации [7]. В то же время, торможение расслабления существенно усугубляет ишемию, т.к. в норме 70-80% коронарного кровотока приходится на период диастолы [10]. Считается, что длительность диастолы при учащении сердечного ритма является лучшим показателем сохранения коронарного резерва, чем ЧСС, двойное произведение и длительность переносимой физической нагрузки [11].

Как следует из приведенных данных, у здоровых период диастолического расслабления даже при максимальном учащении сердечного ритма был не менее 40% от длительности кардиоцикла, а у больных, перенесших ИМ, он существенно сокращался, и логично предположить, что в период, занимающий 17-18% от длительности кардиоцикла, наполнение коронарных артерий кровью было недостаточным для адекватного кровоснабжения миокарда. Однако в момент снижения выраженности ишемической реакции на частоте ЧПЭС 120 имп/мин время диастолического расслабления существенно повышалось, что способствовало улучшению миокардиальной перфузии.

Одним из параметров, характеризующих состояние диастолической функции миокарда считается КДД в левом желудочке. Отмечено его повышение в момент развития приступа стенокардии, индуцированной физической нагрузкой [5] или ЧПЭС [3].

В исследовании показано, что КДД в ходе ЧПЭС повышается, как у здоровых, так и у больных, при этом у последних оно возрастает более существенно, достигая на высоте стимуляции 17,8-20,1 мм рт.ст. В то же время, уменьшение проявлений ишемической депрессии сегмента ST, возникшее при ЧПЭС с частотой 120 имп/мин, сопровождавшееся значитель-

ным удлинением диастолы, оказалось связанным с выраженным снижением КДД. Таким образом, при улучшении имеющихся признаков ишемии (уменьшение степени депрессии сегмента ST на ЭКГ) процессы, происходящие в фазу диастолы, играют, видимо, ведущую роль, что способствует существенному снижению энергозатрат на обеспечение сердечного сокращения [3].

Одним из механизмов частичного улучшения коронарного резерва, выявленного на частоте ЧПЭС 120 имп/мин, можно предположить возможное снижение влияния вазоспастического компонента (колебания тонуса коронарных артерий) в формировании ХКН. Достаточно информативным способом его изучения считается проведение ПГВ [8]. При этом ранее было показано [4], что в момент ангиоспазма возможна как элевация, так и депрессия сегмента ST на ЭКГ. Тот факт, что ПГВ оказалась положительной в большинстве случаев у больных 1-й группы, свидетельствует о существенном влиянии динамической обструкции в формировании коронарного резерва у этой категории обследованных.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о неоднородности больных, перенесших ИМ, в плане сохранения у них коронарного резерва и воздействия на него различных внутренних и внешних факторов. Выявить особенности функционального состояния коронарных артерий помогает ЧПЭС с одновременным изучением систолических, диастолических и гемодинамических показателей. При этом процессы диастолического расслабления способны оказывать значительное влияние на характер коронарного кровотока и, напротив, сам кровоток может изменяться при различном состоянии диастолической функции миокарда. В практическом плане значение имеет способность спазмированных сосудов к дилатации, что проявляется у ряда больных, перенесших ИМ, и требует особого подхода к проведению реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Козлов С.Г., Миронова И.Ю., Лякишев А.А. и др. Значение чреспищеводной электрокардиостимуляции предсердий в диагностике ишемической болезни сердца//Тер.архив. 1991. 1. 108-111.
2. Куимов А.Д., Хомякова Л.И. Определение коронарного и миокардиального резервов у больных инфарктом миокарда с помощью чреспищеводной электростимуляции сердца//Кардиология 1995.3.20-23.
3. Савченко Ф.П., Смирнов А.А., Лякишев А.А. и др. Функциональное состояние левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в момент острой ишемии миокарда, индуцированной чреспищеводной электрокардиостимуляцией//Тер.архив. 1993.12. 30-34.
4. Banai S., Moriel M., Benhorin J. et al. Changes in myocardial ischemic threshold during daily activities//Am. J. Cardiol. 1990. 66. 1403 - 1406.
5. Carrol J.D., Hess O.M., Hirzel H.O. et al. Exercise induced ischemia. The influence of altered relaxation on early diastolic pressure//Circulation. 1993. 67. 521-528.
6. Cave A.C. Preconditioning induced protection against postischemic contractile dysfunction: characteristics and mechanisms//Ibid.1995.27.969-979.
7. Cheng C.P., Freeman G.L., Santamore W.P. et al. Effect of loading conditions, contractile state, and heart rate on early diastolic left ventricular filling in congestious dogs//Circ.Res. 1990.66.814-823.
8. Coronary artery spasm: Pathophysiology. Diagnosis and Treatment//Ed. C.R.Conti. N.-Y.-Basel. 1986. -347 p.
9. Cribier A., Corsat L., Koning R. et al. Improved myocardial ischemia response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: prospective study//J.Am.Coll.Cardiol.1992.20.578-586.
10. Crossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure//N.Engl.J.Med. 1991. 325. 1557-1564.
11. Ferro G., Spinelli L., Spadafora M. et al. Noninvasive approach to evaluate coronary reserve//Acta cardiol. (Brux). 1990. 45. 3. 212-216.

12. Khashoba A.A., Salch M.A., Hassan O. et al. Effect of minimal hyphen diameter of infarct-related coronary artery on left ventricular remodeling and function early after anterior myocardial infarction//Eur.Heart J. 1995. 16. Suppl. 334.
13. Kubicek W.G., Patterson R.P., Mattison R.H., Witsoe D.A. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system//Amer.N.Y.Acod.Sci. 1970.170.-724
14. Lee H. O., Eisenberg M.J., Schiller N.B. Serial assessment of left ventricular function after myocardial infarction//Am.Heart J. 1995. 130. 999-1002.
15. Liwson C.S. Preconditioning in man: progress and prospects//J.Moll.Cell.Cardiol.1995.27.961-967.
16. Popovic A.D., Neskovic A.N., Marinkovic J. et al. Serial assessment of left ventricular chamber stiffness after acute myocardial infarction//Am.J.Cardiol.1996. 77. 361-364.

Abstract

Evaluation to determine the relationship between coronary reserve and myocardium diastolic function was performed in 58 patients surviving a Q-wave myocardial infarction an average of 2.4 months ago. All patients underwent a hyperventilation test and transesophageal cardiac pacing (TECP) with simultaneous registration chest reogram, determination of left ventricle end diastolic pressure (EDP) and evaluation of diastole duration. On TECP 2 variants of ST depression changes have been detected: wave-like and progressively deepening. Temporary decrease of ST depression was associated with prolonged diastole and decreased EDP/ IN the second case shortened diastole was revealed along with EDP increased more than twofold. Therefore heterogeneity of patients following MI has been shown, with vasospastic reactions possible to reproduce in a part of those patients, associated with altered LV diastolic filling and a phenomenon of intermittent myocardium ischemia.

Keywords: myocardial infarction, diastole, intermittent ischemia.

Поступила 28/01-2000

СОСТОЯНИЕ ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Туев А.В., Хлынова О.В.

Пермская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии №1

Резюме

Наряду с достаточным описанием эволюционных изменений центральной гемодинамики у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией (АГ) в различные возрастные периоды жизни пациентов, в литературе имеется мало сведений о возрастных гемодинамических особенностях в системе емкостных сосудов. Также недостаточно изучен вопрос о возможности влияния функциональных изменений в венозной системе на развитие постуральной гипотензии у лиц с АГ в различных возрастных группах. Обследовано 140 больных АГ 2 стадии в возрасте от 17 до 50 лет. Анализу подвергались основные показатели центральной гемодинамики и периферического венозного кровообращения в исходном состоянии и после проведения пробы с активной ортостатикой. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о прогрессировании с возрастом у больных АГ признаков венозной гипертензии и снижении адекватного сосудистого обеспечения со стороны емкостных сосудов в ходе ортостатической нагрузки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, возраст, вены, ортостатическая толерантность.

Введение

В литературе представлены результаты значительного количества работ, посвященных изучению динамики и эволюционной перестройки системы центрального кровообращения у лиц с АГ [1-3]. Ряд исследований посвящен оценке возрастных особенностей артериального русла и состоянию миокарда левого желудочка в условиях длительно повышенного артериального давления [4]. Однако, в настоящее время остается недостаточно изученным вопрос об особенностях гемодинамической перестройки в системе емкостных сосудов у лиц с АГ в различные возрастные периоды жизни пациентов.

Известно, что при АГ возможно нарушение толерантности к ортостатическим нагрузкам, имеющее ряд патогенетических механизмов развития [5, 6]. Но, т.к. в процессе обеспечения адекватного венозного возврата в вертикальном положении немалую роль играет состояние системы низкого давления, то небезосновательным является вопрос о вкладе функциональных венозных нарушений в развитие признаков ортостатической недостаточности.

Все вышеизложенное явилось основанием для изучения возрастных особенностей в состоянии венозной системы у больных АГ и определения значимости венозного компонента в обеспечении ортостатической толерантности.

Материал и методы

Обследовано 140 больных АГ 2 стадии по классификации ВОЗ в возрасте от 17 до 50 лет (в среднем — $41,56 \pm 0,66$ лет) [1]. При включении пациентов в группу наблюдения были соблюдены следующие ограничения: отсутствие клинических, лабораторных и инструментальных признаков ИБС, недостаточности кровообращения, тромбозов, варикоз-

ного расширения вен различной локализации, клинически значимого атеросклероза периферических сосудов. Диагноз АГ ставился на основании проведенных обследований по двухэтапной схеме ВКНЦ АМН СССР (1982) с целью дифференциальной диагностики АГ со вторичными артериальными гипертензиями. Дополнительно в схему опроса были введены пункты о наличии патологического состояния вен различной локализации как у данного пациента, так и у его ближайших родственников. Проводилось анамнестическое выявление субъективных признаков ортостатической недостаточности у обследуемых лиц (головокружение, шум в ушах, головная боль, тошнота и пр. при принятии вертикального положения) по специально разработанному опроснику [7].

Наряду с общеклиническими методами обследования был реализован комплекс методик с целью определения состояния центральной гемодинамики (ЦГД) и периферического венозного кровообращения (ПВК), который включал грудную тетраполярную реографию по Кубичек (1966), венозную окклюзионную плетизмографию, а также проведение пробы с активной ортостатикой. При этом были использованы приборы “Элкар-6”, реограф РПГ-2М и электроплетизмограф ЭМПА 2-01 в режиме “венозные измерения”.

Анализировали клиническую картину (на предмет развития признаков ортостатической недостаточности в процессе проведения пробы), показатели центральной гемодинамики (ЦГД): сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), частоту сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем сердца (МОС), общее периферическое сопротивление (ОПС), а также показатели периферического венозного кровообращения (ПВК): дополнительный венозный объем

Таблица 1

Показатели ЦГД и ПВК у больных ЭАГ в различных возрастных группах (клиностатическое положение М±m)

Показатели/группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
ЧСС уд/ мин.	63,6± 3,85	67,23±5,02	69,22±1,46	65,53±2,44
УО мл	76,67±2,06	81,88±5,63	66,42±3,61	65,98±5,57
МОС л/мин.	4,83±0,82	4,23±0,70	4,21±1,17	3,58±0,38
СИ л/мин/м ²	2,84±0,48	2,32±0,32	1,29±0,09	1,92±0,19
ОПС дин.с.см ⁻⁵	2299±330	2494±409	2785±121	3156±310
ДВО %	1,94±0,37	0,92±0,09	1,18±0,07	1,17±0,14
МСОВ %	10,92±1,66	10,42±0,88	8,88±0,98	8,55±0,81
ВТмм рт.ст./мл/100 г тк.	62,1±1,22	101±16,73	115±6,55	120±16

(ДВО), максимальную скорость опорожнения вен (МСОВ) и венозный тонус (ВТ).

Для решения поставленной цели дизайн исследования был построен на группировке всех обследованных больных согласно возрастному критерию и параллельном анализе полученных результатов в представленных группах.

Обработка материала проводилась с использованием программы "Statistica for Windows". Определяли показатели описательной статистики: среднюю величину, ошибку средней величины, среднее квадратичное отклонение. Для оценки достоверности были использованы критерий Стьюдента и, при проведении непараметрического метода анализа, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (критерий U) для несвязанных выборок. Проведен корреляционный анализ между показателями ЦГД и ПВК; ЦГД, ПВК и возрастом пациентов. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основной группирующей величиной у обследованных пациентов служил их возраст. Так, в группу 1 вошли 5 человек (от 17 до 20 лет), во 2-ю — 7 человек (21-30 лет), в 3-ю — 23 человека (31-40 лет), в 4-ю — 105 человек (41-50 лет). Исходные данные по состоянию ЦГД и ПВК у больных ЭАГ в разных возрастных группах представлены в табл. 1. В клиностатическом положении, по показателям пропульсивной деятельности сердца и механических свойств вен, выявлены значимые различия по величинам УО, МОС, СИ, ДВО и ВТ ($p < 0,05$). Из чего следует, что с возрастом изменяются показатели ЦГД. При этом происходит заметная перестройка в системе гемодинамики, связанная со снижением ударного и сердечного объемов на фоне возрастающего общего периферического сосудистого сопротивления. Это отчетливо прослеживается при сравнительном анализе в группах наблюдения и не противоречит данным литературных источников [2, 8].

Относительно же характеристики ПВК отмечено, что первоначально трансформации подвергаются величины, свидетельствующие о емкостных характери-

стиках венозных сосудов — это постепенное увеличение ВТ, приводящее, соответственно, к уменьшению величины ДВО. Описанная динамика может быть отражением структурно-морфологических изменений в системе сосудов низкого давления, происходящих с возрастом. Относительно же кинетических характеристик изучаемого региона выявлена лишь тенденция к снижению величины МСОВ, что, возможно, является результатом изменения реактивности и вегетативного обеспечения венозных сосудов в различные возрастные периоды жизни.

Проведенный нами корреляционный анализ (Pearson) позволил выявить достоверные различия в результатах, оценивающих величину и направление связи между показателями ЦГД и ПВК в наблюдаемых группах. При этом установлено, что с возрастом усиливается корреляция между величинами центрального и периферического кровотока, т.к. именно в группе 4 эта связь была оценена как прямая и достоверно высокая.

Нами также были проанализированы данные, полученные после проведения пробы с активной ортостатикой в сформированных группах лиц (табл. 2).

Приведенные результаты свидетельствуют о выявленной существенной динамике основных величин ЦГД. При этом во всех группах отмечено появление субъективных признаков ортостатической недостаточности (головокружение, шум в ушах, головная боль) на фоне умеренного повышения ЧСС ($p < 0,05$) и значительного снижения УО ($p < 0,05$) с формированием тенденции к уменьшению величины МОС и увеличению ОПС, что может соответствовать гипосимпатикотоническому типу реагирования на ортостатическую нагрузку. Максимально выраженные симптомы ортостатической недостаточности были представлены в группе лиц от 41 до 50 лет, что и послужило основанием для заключения: чем выше возраст больного, тем выше риск ортостатических нарушений.

Анализ данных о состоянии системы емкостных сосудов в группах сравнения отразил низкую степень реактивности периферического емкостного русла у лиц с АГ. Об этом свидетельствует незначительное

Таблица 2

Показатели ЦГД и ПВК у больных ЭАГ в различных возрастных группах (ортостатическое положение М±m)

Показатели/группа	Группа 1	группа 2	группа 3	Группа 4
ЧСС уд/ мин.	77,16±3,70*	80,59±5,87*	78,33±2,30*	76,86±2,70*
УО мл	56,47±5,67*	55,85±10,03*	48,54±3,16*	45,02±4,13*
МОС л/мин.	4,77±0,40	3,75±0,44*	3,72±0,15*	3,48±0,31
СИ л/мин/м ²	2,34±0,30	2,17±0,28*	2,07±0,08*	1,78±0,16
ОПС дин.с.см ⁻⁵	2770±723*	2301±347	3159±143*	3386±394
ДВО %	1,22±0,26	0,98±0,08	1,11±0,06	1,17±0,16
МСОВ %	11,44±1,43	10,68±2,07	11,59±0,59*	8,93±0,81
ВТмм рт.ст / мл/100 г тк.	84,35±19,33*	105,83±10,12	120,27±8,05	110,35±15,03

*-различия между исходными данными и после ортостатической пробы при $p < 0,05$

повышение величины ВТ в ответ на принятие ортостатического положения. Более того, в группе 4 была выявлена тенденция к увеличению венозной емкости в сосудах нижних конечностей в процессе данной нагрузки.

Таким образом, эти данные свидетельствуют о нарушении вегетативного обеспечения и вегетативной реактивности системы емкостных сосудов, а итогом такой неполноценной реакции является нарушение оптимизации центрального кровотока и развитие признаков ортостатической недостаточности у пациентов с ЭАГ, выявленных по показателям ЦГД и по субъективным ощущениям больных. Всё это ещё раз под-

тверждает факт, что больные ЭАГ могут иметь низкую толерантность к ортостатическим нагрузкам, возможно возникающую в результате морфологических изменений и нарушений иннервации венозной стенки [9].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии возрастных особенностей в системе сосудов “низкого давления” у больных ЭАГ. При этом с возрастом нарастают признаки венозной гипертензии и недостаточной кинетической активности ёмкостных сосудов, что является одной из причин сниженной толерантности к ортостатическим нагрузкам, прогрессирующей с возрастом.

Литература

1. Туев А.В., Некрутенко Л.А. Артериальная гипертензия. “Здравствуй” Пермь. 2001, 255 с.
2. Маколкин В.И., Пдзолков В.И., Павлов В.И. Особенности микроциркуляции в процессе эволюции гипертонической болезни. Тез. докл. Росс. нац. конгресса кардиологов 8-11 октября. СПб. 2001. - С. 242-243.
3. Вишневский В.И., Чаплыгин А.В. Особенности периферической регионарной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Тез. докл. Росс. нац. конгресса кардиологов 10-12 октября. М. 2000. - С. 37.
4. Устинова С.Е., Еренкова Е.А., Беккер А.Н. Состояние венозной гемодинамики при артериальной гипертензии. // Кардиология. - 1997. - № 11. - С. 53-57.
5. Атаханов Ш.Э., Робертсон Д. Ортостатическая гипотония и вегетативная недостаточность (механизмы и классификация). // Кардиология. - 1995. - № 3. - С. 41-51.
6. Crubb B.P., J. J. Blanc. Hypotension orthostatique due a un dysfonctionnement du systeme nerveux autonome // Arch. des Malades du coeur et des vaisseaux. Tome 92 N1, 1999. PP. 43-52.
7. Хлынова О.В. Состояние венозного кровообращения у больных гипертонической болезнью и коррекция его нарушений. Дисс. к.м.н. - Пермь, 1996.
8. Конради А.О., Рудоманов О.Г., Захаров В. и др. Ремоделирование миокарда и крупных сосудов при гипертонической болезни. Тез. докл. Росс. нац. конгресса кардиологов 10-12 октября. М. 2000. - С. 47.
9. Хирманов В.Н., Тюрина Т.В. Ортостатическая недостаточность. Клинико-гемодинамические сопоставления у пациентов с нарушениями регуляции артериального давления. // Кардиология. - 2001. - № 12. - С. 70-72.

Abstract

Whereas evolution changes of central hemodynamics in healthy subjects and patients with arterial hypertension (AH) at various ages, literature lacks data on aging changes of hemodynamics in capacity vessels. The issue of possible influence of functional changes in the venous system on the development of postural hypotension in hypertensive subjects of various age groups is also studied insufficiently. 140 patients with moderate arterial hypertension aged 17 to 50 have been studied. Main values of central hemodynamics and peripheral venous blood supply at baseline and following an active postural test have been analyzed. The results of the study suggest progressing of venous hypertension patterns in AH patients with age and decrease of adequate vascular supply on the part of capacity vessels during a postural test.

Keywords: arterial hypertension, aging, veins, postural tolerance.

Поступила 12/04-2001

КАРДИОХИРУРГИЯ

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Онищенко Н.А., Гуреев С.В., Остроумов Е.Н., Честухин В.В., Крашенинников М.Е., МIRONKOB Б.Л., Хубутия А.Ш.

НИИ Трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Москва

Резюме

Предшествующие экспериментальные исследования показали, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК) имеют способность дифференцироваться в кардиомиоциты in vitro и in vivo, индуцируя ангиогенез и восстанавливая поврежденную миокардиальную функцию. Между тем, возможности клеточных технологий в клинической кардиологии остаются неизученными.

С января 2003г. в клинике института восьми больным с сердечной недостаточностью выполнена трансплантация аутологичных МСК с различными сроками культивации: 6 больным МСК вводили интракоронарно и 2 больным – интрамурально, в зону пост-инфарктного кардиосклероза. В трех случаях МСК непосредственно перед трансплантацией были помечены Таллием-201 с целью определения местонахождения введенных МСК в ближайшие часы после трансплантации. Результаты радиоизотопной сцинтиграфии показали, что через 1,5 часа после интракоронарного введения и через 6,5 часов после интрамиокардиальной инъекции МСК остаются в зоне введения.

Через месяц после трансплантации МСК выявлено улучшение регионарной перфузии и диастолической функции миокарда у всех больных. Отчетливый рост ФИ ЛЖ с 31 до 40% выявлен у больного ИКМП после интрамурального введения МСК. Через 1 месяц после трансплантации МСК отмечено улучшение качества жизни и толерантности к физической нагрузке. МСК, введенные интракоронарно, остаются в бассейне коронарной артерии, через которую осуществлялось введение МСК. Интракоронарное и интрамуральное введение МСК улучшает функциональные показатели сократительной функции миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с ХСН.

Ключевые слова: клеточная трансплантация, мезенхимальные стволовые клетки, аутологичный костный мозг, восстановление миокардиальной функции.

Несмотря на успехи медицинской науки последних лет, количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) увеличивается с каждым годом, что является одной из главных проблем здравоохранения всех экономически развитых стран мира.

По прогнозам департамента здоровья и человеческих ресурсов США, в стране будет продолжаться неуклонный рост числа больных с ХСН, и к 2050 г. в США уже будет более 16 миллионов таких больных [12].

Увеличение частоты развития ХСН в человеческой популяции заставляет специалистов разрабатывать принципиально новые, доступные и эффективные методы лечения ХСН.

Одним из таких методов является пересадка в миокард малодифференцированных клеток с мощным потенциалом к пролиферации и дифференцировке, с целью улучшения сократительной способности миокарда, регуляции процессов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ), ле-

чения дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и других патологий [1, 2, 5, 8, 17, 18].

В эксперименте было доказано, что восстановление функции миокарда может быть достигнуто путем повышения функционального резерва кардиомиоцитов реципиента за счет стимуляции в них процессов гиперплазии и неоангиогенеза, а также ингибирования апоптоза [1, 2, 4, 8, 15, 16, 17].

Из различных направлений клеточной трансплантации наиболее перспективным является трансплантация прекультивированных МСК аутологичного костного мозга [1, 2, 16, 17]. Эти клетки, будучи аутологичными для реципиента, снимают с врача этические, юридические и организационные проблемы получения донорских клеток, а также устраняют необходимость иммуносупрессивной терапии, которая обычно требуется после трансплантации эмбриональных и фетальных клеток [10]. Среди МСК костного мозга выделяют две популяции клеток: популяцию гемопоэтических стволовых клеток, которые способны пролиферировать и дифферен-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, отобранных на трансплантацию МСК

Пациенты:	1	2	3	4	5	6	7	8*
Возраст, (лет)	34	46	46	42	32	52	65	29
Диагноз	ИКМП	ИКМП	ИКМП	ИБС	ДКМП	ИКМП	ИКМП	ИБС, ОИМ
Лист ожидания ТС	-	-	+	-	+	+	-	-
ФК СН по НУНА	III-IV	III-IV	III-IV	II	IV	IV	-	II
Кол-во перенесенных инфарктов миокарда	1	2	2	1	0	1	2	1
Блокада ЛНПГ	+	+	+	-	-	-	+	-
Длительность ХСН, (в месяцах)	12	4	12	2	12	6	4	менее 1 мес.
Одышка в покое	-	-	+	-	+	-	-	-
Отеки	+	+	+	-	+	+	-	-
Зависимость от мочегонных средств	+	+	+	-	+	+	-	-
β -блокаторы	+	+	+	+	-	-	+	+
Дигоксин	-	-	+	-	+	+	-	-
Ингибиторы АПФ	+	+	+	+	+	+	+	+
Нитраты	+	+	+	+	+	+	+	+
Коронарная ангиопластика ПМЖВ ЛКА в анамнезе	-	-	-	+	-	+	-	+

Примечание: ТС – трансплантация сердца; ФК – функциональный класс; ОИМ – острый инфаркт миокарда; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ЛКА – левая коронарная артерия; * больной поступил в клинику института через 14 часов после развития острого ИМ.

цироваться в элементы красной и белой крови, и популяцию стромальных пластик-адгезивных клеток, которые при культивировании могут дифференцироваться в клетки тканей мезенхимального происхождения, в том числе — и в кардиомиоциты [1, 2, 13, 16, 17].

Прокультивированные в течение 7 дней в питательной среде, с обработкой в течение 24 часов 5-азациитидином, аутологичные МСК костного мозга, очищенные от эритроидных и тромбоцитарных элементов, после пересадки в зону экспериментального кардиосклероза, полученного путем криоповреждения, вызвали у крыс ограничение экспансии рубца и левожелудочковой дилатации, улучшение коронарной перфузии и насосной функции сердца. Также было показано, что прекультивированные МСК костного мозга после пересадки в миокард дифференцировались в клетки эндотелия, гладкомышечные клетки и в кардиомиоциты, образуя щелевые контакты [9, 10, 15, 16, 17]. Аналогичные и весьма обнадеживающие результаты трансплантации пластик-адгезивных МСК в эксперименте были получены в лаборатории биотехнологии стволовых клеток нашего института [1, 2].

Настоящая работа является первым в России клиническим исследованием, анализирующим первые результаты трансплантации аутологичных МСК больным с ХСН, полученные в рамках клинической программы трансплантации МСК, разработанной и осуществляемой в НИИТ и ИО МЗ РФ с января 2003 г.

В нашем исследовании мы поставили задачу выявить зоны накопления МСК при интракоронарном и интрамуральном способах введения в миокард и оценить влияние этих клеток на показатели миокардиальной перфузии и сократительной функции сердца у больных с ХСН.

Материалы и методы

Общая характеристика больных — реципиентов МСК.

В исследование было включено восемь пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности: пять больных с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), один больной ИБС, один больной с ДКМП, один пациент с острым трансмуральным инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка. Трое из этих больных находятся в листе ожидания трансплантации сердца. Исходные клинические данные этих больных представлены в табл. 1.

Трем больным (пациент 4, 6 и 8) в сроки за 21, 63 и 6 дней до трансплантации МСК была выполнена баллонная ангиопластика передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ).

Данные гемодинамики и сократительной функции и размеров полостей сердца у больных перед трансплантацией МСК представлены в табл. 2.

Из таблиц 1 и 2 видно, что все больные имели клинические и функциональные проявления сердечной недостаточности, но степень ее проявления была неодинаковой.

Таблица 2

Состояние внутрисердечной гемодинамики, сократительной функции и размеров полостей сердца у больных перед трансплантацией МСК

Пациенты:	1	2	3	4	5	6	7	8	M±m
ФИ ЛЖ, * в %	32	33	12	53	11	14	45	45	30,6±16,6
ФИ ПЖ, * в %	40	60	33	62	15	21	39	50	40,0±16,6
КДР ЛЖ ² , в см.	5,9	6,6	5,8	4,7	8,1	7,7	6,7	5,6	6,4±1,1
КДО ЛЖ ² , в мл.	178	220	167	100	354	279	234	154	210,7±79,5
КДР ПЖ ² , в см	2,9	2,2	2,6	2,4	3,0	3,2	3,1	2,5	2,7±0,36
ДЛА ¹ сист, мм рт.ст.	65	26	38	38	50	50	41	-	44±11,5
ДЛА ¹ диаст, мм рт.ст.	30	14	20	16	16	23	19	-	19,7±5,1
КДДЛЖ ¹ , мм рт.ст.	35	11	20	15	20	22	21	19	20±6,5
ЧСС	72	54	90	70	100	94	63	77	77±16

Примечание: ФИ – фракция изгнания, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечно-диастолический размер; КДД ЛЖ – конечно-диастолическое давление; * – по данным радиоизотопной вентрикулографии, ¹ – по данным зондирования полостей сердца, ² – по данным ЭхоКГ.

Получение трансплантационного материала и способы его введения больным:

Забор аутологичных клеток костного мозга осуществляли под местной анестезией в условиях операционной путем пункции гребня подвздошной кости больных, готовящихся к трансплантации МСК. Аспират в количестве 150-300 мл. помещали в пробирки, содержащие гепарин, затем центрифугировали 5 мин при 1500 об/мин; полученный осадок клеток ресуспендировали в лизирующем гипотоническом растворе, затем интенсивно перемешивали и вновь центрифугировали в течение 5 мин в том же режиме.

Культивация клеток. Гемолизированный супернатант полностью удаляли отсасыванием, а клеточный осадок, свободный от эритроидных и тромбоцитарных элементов, в количестве $350-1500 \cdot 10^6$ клеток ресуспендировали в ростовой среде Iskov's (Gibco, Grand Island), с добавками. Суспензию клеток затем высевали для культивирования на чашки Петри d=150 мм в концентрации $2,5-3,0 \cdot 10^6$ кл/мл при 37°C в CO₂-инкубаторе — атмосфере с 5% CO₂ и 95% влаж-

ности на 2-е суток. В конце вторых суток в среду внесли 5-азациитидин (Sigma, USA), до конечной концентрации 6 мкМ на 72 часа, для направления дифференцировки стромальных МСК в кардиомиоцитоподобные и для ингибирования спонтанной дифференцировки их по остеобластическому направлению [1, 2]. Через 72 часа инкубации с 5-азациитидином (на шестые сутки культивирования) смешанная культура МСК использовалась либо для введения в коронарное русло, либо для продолжения ее культивирования (рис. 1а).

Продолжение культивирования имело целью получение культуры МСК, обогащенной стромальными стволовыми клетками, имеющими кардиомиоцитарное направление дифференцировки. Для этого культуральную среду полностью заменяли ростовой с добавлением к ней инсулиноподобного фактора роста II, основного фактора роста фибробластов, тироксина и трийодтиронина. Среду заменяли через каждые три дня в течение 2-3 месяцев для наращивания значительной клеточной массы (рис. 1б) до $15-50 \cdot 10^6$ клеток, в зависимости от исходного пула стволовых клеток в аспирате больного. Перед интрамуральным введением этих клеток во время кардиохирургической операции, пластик-адгезивные клетки снимались методом трипсинизации, и отмывались центрифугированием; образовавшийся осадок ресуспендировался в растворе Хэнкса с добавками до конечной концентрации $10 \cdot 10^6$ кл/мл и хранился на льду до введения больному не более 8 часов. Жизнеспособность клеток при краткосрочном культивировании составила $95 \pm 2\%$ по окрашиванию трипановым синим.

Было применено два способа введения МСК в миокард: интракоронарное введение и интрамуральное введение — в зону постинфарктного кардиосклероза.

Интракоронарное введение МСК осуществ-

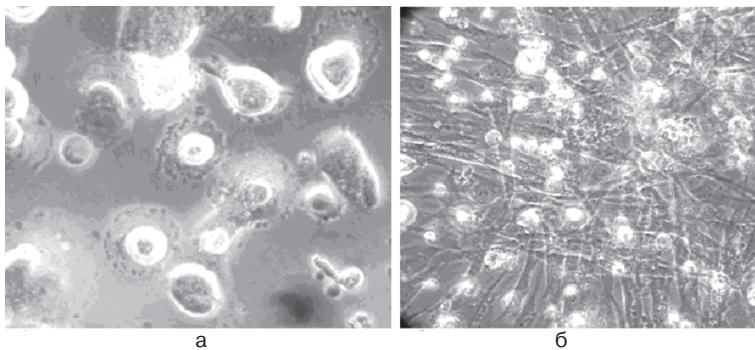


Рис. 1. МСК в процессе культивирования: **а**—через 1 неделю культивирования, 3-и сутки после обработки МСК 5-азациитидином; в поле зрения — прикрепляющиеся клетки костного мозга; увеличение $\times 600$, фазовый контраст; **б**—через 8 недель культивирования; в поле зрения — образовавшийся монослой прикрепившихся распластаных (пластик-адгезивных) клеток и делящиеся ошаренные клетки; увеличение $\times 400$, фазовый контраст.

Таблица 3

Длительность культивирования и способы введения МСК

Пациенты	1	2	3	4	5	6	7 *	8
Дата забора клеток	18.01.03	24.01.03	21.02.03	13.03.03	27.03.03	4.04.03	4.04.03	4.04.03
Срок культивации, в сутках	61	55	5	7	6	5	12	4
Дата введения клеток	20.03.03	20.03.03	26.02.03	20.03.03	02.04.03	09.04.03	16.04.03	8.04.03
Метод введения	Интракоро- нарное	Интраму- ральное	Интракоро- нарное	Интракоро- нарное	Интракоро- нарное	Интракоро- нарное	Интраму- ральное *	Интракоро- нарное
Количество клеток, млн.	125	52	63	583	400	160	30	300

Примечание: * интрамуральное введение МСК в область постинфарктного кардиосклероза во время операции: аорто-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, ветви тупого края и правой коронарной артерии в сочетании с пластикой митрального клапана.

лялось селективно, через катетер, введенный в инфаркт-зависимую коронарную артерию. После точного позиционирования катетера в коронарной артерии под контролем ангиографии, взвесь клеток (3 мл), содержащая от 63 до 500 млн. МСК разводилась физиологическим раствором до объема 50 мл и вводилась порциями по 20 мл.

Интрамуральное введение МСК осуществлялось путем инъекции в миокард взвеси клеток, содержащей от 30 до 52 млн. МСК в 2,5 мл физиологического раствора; МСК культивировались в течение 55–61 дней. Сроки культивации МСК и способы их доставки в миокард представлены в табл. 3.

Методы оценки эффективности трансплантации МСК.

Оценку эффективности трансплантации МСК больным с ХСН проводили с помощью клинических и сцинтиграфических методов исследования.

Оценка клинического состояния больных проводилась путем определения функционального класса ХСН по NYHA, объективного 6-минутного теста и методики субъективной оценки состояния больного с вычислением индекса активности (The Duke Activity Status Index -индекс DASI) [4, 20]. По этой методике более высоким значениям индекса соответствует более высокая физическая активность больных.

Оценку качества жизни больных проводили с помощью валидизированной методики изучения индекса качества жизни больных с ХСН — согласно Миннесотскому опроснику проводился расчет индекса MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire — индекс MLHFQ), где более высокий показатель индекса соответствует менее высокому качеству жизни больных с ХСН [4, 19].

Сцинтиграфическое обследование больных проводилось всем больным непосредственно перед трансплантацией МСК и 4-м больным через один месяц после трансплантации МСК была выполнена перфузионная сцинтиграфия миокарда и радионуклидная вентрикулография. Исследования проводили по методикам, принятым в НИИТ и ИО МЗ РФ на гам-

ма-камере BASICAM фирмы SIEMENS с использованием отечественной системы сбора и обработки радионуклидной информации ГОЛД-РАДА.

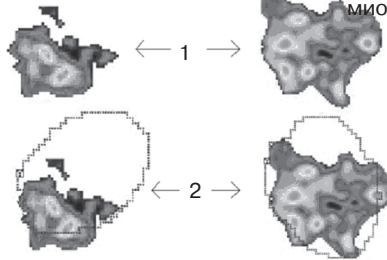
Для визуализации месторасположения МСК в сердце после введения их больным клетки метили in vitro таллием-201, имеющим период полураспада 48 часов. Для этого за 24 часа до трансплантации МСК в миокард, в культуральную среду с клетками вносили радиоактивный хлорид таллия, из расчета 0,5 МБк/мл. Непосредственно перед трансплантацией клеточная культура отмывалась от среды с остаточной радиоактивностью раствором Хэнкса без Ca^{2+} и Mg^{2+} и затем вводилась больному либо интракоронарно, либо интрамиокардиально, во время операции на открытом сердце. После регистрации изображений МСК, меченных таллием-201, через 1,5 часа после интракоронарного введения и спустя 6,5 часов после интрамурального введения проводили обязательное сравнение среднего счета радиоактивности вне тела, в области печени и в области сердца, куда створовые клетки не вводили, а также и в зоне накопления радиоактивного индикатора.

Для уточненной оценки месторасположения МСК в сердце после регистрации их изображений с помощью таллия-201, не изменяя положения больного по отношению к гамма-камере, внутривенно вводили другой перфузионный радиоактивный агент — тетrafosмин — Тс-99м. По перфузионному изображению миокарда с тетrafosмином —Тс-99м обводили область левого желудочка, и полученный контур накладывали на изображение МСК, меченных таллием-201. Таким образом, используя метод двойной метки, мы оценивали точное местоположение введенных МСК.

Для оценки общего изменения перфузии миокарда при обработке результатов статического изображения миокарда, кроме стандартной оценки распределения перфузии по 10 сегментам, в каждом изображении рассчитывали величину захвата миокардом тетrafosмина —Тс 99м (в % от введенной дозы). Этот показатель служил аналогом миокардиальной фракции сердечного выброса и отражал в процентах долю сердечного выброса, приходящуюся на весь миокард.

Изображения стволовых клеток меченных таллием 201 после их введения в миокард

а. Введение в среднюю треть ПМЖВ ЛКА б. Множественные инъекции в фиброзно-измененный миокард



Контуры наложены с изображений миокарда с тетрофосмином Тс-99м, выполненных вслед за введением стволовых клеток

Рис. 2. Выявление местонахождения МСК после их введения в миокард.

Сцинтиграммы пациентов 2 и 4; см. табл. 1-5. 1- изображение МСК, меченных таллием -201 в культуре; 2-уточненная диагностика местонахождения МСК после наложения сцинтиграфического изображения левого желудочка, полученного с помощью тетрофосмина-Тс-99м; а — введение МСК интракоронарно в средний сегмент ПМЖВ ЛКА, МСК идентифицируются в области верхушки левого желудочка, (пациент 4); б — введение МСК интрамурально, в зону постинфарктного фиброза, (пациент 2).

Для раздельной оценки распределения перфузии в миокарде в систолу и диастолу, выполняли синхронизированную с ЭКГ регистрацию изображений перфузии миокарда с формированием в репрезентативном цикле 16 изображений. Затем, с помощью анализа Фурье, были сформированы параметрические изображения амплитуды сокращения, ударного объема, парадоксального движения стенки и фазового изображения начала изгнания. При региональной оценке этих изображений по 10 сегментам оценивали распределение перфузии в миокарде в систолу и диастолу раздельно.

Результаты

Идентификация МСК, введенных в миокард.

Изучение терапевтических эффектов МСК на функцию сердца требовало, прежде всего, определения их местонахождения после интракоронарного и интрамиокардиального введения МСК. Если после интрамурального введения МСК в постинфарктную зону кардиосклероза логично было предположить, что введенные стволовые клетки будут находиться в области инъекции, то где окажутся МСК после интракоронарного введения — следовало установить. Для решения этого вопроса был выбран безопасный метод сцинтиграфической диагностики, основанный на последовательном применении двух радиоизотопных меток: Таллия-201 для МСК в культуре и тетрофосмина —Тс- 99м для внутривенного введения больному. Исследование было проведено на 3-х больных: у 2-х больных — с интракоронарным введением МСК и у 1 больного — с интрамуральным введением клеток

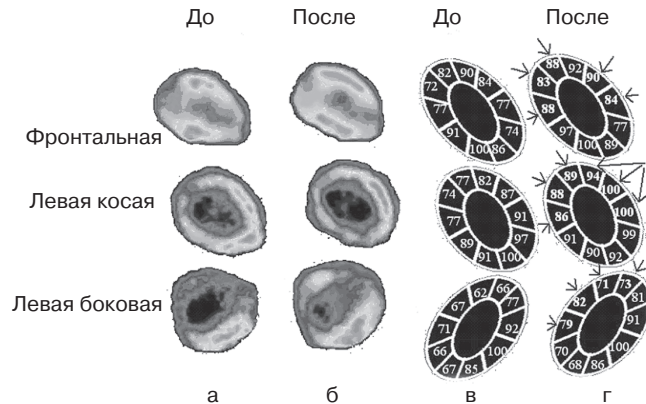


Рис. 3. Количественная оценка региональных изменений перфузии по стандартным проекциям статической сцинтиграфии миокарда с тетрофосмином-Тс-99м у больного ИКМП (пациент 3; см. табл. 1-5) до и через 1 мес. после введения МСК в ПМЖВ ЛКА.

а-перфузия миокарда до введения МСК; б-через один месяц после введения МСК; в-исходные данные перфузии миокарда в % по сегментам левого желудочка; г-данные перфузии миокарда левого желудочка по сегментам в % через месяц после интракоронарного введения МСК. Стрелками указаны сегменты с приростом перфузии миокарда более чем на 5%.

в зону постинфарктного рубца. Результаты радиоизотопных исследований представлены на рис. 2 а и б.

Из рисунков видно, что, как при интрамуральном, так и при интракоронарном введении, МСК остаются в зоне введения.

Важно, что МСК после интракоронарного введения остались в бассейне введения, несмотря на то, что это был бассейн перенесенного инфаркта. Накопление препарата в задней стенке — миокарде, нормально перфузируемом правой коронарной артерией, не отмечено.

Всем больным в первые сутки после трансплантации МСК было выполнено Холтеровское мониторирование ЭКГ с целью диагностики возможных нарушений ритма. Из восьми больных только у одного были зарегистрированы нарушения ритма: частая желудочковая экстрасистолия с двумя короткими пробежками желудочковой тахикардии. При повторном Холтеровском мониторировании ЭКГ нарушений ритма у этого больного не было выявлено.

Изменение перфузии и сократительной функции миокарда через 1 месяц после трансплантации МСК.

Через один месяц после трансплантации МСК было обследовано четыре пациента: трое после интракоронарного введения МСК (пациенты 1, 3, 4) и один больной — после интрамурального введения дифференцированных МСК в виде кардиомиоцитоподобных клеток (пациент 2) с длительным сроком культивации (55 суток), в зону постинфарктного кардиосклероза. Сводные данные изменения перфу-

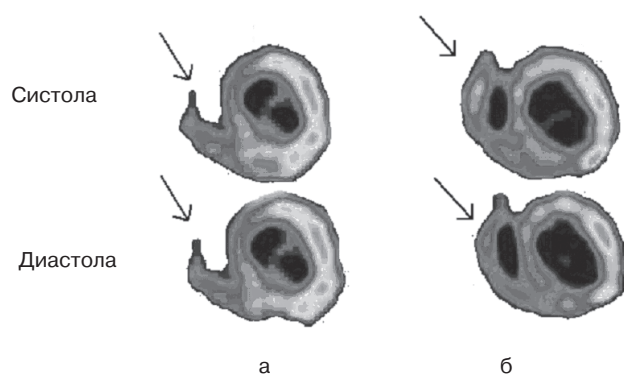


Рис. 4. Синхронизированная с ЭКГ перфузионная сцинтиграфия больного ИКМП (пациент 3; см. табл. 1-5): **а**—до введения МСК; **б**—через месяц после интракоронарного введения МСК. Стрелками указана свободная стенка правого желудочка.

зии, размеров и сократительной функции миокарда представлены в табл. 4. Из таблицы видно, что количественные показатели исходного состояния перфузии и функции левого желудочка у обследованных нами больных свидетельствуют о различной тяжести клинического состояния и о возможности различной реакции этих больных на введенные МСК. Из таблицы видно также, что в ответ на введение МСК каждый больной отреагировал значимым положительным изменением нескольких анализируемых показателей: 1-й больной — изменением 2-х; 2-й — 5-и; 3-й — 2-х; 4-й — 3-х параметров. Положительная тенденция среднего прироста (Δ) в изменении таких показателей, как конечно-диастолический объем левого желудочка, скорость наполнения ЛЖ, соотношение перфузии легкое/миокард и количество перфузируемых сегментов, рассматривалось нами как знак положительного воздействия МСК на пер-

фузию и сократительные свойства миокарда исследуемых больных.

На рис. 3 представлены сцинтиграммы больного ИКМП (пациент 3; см. табл. 1-5) после интракоронарного введения стволовых клеток в проксимальные отделы ПМЖВ ЛКА.

При количественной оценке статических перфузионных сцинтиграмм миокарда в 3 стандартных проекциях после введения МСК в проксимальные отделы ПМЖВ ЛКА отмечено увеличение перфузии базальных отделов и переднеперегородочной стенки — области введения стволовых клеток (рис. 3). При количественной оценке изменений общей перфузии миокарда всего левого желудочка сердца отмечено увеличение миокардиальной фракции сердечного выброса с 3,3% до 3,85%. При оценке перфузионных сцинтиграмм и в систолу, и в диастолу в левой передней косой проекции 45° установлено увеличение перфузии свободной стенки ПЖ, при оценке амплитудных изображений отмечен рост региональной кинематики свободной стенки ПЖ (рис. 4), что, по нашим данным, отражает у больных ИКМП снижение давления в легочной артерии и конечно-диастолического давления в левом желудочке [3].

Примечательно, что на ЭКГ, выполненных с интервалом 3 и 7 дней в срок через один месяц после трансплантации МСК у этого больного, в сравнении с исходной ЭКГ, не регистрируется полная блокада левой ножки пучка Гиса, что было также подтверждено и холтеровским мониторингом ЭКГ.

Особый интерес для оценки влияния трансплантации МСК на миокард представляет больной 3., 46 лет, история болезни № 108/2003, с диагнозом: ИБС, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Безболевого ишемия. НК 2Б ст., ИКМП, (пациент 2; см. табл. 1-5),

Таблица 4

Изменения (Д) перфузии, размеров и сократительной функции миокарда ЛЖ через 1 месяц после трансплантации МСК (по результатам радиоизотопных исследований)

Пациенты	ФВ ЛЖ %		КДО ЛЖ мл		Скорость наполнения ($\Delta V/\Delta t$)		Легкие/миокард		МФСВ %		Перф сегм. (n=30)
	до	1 мес	до	1 мес	до	1 мес	до	1 мес	до	1 мес	
1	33	34	246	182	402	335	,62	,54	2,3	1,75	0
		+1		-64		-67		-0,08		-0,55	
2	31	40	318	295	270	350	,63	,59	1,5	1,88	+2
		+9		-23		+80		-0,04		+0,38	
3	13	12	346	347	551	835	,64	,63	3,3	3,85	+10
		-1		+1		+224		-0,01		+0,55	
4	63	62	122	110	445	481	,47	,40	2,3	1,66	+14
		-1		-12		+36		-0,07		-0,64	
Сред. знач. изменен. Δ	+ 2 %		-24,5 мл		+82		-0,05		-0,08		+6,5

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем; МФСВ — миокардиальная фракция сердечного выброса. Шрифтом выделено значимое изменение показателя.

которому МСК вводились интрамурально, в зону постинфарктного кардиосклероза. Этому больному, помимо трансплантации МСК, не выполнялось никаких других вмешательств, поэтому все изменения его клинического состояния, общей и локальной функции миокарда можно считать результатом трансплантации МСК.

До трансплантации МСК этот больной ИКМП находился на терапии, включающей в себя фуросемид в дозе 20 мг два раза в неделю, а также верошпирон, β -блокаторы и ингибиторы АПФ. 24 января с помощью пункции гребня подвздошной кости у больного взят костный мозг в количестве 250 мл; 20 марта 2003 г., т.е. через 55 суток культивирования, МСК были интрамурально введены больному (протокол операции № 44). Через неделю после трансплантации МСК отмена фуросемида, под контролем давления в правом предсердии, не привела к появлению отеков, как это происходило в дооперационном периоде. По данным ЭхоКГ уже через 10 дней после трансплантации МСК отмечалось увеличение ФИ ЛЖ с 30 до 40%. При количественной оценке статических перфузионных сцинтиграмм миокарда в 3 стандартных проекциях через 1 месяц после трансплантации МСК отмечено увеличение перфузии переднеперегородочной и заднебоковой стенок — области введения стволовых клеток. Также установлено увеличение миокардиальной фракции сердечного выброса с 1,5% до 1,88%. Вместе с тем, отмечая выраженное перераспределение перфузии на изображениях миокарда, увеличение количества нормально перфузируемых сегментов мы не отметили. При оценке перфузионных сцинтиграмм в левой боковой проекции и в систолу, и в диастолу показано увеличение перфузии в передне-перегородочной стенке.

При оценке перфузионных сцинтиграмм в левой косой проекции 450 показано увеличение перфузии боковой стенки ЛЖ и МЖП и в систолу, и в диастолу, при оценке амплитудных изображений отмечен рост региональной кинематики свободной стенки ЛЖ. Также отмечено значительное уменьшение размеров полости ЛЖ по длинной (с 8,5 см до 6,5 см) и короткой (с 6,0 до 4,5 см) осям, рис. 5.

На сцинтиграммах отчетливо видно уменьшение

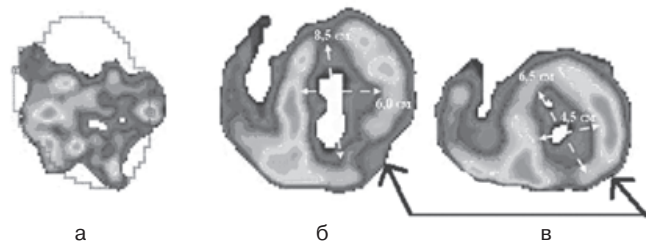


Рис. 5. Изменение размеров ЛЖ и регионарной перфузии миокарда ЛЖ больного ИКМП (пациент 2; см. табл. 1-5): **а** - изображение меченных Таллием -201 МСК через 6,5 часов после интрамурального введения в область постинфарктного кардиосклероза; **б** - амплитудное изображение миокарда ЛЖ до введения МСК; **в** - амплитудное изображение миокарда ЛЖ через 1 месяц после введения МСК. Стрелками указана зона улучшения локальной контрактильности левого желудочка, соответствующая области введения МСК.

размеров полости ЛЖ и увеличение перфузии нижней-боковой стенки в области постинфарктного рубца.

22 апреля 2003г. больной 3. выписан из клиники с улучшением состояния (см. табл. 4 и 5).

Изменение клинического состояния пациентов через один месяц после трансплантации МСК.

Оценка функционального состояния пациентов по классификации NYHA выявила тенденцию к снижению функционального класса СН у больных, перенесших трансплантацию стволовых клеток. Аналогичные результаты были получены при изучении индекса активности (индекса DASI) [20]. По данным объективного 6-минутного теста толерантность к физической нагрузке возрастала (увеличилось расстояние, проходимое пациентами за 6 минут), табл. 5.

Отмечено также значительное улучшение психологического состояния пациентов, особенно больных, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца.

Обсуждение

Важным результатом данного исследования является констатация того факта, что МСК, введенные интракоронарно, остаются в бассейне коронарной артерии, через которую осуществлялось их введение: вне

Таблица 5

Изменение показателей комплексной клинической оценки состояния больных через 1 месяц после трансплантации МСК

Пациенты:	1		2		3		4		Среднее значение	
Время исследования	До	1 мес	До	1 мес	До	1 мес	До	1 мес	До	1 мес
ФК NYHA	III-IV	II-III	III-IV	II-III	III-IV	II-III	II	I-0	2,3	1,5
Индекс DASI	15,2	23,5	36,7	44,7	7,2	18,95	39,9	50,7	24,7	34,5
6-минутный тест	30м	425	400	450	200	300	500м	Более 550м	-	-
Индекс MLHFQ	12	4	9	6	19	6	3	0	10,75	4

Примечание: индекс DASI – более высокие показатели соответствуют более высокой физической активности; индекс MLHFQ – более высокие показатели соответствуют менее высокому качеству жизни.

этой зоны очагового накопления индикатора не было обнаружено, а бассейн накопления клеток соответствовал области перенесенного инфаркта миокарда.

Для всех 4-х больных, наблюдавшихся нами в течение 1 месяца после трансплантации МСК, установлена положительная тенденция изменения показателей клинического состояния, как объективных, так и субъективных (табл. 5).

При скинтиграфических исследованиях уже через 3 недели у всех больных было отмечено увеличение перфузии регионов перинфарктной зоны миокарда. Кроме этого, нами было отмечено восстановление региональной кинетики в этих зонах, а также перфузии и функции свободной стенки правого желудочка. Однако, полученные результаты не были в одинаковой степени выраженными у разных больных (табл. 1-5).

Во-первых, отчетливый рост фракции выброса ЛЖ был отмечен нами лишь у одного пациента (пациент 2; см. табл. 1-5), которому была выполнена трансплантация дифференцированных МСК (срок культивации — 55 суток) аутологичного костного мозга интрамурально, в зону постинфарктного кардиосклероза. Уменьшение размеров полости ЛЖ было отмечено у 3 из 4 пациентов; увеличение скорости наполнения ЛЖ — у двух больных; снижение соотношения перфузии легкие/миокард — у 4-х больных. Важно подчеркнуть, что этот показатель уже давно используется радиологами, работающими в области ядерной кардиологии, для прогноза левожелудочковой недостаточности, особенно при ишемической болезни сердца. Снижение перфузионного соотношения легкие/миокард в первую очередь свидетельствует об увеличении емкости коронарного русла, по сравнению с объемом сосудистого русла легких, и поэтому снижение этого показателя у больных после введения МСК мы рассматриваем как знак положительного воздействия МСК на миокард.

Другой показатель общей перфузии сердца — количество экстрагированного миокардом перфузионного индикатора в % от введенной дозы — миокардиальная фракция сердечного выброса (МФСВ) используется реже, однако мы обладаем значительным опытом его использования. Увеличение МФСВ после введения стволовых клеток показывает, насколько увеличилась емкость коронарного русла по отношению ко всему сердечному выбросу. Этот показатель значимо возрос у пациентов 2 и 3, тогда как у больных 1 и 4 он значительно снизился.

Известно, что локальные нарушения перфузии и функции миокарда являются наиболее типичными проявлениями ишемической болезни сердца. Однако, эти нарушения гетерогенны, а методы их оценки построены на сравнении зон с максимальной и минимальной величиной изучаемого показателя. В нашем исследовании значимое увеличение перфузии сегментов миокарда ЛЖ (визуально мы отметили рост региональной

перфузии у всех 4 больных) мы отметили только у 2 больных (пациенты 3 и 4, см. табл. 1-5), которым вводили МСК после короткого срока культивации, т.е. вводили смешанную культуру клеток миеоидного и стромального рядов. У двух других пациентов, которым вводили преддифференцированные МСК в виде кардиомиоцитоподобных клеток (пациенты 1 и 2, см. табл. 1-5), значимых изменений региональной перфузии мы не отметили. Мы полагаем, что улучшение коронарной перфузии миокарда у больных ИММП после интракоронарного введения МСК может быть связано со стимуляцией ангиогенеза, следствием которой явилось увеличение региональной кинематики свободной стенки ПЖ и улучшение диастолических показателей левого желудочка — таких, как максимальная скорость наполнения ЛЖ, КДО ЛЖ, и КДД ЛЖ [3].

Значительное повышение ФИ ЛЖ с отчетливым локальным улучшением контрактильности миокарда в области постинфарктного кардиосклероза после интрамурального введения МСК в эту область (пациент 2, см. табл. 1-5) вселяет надежду на успех лечения больных ИММП путем сочетания интрамурального введения МСК с хирургической реваскуляризацией миокарда, а также в комбинации с другими методами хирургического лечения ХСН [12, 15, 18].

Полученные результаты позволяют предложить трансплантацию аутологичных МСК костного мозга как биологический мост к трансплантации сердца — например, у больных, включенных в лист ожидания ТС. Говорить о влиянии трансплантации МСК на апоптоз кардиомиоцитов человека на основании полученных результатов пока рано, но хочется верить, что ближайшие исследования прольют свет и на этот аспект влияния МСК на течение и прогноз ХСН.

Безусловно, изложенные в настоящей статье результаты можно назвать пока предварительными, они требуют обсуждения, дальнейшего накопления и изучения, но они вселяют оптимизм и поэтому исследование влияния трансплантированных МСК на функцию сердца у больных ХСН должно быть продолжено. Вместе с тем, несмотря на небольшой объем тщательно выполненных наблюдений, они соответствуют “пилотному” характеру исследовательских работ, назначение которых — указать на новые перспективные направления в терапии ИБС.

Заключение

Трансплантация МСК является безопасным и эффективным методом лечения и может использоваться как вспомогательный метод лечения, например, у больных, ожидающих трансплантацию сердца, и/или как подготовка больного с ХСН к реконструктивной операции на собственном сердце, а также как способ замещения постинфарктного фиброзного поля жизнеспособными кардиомиоцитоподобными клетками.

Не менее перспективным является направление интракоронарного введения МСК в сочетании с ангиопластикой инфаркт-зависимой артерии в первые часы после развития острого инфаркта миокарда для ограничения зоны инфаркта, апоптотического повреждения миокарда и последующего замещения погибших кардиомиоцитов [15].

Поскольку стволовые клетки костного мозга могут быть получены в достаточном количестве путем по-

вторной аспирации костного мозга, а их количество возможно увеличивать *in vitro* и при этом не требуется иммуносупрессии после их трансплантации, данный подход к лечению хронической сердечной недостаточности имеет большие перспективы для клинического использования. Но, несмотря на то, что трансплантация МСК сулит большие обещания, ее будущее целиком зависит от проведения надежно контролируемых, рандомизированных клинических исследований.

Литература

1. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е. и др. Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии поврежденных органов// Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2002, 4, 3-6.
2. Потапов И.В., Башкина Л.В., Зайденов В.А., и др. Влияние пересадки эмбриональных кардиомиоцитов и мезенхимальных клеток костного мозга на сократительную функцию сердца при экспериментальном инфаркте миокарда// Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002, 3, стр.88-89.
3. Остроумов Е.Н., Ермоленко А.Е., Гуреев С.В., и др. Фракция выброса правого желудочка как показатель эффективности реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с застойной недостаточностью кровообращения// Кардиология 1996; 4: 57-61.
4. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В. Методики исследования качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью// Сердечная недостаточность, Том 1, 2, 2000.
5. Shmji Tomita, Ren-Ke Li; Richard D. et al. Autologous Transplantation of Bone Marrow Cells Improves Damaged Heart Function// Circulation, November, 9, 1999: 856-861.
6. Kocher AA, Schuster, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function// Nat. Med. 2001;7:430-436.
7. Hiroshi Kamihata, Hiroaki Matsubara, Takashi Nishiue et al. Implantation of Bone Marrow Mononuclear Cells Into Ischemic Myocardium Enhances Collateral Perfusion and Regional Function via Side Supply of Angioblasts, Angiogenic Ligands, and Cytokines// Circulation. 2001;104:1046-1052.
8. Jih-Shiuan Wang, Dominique Shum-Tim, Jacques Galipeau et al. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: Feasibility and potential clinical advantages: //J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2000;120:999-1006.
9. Ohno N, Fedak PW, Weisel RD et al. Cell transplantation in non-ischemic dilated cardiomyopathy. A novel biological approach for ventricular restoration// Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 2002 Nov;50(11):457-60.
10. Jih-Shiuan Wang, Dominique Shum-Tim, Edgar Chedrawy et al. The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: Pathophysiologic and therapeutic implications// J. Thorac. Cardiovas. Surg., 2001;122:699-705
11. Shinji Tomita, Donald A. G. Mickle, Richard D. Weisel et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation// J. Thorac. Cardiovasc. Surgery, June 2002; Volume 123, Number 6.
12. Yutaka Sakakibara; Keiichi Tambara; Fanglin Lu et al. Combined Procedure of Surgical Repair and Cell Transplantation for Left Ventricular Aneurysm: An Experimental Study// Circulation, 2002; 106:1-193.
13. Mark A. Robbins :Management of end-stage heart failure, Eric A. Rose (editor), 1998 ISBN 0-316-75697-0, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA.
14. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells// Science, 1999; 284:143-147.
15. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling M et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans// Nat. Med., 2001 Apr; 7(4):430-6.
16. Kocher AA, Schuster, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function// Nat. Med. 2001 Apr; 7 (4): 412-3.
17. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Jakoniuk I., et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium// Nature, 2001, 410, 701 - 705.
18. Menasche P, Hagege A, Scorsin M, et al.: Myoblast transplantation for heart failure// Lancet, 2001, 357: 279-280.
19. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, et al. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death// J. Card. Fail., 1995,Jun;1(3):201-6.
20. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index) // Am. J. Cardiol., 1989 Sep 15;64(10):651-4.

Abstract

The previous experimental studies revealed that mezenchimal bone marrow stem cells (MSC) have the ability of differentiating into cardiomyocytes in vitro and in vivo inducing angiogenesis and restoring the impaired myocardial function. At that, the cell technology capacities in clinical cardiology remain unstudied.

Starting from January 2003 8 patients suffering from heart failure underwent the transplantation of autological MSC with different stages of cultivation: MSC was administered intracoronary to 6 and intramurally to the post-infarction cardiosclerosis zone.

In three cases the MSC were marked with thallium-201 directly before transplantation in order to define the location of MSC during the hours after transplantation. The results of radionuclide scintigraphy demonstrated that in 1,5 hours after intracoronary administration and in 6,5 hours after intramyocardial injection MSC remain in the zone of administration.

In 1 month after the transplantation the improvement of regional perfusion and diastolic function was observed in old patients. Significant growth of functional ischemia of the left ventricle from 31 to 40% was observed in patient suffering from ИКМП after intramural administration of MSC. In 1 month after MSC transplantation quality of life and physical stress tolerance improvement was observed. Intracoronary administered MSC remain in coronary artery, through which MSC was administered. Intracoronary and intramural administration of MSC improves functional indices of retractive myocardial function, increases physical stress tolerance and life quality of patients suffering from chronic heart failure.

Keywords: cell transplantation, mezenchimal stem cells, autologic bone marrow, rehabilitation of myocardial function.

Поступила 08/05-2003

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ФУНКЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Червякова Г.А., Соболева В.Н.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1

Нарушение гемостаза и реологических свойств крови являются важнейшими факторами возникновения и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Поэтому лекарственные средства, влияющие на эти факторы, широко применяются в клинической практике. Однако имеется ряд аспектов отрицательного действия антиагрегантов, в частности, аллергические, токсические, геморрагические и желудочно-кишечные. В связи с этим, определенный интерес представляют данные о положительном влиянии антагонистов кальция и β -адреноблокаторов на систему гемостаза у некоторых групп больных ИБС.

В данном исследовании были поставлены две цели:

1. Выделить с помощью тест-системы «in vitro» группы больных ИБС, у которых происходило снижение агрегационной способности тромбоцитов на введение антагонистов кальция и β -адреноблокаторов [5];
2. Изучить влияние антагонистов кальция и β -адреноблокаторов на функцию тромбоцитов и реологические свойства крови в выделенных группах больных.

Материалы и методы

Обследовано 45 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, средний возраст которых составил $56,2 \pm 8,4$ лет, у которых после предварительного исследования плазмы крови было выявлено увеличение агрегации тромбоцитов.

Диагноз ставился на основании клинической картины, лабораторных данных, спирометрического и ультразвукового исследований сердца. Больные с заболеваниями печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта, эндокринной патологией, нарушениями ритма сердца и недостаточностью кровообращения из исследования были исключены.

Исследование функциональной активности тромбоцитов осуществлялось фотометрическим методом по Born [6] с графической записью процесса агрегации по O'Brien (1962) в модификации В.А. Люсова [3], которое легло в основу метода тест-система «in vitro» с предварительным внесением в каждую кювету (пробирку) отдельно исследуемого антиагрегантного препарата, чтобы вносимый объем не превышал 10 мкл. Конечная концентрация в богатой тромбоцитами плазме должна составлять для финоптина — 20

мкг/мл, для обзидана — 1 мкг/мл. Агрегацию тромбоцитов регистрируют. Затем констатируют максимальный процент агрегации в каждом случае. Наиболее эффективным считается тот фармпрепарат, который в наибольшей степени уменьшает агрегацию тромбоцитов «in vitro» по сравнению с исходной (с добавлением только адреналина).

Гематокрит определялся при центрифугировании крови на спиральной центрифуге ЦУМ-8 в течение 5 минут со скоростью 5000 оборотов в минуту.

Вязкость крови определяли на ротационном вискозиметре АКП-2 при скоростях сдвига 200 с^{-1} и 20 с^{-1} по общепринятой методике, вязкость плазмы — при скорости 100 с^{-1} .

Определение концентрации фибриногена осуществлялось по методу Rampling [12].

Определение факторов протромбинового индекса в крови проводилось по методу Квика.

Определение содержания в плазме продуктов деградации фибриногена (Д-димера) (ПДФ) проводилось с помощью иммуноферментной тест-системы фирмы «FGEN» (Австралия).

Определение содержания антитромбина III (АТ III) в плазме крови проводилось с помощью набора фирмы «Boehringer» (Германия).

Содержание протеина С в плазме крови определяли с помощью набора реагентов «Eliza-protein C» («Boehringer», Германия).

Определение частичного тромбопластинового времени в плазме крови и тромбинового времени проводилось с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «Boehringer» (Германия).

Содержание концентрации β -тромбоглобулина определялось с помощью реагента «Elisa» — β -TG «Boehringer» (Германия).

IV фактор тромбоцитов (4 ФТ) определялся с помощью реагента «Elisa» — 4-FT «Boehringer» (Германия).

Первая группа (n=18) включала в себя больных со стабильной стенокардией напряжения, получавших блокатор кальциевых каналов изоптин в дозе 240 мг в сутки.

Вторая группа состояла из пациентов, находящихся на монотерапии препаратом группы β -блокаторов — атенололом в дозе 100 мг в сутки (n=18).

У девяти из 45-ти больных была выявлена резис-

Изменение реологических показателей крови и тромбоцитарного гемостаза у больных со стабильной стенокардией напряжения до лечения по сравнению с контрольной группой

Показатели	Контроль-ная группа (n=15)	Исходные показатели больных ИБС (n=45)
Вязкость цельной крови при скорости 200с ⁻¹ , сПз	4,96±0,05	5,18±0,16
Вязкость цельной крови при скорости 20с ⁻¹ , сПз	6,76±0,48	8,36±0,32**
Вязкость плазмы при скорости 100, сПз	1,65±0,16	1,87±0,12**
Гематокрит %	36,47±1,07	37,75±0,98
Фибриноген г/л	3,28±0,22	4,43±0,36*
Тромбиновое время, с	17,7±1,0	18,2 ± 1,2
АЧТВ, с	35,7 ± 1,8	36,8 ± 1,5
Протромбиновый индекс, %	86,4 ± 4,4	81,6 ± 3,9
Агрегация тромбоцитов, %	22,5 ± 4,8	43,1 ± 14,5*
ПДФ	< 200	< 200
Бета-тромбоглобулин, МЕ/мл	24,2 ± 3,2	56,0 ± 8,7*
IV PF, МЕ/мл	4,8 ± 2,1	15,9 ± 3,9*
AT III, %	90,4 ± 5,4	120,4 ± 10,9

Примечание: статистическая достоверность изменения показателей по сравнению с исходными: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

тентность тромбоцитов при введении in vitro препаратов.

Контрольную группу составили 15 человек, средний возраст которых — 29,2±4,6 лет (табл. 1).

Наблюдение проводилось на протяжении всего времени применения монотерапии в течение 30 дней.

Анализ показателей гемостаза и реологических свойств крови проводился при поступлении больного в стационар до лечения и далее — через сутки после начатого лечения, на 10-е, 20-е и 30-е сутки с оценкой клинической эффективности лечения.

Клиническая эффективность оценивалась по изменению количества приступов стенокардии, применяемого нитроглицерина, продолжительности пребывания больного в стационаре.

Показатели агрегации тромбоцитов у больных со стабильной стенокардией напряжения при использовании тест — системы “in vitro”

Больные ИБС (n=45)	Адреналин-индуцированная агрегация(%)	Антагонист кальция +адреналин	Бета-блокатор +адреналин
1-я группа (n=18)	43,2±8,2	22,7±4,1*	26,9±6,0
2-я группа (n=18)	68,3±20,5	45,0±7,2	20,0±4,7*
3-я группа (n=9)	70,6±19,4	46,3±8,1	36,4±7,2

Примечание: статистическая достоверность изменения показателей агрегации тромбоцитов с добавлением лекарственных препаратов по сравнению с адреналин-индуцированной активностью тромбоцитов: * - $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза у больных со стабильной стенокардией напряжения и лиц контрольной группы представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, у больных ИБС вязкость крови, определяемой при низких скоростях сдвига, была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Одним из факторов, определяющих эти показатели, является повышенное содержание фибриногена в крови у этих больных.

О повышении функциональной активности тромбоцитов у больных ИБС свидетельствуют достоверное повышение агрегации тромбоцитов, содержания β-тромбоглобулина (β-ТГ) и IV фактора тромбоцитов.

Показатели агрегации тромбоцитов у больных ИБС при применении тест-системы “in vitro” с целью подбора оптимальной терапии показаны в табл. 2.

Как видно из таблицы, у больных со стабильной стенокардией напряжения 1 группы максимальное снижение агрегации тромбоцитов происходило на введение в плазму крови “in vitro” 20 мкг/мл изоптина, что явилось критерием выбора препарата. Для данной группы препаратом выбора по тест-системе явился изоптин, который был назначен в дозе 240 мг/сутки.

Анализ данных, полученных при исследовании адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в клинике, показал, что у больных этой группы на фоне лечения происходило достоверное снижение функциональной активности тромбоцитов, которое подтверждалось уменьшением концентрации 4-ФТ и β-ТГ в плазме крови. Также уменьшалась вязкость плазмы и цельной крови, снижалась концентрация фибриногена.

При наблюдении за показателями гемостаза максимальный положительный эффект влияния на агрегацию тромбоцитов достигался на 10-е сутки, что соответствовало данным тестирования данного препарата, и сохранялся в течение всего времени наблюдения. У больных положительный клинический эффект проявлялся в улучшении самочувствия, а в дальнейшем — и в увеличении резистентности к нагрузке.

Нами было зарегистрировано снижение вязкости цельной крови при лечении антагонистами кальция.

О снижении IV фактора тромбоцитов, β-тромбоглобулина и функциональной активности тромбоцитов под влиянием антагонистов кальция сообщают и другие авторы [2, 6, 7, 11, 14]. Также отмечено улучшение вязкостных свойств крови при лечении антагонистами

Таблица 3

Изменения реологических показателей крови и тромбоцитного гемостаза у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне монотерапии препаратом из группы антагонистов кальция (изоптин)

Показатели:	Исходные показатели	24 час	10 дней	20 дней	30 дней
вязкость цельной крови при скорости 200с ⁻¹ , сПз	5,68±0,14	5,63±0,12	5,34±0,11	5,52±0,15	5,4±0,12
вязкость цельной крови при скорости 20с ⁻¹ , сПз	8,38±0,30	7,82±0,29	7,44±0,31	7,22±0,26	6,5±0,36
вязкость плазмы, сПз	2,01±0,12	1,96±0,11	1,67±0,09	1,58±0,11*	1,64±0,08*
гематокрит %	37,1±1,2	39,0±1,4	32,0±1,0	38,0±1,1	37,0±1,3
фибриноген г/л	4,43±0,26	4,19±0,23	3,79±0,15*	3,28±0,19*	3,52±0,17
тромбиновое время, с	18,2±2,7	14,1±3,2	18,4±2,6	20,6±2,0	15,4±2,3
АЧТВ, с	36,8±3,7	26,5±2,8*	41,1±4,0	41,4±3,6	35,4±3,2
протромбиновый индекс, %	81,56±9,9	71,86±8,6	68,62±7,2	65,5±7,7	64,4±8,0
агрегация тромбоцитов, %	43,1±10,4	37,1±8,2	26,3±6,5	17,4±3,6*	18,5±3,2*
ПДФ	<200	<200	<200	<200	<200
β -тромбинулин, МЕ/мл	49,2±8,4	37,5±6,8	25,2±5,9*	27,5±6,0*	21,8±5,2*
IV PF, МЕ/мл	15,6±3,8	11,8±2,3	6,9±1,2*	5,2±1,4*	5,3±1,2*
AT III, мг%	120,7±10,3	116,6±11,2	117,8±10,4	111,4±9,0	102,5±5,7

Примечание: статистическая достоверность по сравнению с исходными показателями: * - $p < 0,05$

кальция, что можно объяснить с позиции влияния этих препаратов на фибринолиз и, как следствие, происходит снижение концентрации фибриногена высокомолекулярных дериватов в плазме крови. Так, в процессе лечения исрадипином было выявлено повышение активности фибринолитической активности крови, что, по мнению авторов, связано с повышением уровня тканевого активатора плазминогена [13].

Вторую группу больных со стабильной стенокардией составили 18 человек, у которых зарегистрировано снижение агрегационной способности тромбо-

цитов при введении в плазму крови “in vitro” 1 мкг/мл обзидана. Этой группе больных проводилась терапия атенололом в суточной дозе 100 мг в течение 30 дней.

На фоне проводимого лечения при динамическом наблюдении за показателями гемостаза и реологии крови к 10-му дню происходило достоверное снижение концентрации фибриногена с 4,28 до 3,44 г/л и уменьшение вязкости плазмы от 1,94 до 1,79 сПз (табл. 4).

Достоверное снижение агрегации тромбоцитов от 68,3% до 15,3% отмечалось на 10-е сутки и соответ-

Таблица 4

Изменения реологических показателей крови и тромбоцитного гемостаза у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне монотерапии кардиоселективным бета-блокатором (атенолол)

Показатели:	Исходные показатели	24 час	10 дней	20 дней	30 дней
вязкость цельной крови при скорости 200с ⁻¹ , сПз	5,36±0,14	5,33±0,15	5,25±0,14	5,47±0,11	5,59±0,14
вязкость цельной крови при скорости 20с ⁻¹ , сПз	5,75±0,36	6,11±0,43	7,27±0,45*	7,38±0,6	7,4±0,42*
вязкость плазмы, сПз	1,94±0,14	1,98±0,12	1,79±0,11	1,77±0,12	1,76±0,09
гематокрит %	37,0±1,4	38,0±1,5	38,0±1,6	39,0±1,2	38,0±1,5
фибриноген г/л	4,28±0,32	4,42±0,28	3,44±0,20*	3,5±0,18*	3,45±0,19*
тромбиновое время, с	19,2±1,9	20,2±2,0	19,2±1,8	18,4±2,1	17,8±1,7
АЧТВ, с	32,0±2,4	38,9±3,3	32,6±2,9	35,1±3,2	38,9±3,7
протромбиновый индекс, %	80,4±11,2	71,3±9,3	66,3±8,8	68,7±7,4	64,5±8,2
агрегация тромбоцитов, %	68,3±1,75	56,6±12,1	15,3±4,4*	16,8±3,8*	15,4±4,5*
ПДФ	<200	<200	<200	<200	<200
в-тромбинулин, МЕ/мл	64,2±9,4	56,4±7,0	21,7±4,6*	19,6±5,0*	19,0±4,8*
IV PF, МЕ/мл	17,3±4,1	13,2±2,5	6,2±1,1*	5,5±1,2*	5,7±1,5*
AT III, %	124,6±12,6	120,7±10,8	119,6±11,3	115,4±8,7	110,1±6,9
инд. агрегации эритроцитов	1	1,1	1,2	1,25	1,3

Примечание: статистическая достоверность по сравнению с исходными показателями: * - $p < 0,05$

вовало данным тест-системы "in vitro". В дальнейшем показатели агрегационной активности тромбоцитов при контрольном наблюдении оставались неизменными. Аналогичные изменения происходили с 4ФТ и β -тромбоглобулином.

Механизм влияния β -блокаторов на функцию тромбоцитов до конца не изучен. Так, считают, что атенолол снижает только агрегационную способность тромбоцитов, уменьшая их ответ на действие агонистов и, в частности, снижая связывание фибриногена с активированными гликопротеидными комплексами IIb-IIIa на их поверхности [9]. Однако в другом исследовании отмечено положительное влияние обзидана на адгезивную способность тромбоцитов [4].

Считают, что уменьшение реологических свойств крови при приеме обзидана обусловлено, в основном, снижением вязкости цельной крови, тогда как на вязкость плазмы он не оказывает выраженного влияния, несмотря на то, что под его воздействием происходит уменьшение в крови концентрации высокомолекулярных дериватов фибриногена [8].

Таким образом, разработанная нами система под-

бора препарата для монотерапии стабильной стенокардии напряжения II-III функциональных классов, основанная на клинических показателях и результатах применения тест-системы "in vitro" может быть применена для оптимизации антиангинальной терапии, особенно у больных, имеющих противопоказания к назначению антиагрегантов.

Выводы

1. Тест-система "in vitro" может применяться для сравнительной оценки выраженности антиагрегантного эффекта антиангинальных препаратов у больных со стабильной стенокардией напряжения.

2. Антагонисты кальция и β -блокаторы могут применяться при стабильной стенокардии напряжения II-III ФК не только как антиангинальные препараты, но и как средства, улучшающие гемореологические свойства крови, при условии положительного результата тест-системы "in vitro" у конкретного больного, если он имеет определенные противопоказания к назначению антиагрегантов.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Дудаев В.А. Тромбогенные аспекты атеросклероза. Физикохимические аспекты атерогенеза // 1986, с 93-101.
2. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз и микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях //Терапевтический архив, 1980, №5, с 5-14.
3. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Роль гемостаза и реологии крови в патогенезе ишемической болезни сердца //Кардиология, 1977, №5, с 6-13.
4. Фуркало Н.К., Иващенко Т.И., Большакова Р.М. и др. Некоторые факторы и механизмы, влияющие на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца //Тер. архив, 1982, №11, с.119-122.
5. Червякова Г.А., Оптимизация антиагрегантной терапии у больных со стабильной стенокардией напряжения //Дисс. к.м.н., М., 1989, с. 35-47.
6. Born G.V.R., Cross J.I. The aggregation of blood platelets. // J.Physiol., 1963, V. 168, P. 178-195.
7. Jonson H. Effects by nifedipin on platelet function «in vitro» and «in vivo» // Thromb. Res. 21, 1981 p. 523-528.
8. Kiyomoto A., Sasaki J., Odawara A., et al. Inhibition of platelet aggregation by diltiazem // Circ. Res. 52, 1983, P. 115-119
9. Knight C.J., Panesar M., Wilson D.J. et al. Glyceryl trinitrate inhibits, but atenolol and amlodipine enhance, platelet activation "in vivo" // Eur. Heart J., 1996, V. 17, P. 328
10. Metha I.M. Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism // Am.J.Cardiol. 55: 158B-164B, 1985.
11. Metha I.M., Metha P., Ostrowski N. Calcium blocker diltiazem inhibits platelet activation and stimulates vascular prostacyclin synthesis //Am. J. Med. Sci, 291, 1986, P. 20-24.
12. Rampling M.W., Gaffuli P.I. Determination of fibrinogen by sulfate method // Cl.Chem. Acta., 1976, V. 57, P. 43-52
13. Winter K. Scandinavian Adalat Conference., Copenhagen, 1990.
14. Winter K., Gleeup G., Hedner T. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, V.18, № 9, p. 41-44.

Поступила 24/03-2003

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ — НИФЕКАРДА-XL ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М., Деев А.Д., Хирманов В.Н., Соколова Л.А., Подзолков В.И., Карпов В.И.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Резюме

В многоцентровом рандомизированном перекрестном исследовании изучена эффективность и безопасность новой лекарственной формы нифедипина (НФ) пролонгированного действия — Нифекарда-XL — в сравнении с обычным НФ.

Всего в исследование включено 147 больных мягкой и умеренной АГ (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. После контрольного периода больным с помощью рандомизированного метода назначали либо Нифекард-XL, либо Коринфар. Длительность лечения каждым препаратом составляла 1 месяц, после чего больным, получавшим Нифекард-XL, назначали в течение 4 недель Коринфар, а больным, получавшим Коринфар — Нифекард-XL. Эффективность лечения оценивали с помощью обычного измерения АД, а также с помощью суточного мониторирования АД.

По данным разовых измерений АД, Нифекард-XL оказывал более выраженный эффект на систолическое АД; по влиянию на диастолическое АД препараты были одинаково эффективны. По данным суточного мониторирования АД, оба препарата вызвали достоверное снижение систолического, диастолического и среднего АД, а также индексов времени систолического и диастолического АД, значимых различий между препаратами выявлено не было. Побочные явления без негативных последствий регистрировались в 33 случаях при применении Коринфара и в 16 случаях — при применении Нифекарда-XL. Результаты исследования позволяют констатировать, что новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия — Нифекард-XL — является эффективным, безопасным и доступным препаратом и может быть рекомендован для длительного лечения больных артериальной гипертонией.

Антагонисты кальция (АК) являются одной из основных групп гипотензивных препаратов. По частоте назначения при артериальной гипертонии АК в большинстве стран занимают первое место. Это объясняется высокой эффективностью и безопасностью этих препаратов, а также небольшим спектром противопоказаний к ним. В последнее время стало совершенно очевидным, что предпочтение следует отдавать АК второго поколения, т.е. препаратам продленного действия, которые можно назначать 1 раз в день и которые, по сравнению с АК первого поколения, обладают значительно меньшим количеством побочных эффектов [1, 2, 3].

К сожалению, в реальной клинической практике врачи до сих пор часто продолжают отдавать предпочтение АК первого поколения, нередко объясняя это более низкой стоимостью таких препаратов. Появление новых, относительно недорогих, АК второго поколения в значительной степени решает проблему доступности лечения современными АК.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного

действия — Нифекарда-XL у больных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертонией в сравнении с традиционной лекарственной формой нифедипина — обычными таблетками.

Материал и методы

Исследование проведено с использованием рандомизированного перекрестного метода.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦ профилактической медицины. Каждый больной подписывал письменную форму информированного согласия на участие в исследовании. Исследование проводилось с помощью рандомизированного перекрестного метода.

Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной артериальной гипертонии мягкой и умеренной степени выраженности (систолическое артериальное давление более 140 мм рт.ст., но менее 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление более 90 мм рт.ст., но менее 110 мм рт.ст.)

В исследование не включались больные с симп-

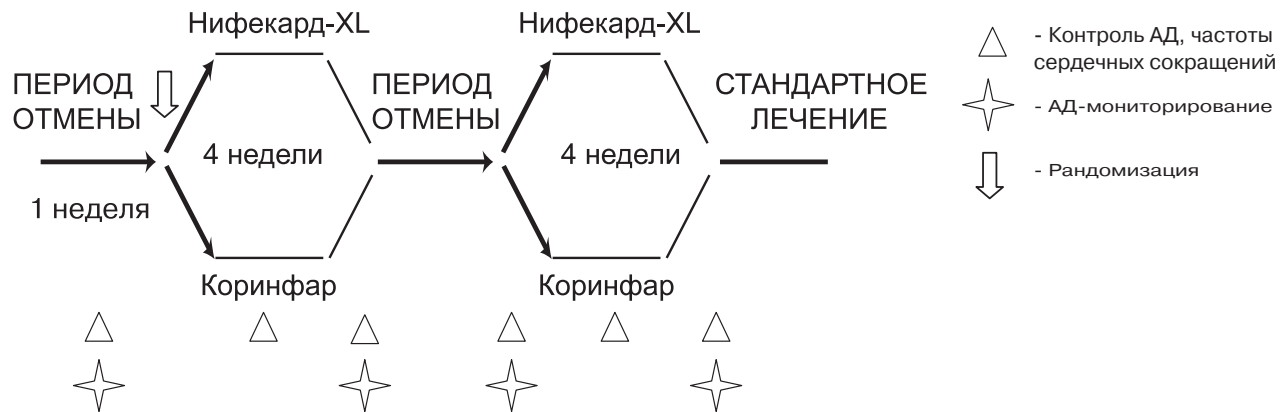


Рис. 1. Схема исследования

томатической артериальной гипертонией, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс), гемодинамически значимыми пороками сердца, поражением печени и почек, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, недавно перенесенным нарушением мозгового кровообращения, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также беременные женщины и женщины в период лактации.

Всего в исследование было включено 147 больных (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. Средний возраст составил $53,8 \pm 12,5$ лет. Длительность заболевания артериальной гипертонией колебалась от 1 года до 52 лет и составила, в среднем, около $13,3 \pm 10,2$ лет. У 4,1% пациентов в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, у 12,2% присутствовала стенокардия. При этом состояние всех пациентов с ишемической болезнью сердца на момент исследования было стабильным.

При первом посещении пациентом клиники проводился сбор анамнеза, измерение АД после 10-минутного отдыха. В качестве результирующего АД бралось среднее из трех цифр, измеренных через каждые 2 мин в положении сидя. Среднее АД в положении сидя должно было быть более 139/89 мм рт. ст. и менее 179/109 мм рт. ст. до приема гипотензивных препаратов. Если пациент соответствовал всем

критериям включения, то он подписывал форму информированного согласия. Каждый больной должен был пройти два курса лечения: стандартным нифедипином (коринфар производства AWD Pharma, Германия) и нифедипином пролонгированного действия (Нифекард-XL, производства компании Lek, Словения). Последовательность назначения курсов для каждого больного определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 7 дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных препаратов (рис. 1). Длительность лечения каждым препаратом составляла 4 недели. Препараты назначались по схеме: Коринфар в начальной дозе 10 мг 3 раза в день, Нифекард-XL в начальной дозе 30 мг 1 раз в день.

Контроль АД (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и частоты сердечных сокращений проводили исходно, а также через две и четыре недели терапии. При недостаточном гипотензивном эффекте дозы препаратов увеличивали в 2 раза: Коринфара до 60 мг/сут (по 20 мг 3 раза в день), Нифекарда-XL до 60 мг 1 раз в день. Увеличение дозы проводилось после контрольного измерения уровня АД на второй неделе исследования.

В самом начале исследования (до назначения активной терапии) и в конце курса терапии каждым из препаратов проводили суточное мониторирование АД. Для данного исследования использовали аппараты фирмы SCHILLER, модель BR-102. Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Таблица 1

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений до лечения и на фоне лечения коринфаром и нифекардом-XL ($M \pm m$)

	Систолическое АД	Диастолическое АД	ЧСС
До лечения	$153,5 \pm 0,6$	$94,1 \pm 0,4$	$73,5 \pm 0,4$
Коринфар	$136 \pm 0,7^{***}$	$83,8 \pm 0,5^{***}$	$78,2 \pm 0,5^{***}$
Нифекард-XL	$133,9 \pm 0,8^{***}$	$82,3 \pm 0,6^{***}$	$76,6 \pm 0,5^{***}$

Примечание: Звездочками обозначена достоверность различий (***) - $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 2

Изменения показателей артериального давления на фоне терапии по данным суточного мониторингирования (ДМ±m)

	АДс	АДд	АДср.	АДп	ЧСС	ИБ АДс	ИБ АДд
Нифекард-XL	- 9.0±0.6***	- 4.8 ±0.5***	- 6.2 ±0.5***	- 3.8±0.5***	2.4 ±0.4***	- 15.8 ±1.5***	- 12.3 ±1.5***
Коринфар	- 9.0 ±0.7***	- 4.8 ±0.5***	- 6.2±0.5***	- 4.3 ±0.5***	2.0 ±0.4***	- 17.3 ±1.5***	- 12.1 ±1.5***

Обозначения: АДс – систолическое АД, АДд – диастолическое АД, АДср. – среднее АД, АДп – пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИБАДс – индекс времени АДс, ИБАДд – индекс времени АДд; звездочками обозначена достоверность различий (***) - $p < 0,001$) на фоне терапии по сравнению с исходными данными.

Результаты

Полностью исследование завершили 127 человек. Выбыли из исследования 20 пациентов: отказ без объяснения причины – 7 человек, неэффективность терапии – 1 человек, побочные явления – 9 человек, другие причины – 3 человека.

Нифекард-XL в дозе 30 мг/день был эффективен у 108 пациентов, 29 больным потребовалось увеличение дозы препарата до 60 мг/день. Коринфар в дозе 30 мг/день был эффективен у 93 пациентов, увеличение дозы до 60 мг/день потребовалось 41 пациенту. Средняя доза Нифекарда-XL во время исследования составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день, Коринфара – $39,2 \pm 13,9$ мг/день.

По данным разовых измерений АД, Нифекард-XL оказывал более выраженный эффект на систолическое АД, различия между препаратами были статистически значимыми ($p < 0,05$). По влиянию на диастолическое АД препараты были одинаково эффективны. На фоне приема обоих препаратов регистрировалось незначительное увеличение частоты сердечных сокращений, при этом влияние Нифекарда-XL на данный показатель было менее значительным, однако достоверной разницы между препаратами не отмечалось (табл. 1).

В табл. 2 представлены данные о влиянии обоих изученных препаратов на основные показатели суточного мониторингирования АД. И Нифекард-XL, и Коринфар вызвали достоверное снижение систолического, диастолического и среднего АД, а также индексов времени систолического и диастолического

АД. Эффективность препаратов была примерно одинаковой, значимых различий между ними выявлено не было.

Во время исследования у 33-х пациентов были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления. При лечении Нифекардом-XL зарегистрированы побочные явления у 11 больных, при лечении Коринфаром – у 22 больных, при этом у 6 пациентов побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов.

Всего было отмечено 49 случаев побочных явлений, из них 16 (33%) – на терапии Нифекардом-XL и 33 (67,4%) – на терапии Коринфаром (табл. 3). Следует отметить, что регистрируемые побочные явления были типичными для данного класса препаратов и во всех случаях не носили характера серьезных. В данном исследовании ни в одном случае неблагоприятных явлений не требовалось медикаментозной коррекции или отмены терапии.

Обсуждение

Результаты крупных контролируемых трайлов, проведенных в последнее время [4, 5], а также данные ряда мета-анализов [6, 7] подтвердили высокую эффективность и безопасность АК при лечении артериальной гипертензии. Это нашло отражение в том, что АК во всех последних международных [2] и национальных рекомендациях [1] включены в состав основных групп гипотензивных препаратов.

Проведенное нами исследование еще раз подтвердило высокую эффективность нифедипина в лечении артериальной гипертензии. Следует отметить, что настоящее исследование было методически строгим: оно использовало рандомизированный перекрестный метод, поэтому сравнение эффективности и безопасности обоих использованных препаратов по результатам этого исследования было вполне правомочным. Наше исследование показало, что оба использованных препарата, назначаемые в виде монотерапии, вызвали существенное и статистически значимое снижение АД. Это действие было очевидным как при разовых измерениях АД, так и при суточном мониторингировании АД.

Очень важно, что для достижения такого эффекта нифедипин пролонгированного действия (Нифекард-XL) было достаточно принимать 1 раз в день, в

Таблица 3

Частота побочных эффектов

Побочный эффект	КОРИНФАР	НИФЕКАРД-XL
Покраснение лица	5	2
Чувство жара	5	1
Головная боль	9	4
Головокружение	4	2
Сердцебиение	5	2
Тахикардия	1	1
Слабость	-	1
Боль за грудиной	1	-
Тошнота	-	1
Изжога	-	1
Отеки	3	1
Всего случаев:	33	16

то время как для достижения такого же эффекта при использовании нифедипина обычной продолжительности действия его было необходимо принимать 3 раза в день. Известно, что приверженность лечению артериальной гипертонии в значительной степени зависит от удобства приема препарата [8]. Поэтому препараты продленного действия, которые можно принимать 1 раз в день, обладают неоспоримым преимуществом при длительном лечении этого заболевания.

Достоинства АК второго поколения не исчерпываются удобством их назначения. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что применение этих препаратов более безопасно, чем применение препаратов короткого действия [9, 10, 11]. Данные нашего исследования также подтверждают упомянутое выше: нифедипин продленного действия (Нифекард-XL) давал побочные эффекты практичес-

ки в 2 раза реже, чем нифедипин обычной продолжительности действия.

Изученный нами препарат нифедипина продленного действия — Нифекард XL — обладает еще одним несомненным достоинством: его стоимость относительно невысока, что весьма важно для пациентов при решении вопроса о выборе препарата для длительного лечения артериальной гипертонии.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия — Нифекард-XL — является эффективным, безопасным и доступным препаратом и может быть рекомендован для длительного лечения больных артериальной гипертонией. Использование препаратов такого типа должно стать безусловной альтернативой практикующемуся до сих пор назначению антагонистов кальция короткого действия.

Литература

1. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report// JAMA 2003; 289: 2560-2572.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension//J. Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
3. Brogden R.N., McTavish D.M. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris//Drugs 1995; 50: 495-512.
4. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)// Lancet 2000; 356: 366-372.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic// JAMA 2002; 288: 2981-2997.
6. Opie L., Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 315-322.
7. Staesssen J., Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials// Am. J. Hypertens. 2002; 15: 85S-93S.
8. Hansson L. "Why don't you do as I tell you?" Compliance and anti-hypertensive regimens// Internat. J. Clin. Practice 2002; 56: 191-196.
9. Krakoff L.R., Bravo E.L., Tuck M.L. et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension// Am. J. Hypertens. 1990; 3: 318S-325S.
10. Salvetti A., Virdis A., Taddei S. et al. Trough : peak ratio of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and nifedipine retard in essential hypertensive patients: an Italian multicentre study// J. Hypertens. 1996; 14: 661-667.
11. S.Mohiuddin, D.Hilleman. Substituting nifedipine-GITS for immediate release calcium-channel antagonists in patients with sta-

Поступила 10/11-2003

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО β -АДРЕНОБЛОКАТОРА НЕБИВОЛОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К.

Кировская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии

Резюме

В работе изучено влияние кардиоселективного β 1-адреноблокатора небиволола на функцию внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Обследовано 39 пациентов, которые рандомизированы на 2 группы. Основная группа ($n=20$) получала небиволол в дозе 5 мг/сут, контрольная группа ($n=19$) получала плацебо. Длительность курса терапии составляла 30 дней. ФВД исследовали методом спирографии на аппарате «Спирограф СП 01К» до лечения и после лечения. Изучались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), максимальная свободная вентиляция легких (МСВ), максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ (МОС 25% — проходимость по крупным бронхам), МОС 50% (проходимость по средним бронхам), МОС 75% (проходимость по мелким бронхам). Исходно у всех больных имелись нарушения трахеобронхиальной проходимости. На фоне терапии небивололом имел место выраженный антиангинальный эффект лечения. Не было отмечено ухудшение показателей функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хронический обструктивный бронхит, функция внешнего дыхания, небиволол.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) — наиболее распространенные заболевания взрослого населения экономически развитых стран и составляют более 50% в структуре смертности. До 70-х годов существовало мнение, что хронические болезни органов дыхания сдерживают развитие атеросклероза, а, значит, и болезни сердечно-сосудистой системы. В настоящее время результаты ряда научных исследований позволяют пересмотреть взаимосвязь и взаимовлияние хронических болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Количество больных с сочетанием ИБС и хронических болезней органов дыхания заметно увеличилось, а у больных старших возрастных групп это сочетание выявляется в 61% случаев [4].

Проблема адекватной терапии ИБС у больных ХОЗЛ достаточно актуальна. Выбор оптимальной тактики лечения вызывает определенные сложности. Одним из основных направлений антиангинальной терапии традиционно считают β -адреноблокаторы. При стенокардии напряжения они оказывают антиангинальное действие, повышают переносимость нагрузок, уменьшают выраженность ишемии миокарда [8]. Однако негативное влияние на бронхиальную проходимость не позволяет широко их использовать.

Перспективным представителем группы β -адреноблокаторов является небиволол (фирма «Берлин-Хеми», Германия), обладающий уникальным действием:

1) высокоселективный β 1-адреноблокатор III по-

коления. Сила связывания небиволола с β 1-адренорецепторами почти в 290 раз превосходит силу связывания его с β 2-адренорецепторами. Это в 19 раз превышает избирательность действия по отношению к β 1-адренорецепторам, по сравнению с таковой у атенолола и в 12 раз — у метопролола и бисопролола;

2) оказывает модулирующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией, что способствует мягкому снижению преднагрузки и постнагрузки, снижению конечного диастолического давления левого желудочка и устранению диастолической дисфункции сердца.

Оба механизма ведут к эффективному контролю АД и сохранению функций левого желудочка [12].

Отмеченная для небиволола самая высокая кардиоселективность определяет отсутствие практически значимого влияния на бронхиальную проходимость [2, 3, 14], сопоставимого с действием плацебо. При этом в нашем исследовании учитывалось, что в рекомендациях по применению небиволола в разделе противопоказаний упоминаются только бронхиальная астма и бронхоспазм, однако обратимый характер последнего не является характерным признаком хронического обструктивного бронхита.

Цель данной работы — изучение влияния небиволола на функцию внешнего дыхания у больных ИБС с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом и сопоставление полученных данных с его антиангинальным эффектом.

Материал и методы

Под наблюдением находились 39 пациентов, средний возраст которых составил $56,2 \pm 3,4$ года. Среди них 37 мужчин и 2 женщины, все — курящие, со стажем курения $21,6 \pm 5,4$ года. Диагноз ишемической болезни сердца был установлен на основании общеклинического обследования, а также общепринятых методов, включавших регистрацию ЭКГ в покое и при физической нагрузке на велоэргометре, суточную запись ЭКГ по Холтеру, Эхо — кардиографию на аппарате ACUSON 128 XP — 110C. Стенокардия I ФК диагностирована у 22 обследованных больных (56,4%), стенокардия II ФК — у 15 обследованных (38,5%). Длительность анамнеза заболевания (ИБС) колебалась от 2 до 5 лет. В анамнезе 2 пациентов (5,1%) отмечен перенесенный инфаркт миокарда давностью более 2 лет. Во время обследования у всех больных хронический обструктивный бронхит был вне обострения. Хронический обструктивный бронхит легкой степени тяжести (в соответствии с международными рекомендациями по ХОБЛ) подтвержден данными спирометрического исследования и диагностирован у 27 больных, что составило 69,2%. ХОБ средней степени тяжести диагностирован у 12 больных, что составило 30,8%.

Исследование открытое, плацебо-контролируемое. В исследование не включались пациенты с декомпенсированным легочным сердцем, с сердечной недостаточностью IIБ ст. (ОССН, 2002), почечной и печеночной недостаточностью, непереносимостью адреноблокаторов в анамнезе, сахарным диабетом. Не включались в исследование пациенты с нестабильной стенокардией, стенокардией III и IV ФК, инфарктом миокарда давностью менее 1 года, а также пациенты, не способные к выполнению нагрузочного теста.

Пациенты рандомизированы на 2, сопоставимые по возрасту и полу, группы. Пациенты основной группы ($n=20$) получали небиволол (небилет) фирмы «Берлин Хем/ Менарины Фарма Гмб — Х» однократно в дозе 5 мг/сутки в утреннее время. Больные контрольной группы ($n=19$) получали плацебо. До начала терапии все больные пользовались нитропрепаратами пролонгированного действия. В «отмывочный» период, который составлял 7 дней, для купирования приступов стенокардии разрешалось использовать сублингвально таблетки нитроглицерина, частота приема которых подсчитывалась. Длительность курса лечения составила 30 дней. В качестве сопутствующей терапии больные основной и контрольной групп получали нитросорбид, атровент в ингаляциях, фитотерапию, аспирин.

Функцию внешнего дыхания исследовали методом спирографии на аппарате «Спирограф СП 01К» до лечения и спустя 30 дней после начала терапии.

Исследование проводилось в первой половине дня натощак или не ранее чем через 1-1,5 часа после приема пищи, в положении сидя. Изучали следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ ФЖЕЛ), максимальная свободная вентиляция легких (МСВ), максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ (МОС 25% — проходимость по крупным бронхам), МОС 50% (проходимость по средним бронхам), МОС 75% (проходимость по мелким бронхам).

Поскольку показатели легочной вентиляции не имеют строгих констант (большинство из них не только определяются патологией легких и бронхов, но и в значительной степени зависят от конституции, роста, массы тела, пола, возраста обследуемого), полученные данные оцениваются по сравнению с, так называемыми, должными величинами, учитывающими все эти данные и являющимися нормой для исследования.

Параллельно с определением показателей функции внешнего дыхания после 30-дневной курсовой терапии небивололом его антиишемическую активность и индивидуальную переносимость оценивали по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности — изменению суточной частоты ангинозных приступов и их тяжести, суточной потребности в нитроглицерине, толерантности к физической нагрузке. Клинические проявления стенокардии пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения. Особое внимание уделялось оценке особенностей и времени возникновения побочных явлений.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась велоэргометрически стандартным методом непрерывной ступенеобразной нагрузки с анализом динамики прироста работоспособности тестируемых до и после 30-дневной терапии.

У всех больных было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета компьютерных программ BIostat с использованием стандартных методов вариационной статистики и вычислением парного критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При клинической оценке переносимости и безопасности применения небиволола в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней ни в одном случае не было отмечено усиления кашля, усиления отделения мокроты, усиления одышки.

Исходно у пациентов и основной, и контрольной групп имелись нарушения трахеобронхиальной про-

ходимости. Однако существенных различий между показателями ФВД у больных основной и контрольной групп до начала лечения не наблюдалось (табл. 1). Спустя 30 дней после лечения получены следующие результаты.

У больных основной группы на фоне лечения небивололом отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ с $2,95 \pm 0,5$ до $3,23 \pm 0,48$ л ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило увеличение с $72 \pm 10,1\%$ до $82,7 \pm 8,1\%$ ($p < 0,05$). Индекс Тиффно увеличился с $60,5 \pm 2,5$ до $65,6 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$). Проходимость по крупным, средним и мелким бронхам достоверно не изменилась (табл. 1).

У больных контрольной группы, принимавших плацебо, отмечено увеличение ЖЕЛ с $2,85 \pm 0,3$ до $3,08 \pm 0,34$ л. ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило увеличение с $69 \pm 8,2$ до $77,1 \pm 9,1\%$ ($p < 0,05$). Проходимость по крупным бронхам (МОС 25%) достоверно увеличилась с $2,8 \pm 1,9$ до $2,95 \pm 1,6$ л/с ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило увеличение с $40,1 \pm 2,1$ до $45,6 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). Проходимость по средним и мелким бронхам достоверно не изменилась. Индекс Тиффно увеличился с $61,6 \pm 1,6$ до $68,2 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Антиангинальный эффект у больных основной группы при внутреннем приеме небиволола проявился снижением частоты приступов стенокардии с $20,7 \pm 2,7$ до $7,2 \pm 1,1$ в неделю ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило снижение на $64,5 \pm 5,2\%$ ($p < 0,05$). Недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась с $19,6 \pm 3,2$ до $5,8 \pm 0,9$ таблетки ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило снижение на $70,5 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$). У больных контрольной группы на фоне приема плацебо снижение частоты при-

ступов отмечено с $20,5 \pm 2,8$ до $14,2 \pm 1,5$ в неделю ($p < 0,05$), что в процентном соотношении составило снижение на $30,5 \pm 4,6\%$ ($p < 0,05$). Недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась с $19,3 \pm 2,7$ до $15,2 \pm 0,5$ таблетки в неделю ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило достоверное снижение на $21,4 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Улучшению клинического состояния больных основной группы соответствовал прирост толерантности к физической нагрузке с $72,5 \pm 3,1$ до $105,1 \pm 6,1$ Вт ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило увеличение на $45,3 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$). У больных контрольной группы толерантность к физической нагрузке увеличилась с $70,3 \pm 2,1$ до $89,1 \pm 3,4$ Вт ($p < 0,01$), что в процентном соотношении составило увеличение на $26,5 \pm 2,6\%$ ($p < 0,01$) (табл. 2).

Исходное нарушение бронхиальной проходимости у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом может происходить не только за счет нарушения вентилиционной функции и патологических процессов в легких (угнетения функции альвеолярных макрофагов, разрушения легочного сурфактанта, замедления транспорта слизи, усиления выброса лизосомальных ферментов), и не только за счет повреждения эластического каркаса легких со снижением и утратой ими эластических свойств [5]. Нарушение бронхиальной проходимости может происходить также за счет снижения сократительной функции левого желудочка, следствием чего является развитие респираторной и тканевой гипоксии, при которой происходит нарушение общей легочной перфузии, альвеолярной гиповентиляции, вентилиционно-перфузионных отношений, избыточное шунтирование венозной крови в

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания в процессе терапии в течение 30 дней ($M \pm m$)

Показатели ФВД (в % от должных величин)	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=19)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ЖЕЛ	$72,0 \pm 10,1$	$82,7 \pm 8,1$	$69,0 \pm 8,2$	$77,1 \pm 9,1$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
ФЖЕЛ	$51,3 \pm 5,6$	$52,5 \pm 4,7$	$51,6 \pm 4,5$	$51,4 \pm 3,1$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ)	$60,5 \pm 2,5$	$65,6 \pm 2,2$	$61,6 \pm 1,6$	$68,2 \pm 0,9$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
МОС 25%	$39,1 \pm 3,5$	$38,2 \pm 2,8$	$40,1 \pm 2,1$	$45,6 \pm 1,5$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$
МОС 50%	$48,2 \pm 3,7$	$47,1 \pm 2,7$	$49,1 \pm 1,1$	$48,9 \pm 1,5$	$p1 < 0,05$ $p2$
<0,05<None>					
МОС 75%	$60,5 \pm 5,7$	$61,3 \pm 3,2$	$60,8 \pm 3,3$	$61,1 \pm 1,8$	$p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$

Примечания: p1 - достоверность различий между показателями ФВД до и после лечения у больных основной группы; p2 - достоверность различий между показателями ФВД до и после лечения у больных контрольной группы; ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с; МОС 25% - максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ЖЕЛ, т.е. проходимость по крупным бронхам; МОС 50% - проходимость по средним бронхам, МОС 75% - проходимость по мелким бронхам.

Таблица 2

Динамика клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=19)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Частота приступов стенокардии в неделю	20,7±2,7	7,2±1,1	20,5±2,8	14,2±1,5	p1< 0,05 p2< 0,05
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	19,6±3,2	5,8±0,9	19,3±2,7	15,2±0,5	p1<0,01 p2<0,01
Толерантность к физической нагрузке, Вт.	72,5±3,1	105,1±6,1	70,3±2,1	89,1±3,4	p1< 0,01 p2<0,01

Примечание: p1 - достоверность различий между клиническими показателями до и после лечения у больных основной группы; p2 - достоверность различий между клиническими показателями до и после лечения у больных контрольной группы.

легких и затруднение диффузии кислорода через альвеолокапиллярную мембрану [5].

На фоне терапии небивололом у больных основной группы отмечено достоверное увеличение ЖЕЛ с $2,95 \pm 0,5$ до $3,23 \pm 0,48$ л ($p < 0,05$). Тенденция к увеличению ЖЕЛ может быть обусловлена улучшением сократительной функции левого желудочка. Увеличение индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) у больных основной группы от $60,5 \pm 2,5$ до $65,6 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$), а также и у больных контрольной группы с $61,6 \pm 1,6$ до $68,2 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) обусловлено улучшением трахеобронхиальной проходимости на фоне проводимой сопутствующей патогенетически обоснованной терапии в виде аэрозольных ингаляций М-холинолитика атровента (ипратропиум бромид). Остальные показатели ФВД практически не изменились (табл.1).

Особо следует отметить, что на фоне терапии небивололом у больных не наблюдалось ухудшения бронхиальной проходимости.

Аналогичные данные были получены другими авторами: применение небиволола в дозе 5 мг/сут (монотерапия) или в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом I стадии не вызывали отрицательного влияния на бронхиальную проходимость и течение бронхита [7]. Имеются также данные, полученные при оценке эффективности и безопасности применения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения, при анализе которых установлено, что небиволол в дозе 5-10 мг/сут не оказывал достоверного влияния на бронхиальную проходимость даже у больных с изначально сниженными показателями ФВД, умеренными признаками обструкции бронхов [1, 2, 3]. При сравнении действия небиволола и других β -адреноблокаторов на бронхиальную проходимость, улучшенную ингаляциями сальбутамола (β_2 -агонист), оказалось, что небиволол (5мг) лишь незначительно ухудшал проходимость бронхов (что вполне сравнимо с действием плацебо), тогда как атенолол и пропранолол (100 мг) уменьшали ее вдвое [13].

Следует учитывать, что негативное влияние β -адреноблокаторов на бронхиальную проходимость обратно пропорционально степени кардиоселективности, при этом степень кардиоселективности у разных препаратов не одинакова. Индекс кардиоселективности, характеризующий соотношение блокады β_1/β_2 -рецепторов, для пропранолола составляет 1,9, для атенолола — 15,0, для метопролола — 25,0, бисопролола — 26,0. Важным является и то, что при повышении дозы препаратов избирательность их воздействия на β -рецепторы ослабевает. Для атенолола и метопролола такой границей является доза выше 100 мг/сут, для бисопролола — выше 20 мг/сут. В связи с этим, определенными преимуществами обладают препараты, имеющие высокую клиническую активность в низких дозах [5]. Небиволол, являющийся перспективным представителем третьего поколения β -блокаторов, имеет самую высокую селективность воздействия на β_1 -адренергические рецепторы (индекс кардиоселективности небиволола — 288), что обуславливает незначительность его влияния на бронхиальную проходимость у человека [13].

Также следует учитывать, что нарушение бронхиальной проходимости у больных хроническим обструктивным бронхитом условно делится на два компонента: обратимый и необратимый. Обратимый компонент складывается из спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой бронхов и гиперсекреции слизи, возникающих под влиянием большого спектра провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, свободные радикалы, фактор некроза опухоли и др.) В процессе прогрессирования заболевания обратимый компонент постепенно утрачивается. Необратимый компонент бронхиальной обструкции определяется эмфиземой и перибронхиальным фиброзом. Эмфизема формируется, в основном, в результате истощения (инактивация вследствие оксидативного стресса) местных ингибиторов протеаз и под влиянием нейтрофильных протеаз, разрушающих эластическую строму альвеол. Вследствие этого, из-за нарушения эластических свойств легких, изменяется меха-

Таблица 3

Сравнительная эффективность антиангинальной терапии в зависимости от группы лечения

Показатель	Изменения показателей в процессе лечения (в %)		p
	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n =19)	
Частота приступов стенокардии в неделю	-64,5 $\pm$ 5,2	-30,5 $\pm$ 4,6	p<0,01
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	-70,5 $\pm$ 3,6	-21,4 $\pm$ 5,6	p< 0,01
Толерантность к физической нагрузке	45,3 $\pm$ 3,2	26,5 $\pm$ 2,6	p< 0,01

Примечание: p- достоверность различий между основной и контрольной группами в процессе лечения.

ника дыхания и формируется экспираторный коллапс, который является основной причиной необратимой бронхиальной обструкции [6]. Таким образом, бронхоспазм не является характерным признаком хронического обструктивного бронхита. Причинами ухудшения бронхиальной проходимости могут быть обострение инфекционного процесса в респираторной системе, обычное заражение высоковирулентной флорой воздушно-капельным путем, утомление дыхательной мускулатуры, неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений [6]. Следует отметить, что β -адреноблокаторы не всегда обязательно провоцируют ухудшение бронхиальной проходимости у данной категории больных [5].

Важным звеном патогенеза хронического обструктивного бронхита является оксидативный стресс (выделение большого количества свободных радикалов), оказывающий разностороннее повреждающее действие практически на все легочные структуры, и выраженность его регулируется состоятельностью антиоксидантных систем. В последнее десятилетие интенсивно исследуется роль NO в патогенезе болезней легких, его влияние на респираторную систему. NO обладает прямым бронходилатирующим действием, нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина, усиливает функцию реснитчатого аппарата и способствует стерилизации респираторного тракта [6]. Особо следует отметить уникальность небиволола, вазодилатирующие свойства которого обусловлены тем, что при его действии происходит высвобождение эндотелий-релаксирующего фактора (EDRF) в артериях. EDRF идентичен оксиду азота (NO), образующемуся из L-аргинина с помощью NO-синтетазы. Точный механизм влияния небиволола на высвобождение NO неизвестен, но он не связан с влиянием на β 1-адренорецепторы. Имеются данные о том, что небиволол обладает антиоксидантными свойствами и приводит к стабилизации NO.

Антиангинальный эффект небиволола у больных основной группы проявился достоверным снижением частоты и тяжести приступов стенокардии в большей степени, чем в контрольной группе. Так, частота приступов стенокардии у больных основной группы снизилась на 64,5 $\pm$ 5,2%, а у больных контрольной группы, получавших плацебо, — на 30,5 $\pm$ 4,6%. Не-

дельная потребность в нитроглицерине у больных основной группы достоверно уменьшилась на 70,5 $\pm$ 3,6% против 21,4 $\pm$ 5,6% у больных контрольной группы (табл. 3). Полученные данные подтвердили наличие у небиволола достоверного антиангинального и антиишемического эффекта, зарегистрированного в ряде исследований и сравнимого с подобными эффектами атенолола и метопролола [9, 10, 11]. В этих исследованиях отчетливо показаны уменьшение эпизодов ишемии, увеличение времени до начала приступа при проведении нагрузочной пробы, а также времени до появления депрессии сегмента ST. Эффективность небиволола связывают с высокой β 1-адреноблокирующей активностью, что обуславливает снижение потребления кислорода миокардом, а также ЧСС и АД (особенно систолического). В то же время, в отличие от многих β -адреноблокаторов, небиволол улучшает функцию левого желудочка, что было показано в ряде исследований [9, 10, 11]. Так, в эксперименте у здоровых добровольцев, после 2-недельного применения плацебо, 10 мг бисопролола, 400 мг целипролола, 25 мг карведилола длительность изгнания крови из левого желудочка не изменялась, в то время как назначение 5 мг небиволола отчетливо уменьшало время изгнания [14]. В другом исследовании (двойном слепом) сравнивалось действие небиволола и атенолола на функцию левого желудочка у больных ИБС. В результате было показано, что, хотя оба препарата уменьшают ЧСС, небиволол при внутривенном введении в дозе 2,5 мг (в противоположность атенололу в дозе 15 мг, также вводимому внутривенно) увеличивает ударный и минутный выброс, фракцию изгнания, улучшает диастолическую функцию (увеличивает пиковую скорость наполнения)[15].

Таким образом, в нашем исследовании ни у 1 из 20 больных, принимавших небиволол в дозе 5 мг/сут в течение 30 дней, не возникло ортостатических реакций, артериальной гипотензии, брадикардии, которые потребовали бы отмены препарата. В результате все 20 больных завершили исследование. Небиволол продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность применения в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом легкой и средней степени тяжести.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия кардиоселективным в-адреноблокатором небивололом не ухудшает функцию внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом.

Литература

1. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертензией// Кардиология.-2000.-№5.- С.24-26.
2. Маколкин В.И. Небиволол — представитель нового поколения β -адреноблокаторов// Кардиология.- 2000.- №12.- С.69-71.
3. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности применения β -адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения// Кардиология .-2002.- №2.- С.24-27.
4. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А. и др. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких// Терапевтический архив.- 1999.- № 9.- С.52-56.
5. Терещенко С. Н., Демидова И. В., Левчук Н. Н. Расстройства функции внешнего дыхания у больных с хронической сердечной недостаточностью и влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла// Кардиология.- 1999.- №12.- С.10-13.
6. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких.- М; Санкт-Петербург, 1998.- С.42-46, 84-86.
7. Якушин С.С., Окорочков В.Г, Лиферов Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с

2. Включение небиволола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом значительно повышает эффект лечения стенокардии, не ухудшая при этом функцию внешнего дыхания.

- артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом// Кардиология.- 2002.- №11.- С.36-39.
8. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease// Cardiovasc. Drugs. Ther. -1997. - 71. - 219-225.
9. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of nebivolol in stable angina of effort// Drug. Invest. - 1991. - 3.- Suppl 1.- 86-89.
10. Ruf G. et al. Determination of the antiischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol// Int. J. Cardiol. - 1994.- 43.- 279-285.
11. Ulvenstam G. A singl blind dose-ranging study of the effect of nebivolol in patients with angina pectoris// Drug.Invest. - 1991. - 3.- Suppl 1.- 199-200.
12. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effects of nebivolol// JRF Clinical Research Report on R67555. - January 1995.
13. Gould S. E. et al. Effect of Nebivolol on lung function in normal subjects a comparison with atenolol and propranolol// JRF Clin. Res. Rep. - 1989. - 67-555.
14. De Cree J. et al. Comparison of the subacute haemodynamic effect of Nebivolol// JRF Clin. Res. Report on R67555 No - 40. - March 1989.
15. Stoleru L. et al. Administration of Nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function// J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1993.- 22.- 253-258.

Abstract

The influence of cardioselective β 1-blocker Nebivolol on external respiration function in patients with ischemic heart disease accompanied by chronic obstructive bronchitis was studied. 39 patients randomized on 2 groups were examined. The basic group (n=20) took nebivolol in daily dose 5 mg, the control group (n=19) took placebo. The duration of therapy was 30 days. External respiration function was investigated by spiographic method on "Spirograph SP 01 K" before and after the treatment. The following indicator were observed: lung vital capacity (LVC), forced LVC (FLVC), forced expiratory volume (FEV1), Tiffno index (FEV1/FLVC), maximal free pulmonary breathing capacity (FPBC), peak expiratory flow rate (PEFR) 25% LVC (PFR 25% — patency of large bronchus), PFR 50% (patency of mean bronchus) PFR 75% (patency of small bronchus). Initially all patients had trachea-bronchial permeability abnormalities. There was evident antianginal action in time of nebivolol therapy. Impairment of external respiration function rates was not been observed.

Keywords: ischemic heart disease, chronic obstructive bronchitis, external respiration function, nebivolol

Поступила 24/09-2003

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА В КУПИРОВАНИИ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Боровков Н.Н., Мазалов К.В., Советская Е. В., Востокова А.А., Малышева Е.Б. Королева Т.В., Вилкова О.Е.
Нижегородская медецидинская академия; городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород

Резюме

С целью изучения эффективности и безопасности пропафенона (Пропанорма) проведено открытое проспективное нерандомизированное исследование у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. В исследование был включен 31 пациент — 16 мужчин (51,6%) и 15 женщин (48,4%). Средний возраст — $58,1 \pm 8$ лет. Пароксизмальная форма ФП наблюдалась у 29 человек (93,5%), персистирующая — у 2 человек (6,5%). Причиной аритмии у 21 чел (67,7%) была ИБС, у 12 чел (38,7%) — артериальная гипертензия; ревматические пороки сердца были у 2 пациентов (6,4%) и идиопатическая ФП — у 1 пациента (3,2%). Препарат для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий применялся в однократной нагрузочной дозе 600 мг внутрь. Пропанорм восстановил ритм у 74,2% больных. Нарушение внутрижелудочковой проводимости по ЭКГ отмечалось у 7 человек (22,5%) в срок от 2 до 16,5 часов (в среднем — 5,1ч), атриовентрикулярная блокада 1 степени — у 2 человек (6,45%), aberrантные желудочковые комплексы — у 2 человек (6,45%), миграция водителя ритма, синусовая брадикардия — у 1 человека (3,2%). Эти изменения ликвидировались самостоятельно, не потребовали специальных вмешательств. Экстракардинальные побочные эффекты при однократном приеме Пропанорма не отмечались. Пропафенон является высокоэффективным антиаритмическим препаратом для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Применение его возможно в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: пароксизмальная фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, пропафенон.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма. Частота возникновения ФП в популяции достигает 0,3%, увеличиваясь с возрастом при наличии органических заболеваний сердца и сосудов [1, 5].

Восстановление синусового ритма в первые 24-48 часов достоверно уменьшает риск тромбоэмболических осложнений. С другой стороны, длительное течение пароксизма ускоряет сроки электрофизиологического и структурного ремоделирования предсердий.

Фармакологическая кардиоверсия ФП в синусовый ритм проводится на стационарном и амбулаторном этапах медицинским персоналом, а амбулаторно нередко самостоятельно больными. В связи с последним, «идеальный» антиаритмический препарат (ААП) должен иметь пероральную форму, не оказывать отрицательного влияния на состояние гемодинамики, обладать высокой эффективностью, минимальным проаритмогенным действием, возможностью сочетания с другими медикаментами. Наиболее часто используемый в повседневной практике прокаинамид (новокаинамид) обладает умеренной эффективностью, не превышающей 20-64% [8, 10, 9, 12], вызывает выраженную гипотензию (особенно при внутривенном введении), обладает проаритмогенными эффектами. Дизопирамид (ритмилен) имеет такие грозные осложнения, как пароксизм двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), гипотензии, трепетания предсердий 1:1. Антиаритмические пре-

параты III класса менее эффективны для кардиоверсии в сроки до 48 часов, чем ААП I класса. Многие имеют лишь внутривенную форму. Эффективность внутривенного введения амиодарона с целью купирования пароксизмов ФП, по мнению ряда авторов, достоверно не отличается от плацебо [7, 11, 4].

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности пропафенона (пропанорма, фирмы «ПРО.МЕД.ЦС Прага, а.о.», Чехия) для купирования ФП при однократном приеме нагрузочной дозы 600мг внутрь.

Пропафенон — антиаритмический препарат IC класса, оказывающий блокирующее действие на натриевые каналы в сердечной мышце и в волокнах Пуркинье.

Материал и методы

С целью изучения эффективности и безопасности пропафенона, нами было проведено открытое проспективное исследование больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. В него был включен 31 пациент, в том числе, 16 мужчин (51,6%) и 15 женщин (48,4%). Средний возраст составил $58,1 \pm 8$ лет. Пароксизмальная форма ФП наблюдалась у 29 человек (93,5%), персистирующая — у 2 человек (6,5%). Причиной аритмии у 21 чел. (67,7%) была ИБС, в том числе, у 5 человек (16,7%) — инфаркт миокарда в анамнезе; у 12 чел. (38,7%) — артериальная гипертензия; ревматические пороки сердца были у 2 пациентов (6,4%) и идиопатическая ФП — у 1 больного (3,2%). Давность существования

Таблица 1
Эффективность пропafenона у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии

Время восстановления синусового ритма от начала терапии	Количество больных с восстановленным синусовым ритмом	
	Абсолютное количество	%
1 час	2	6,5
3 часа	11	35,5
6 часов	22	70,9
9 часов	23	74,2

аритмии, в среднем, составила 4,6 года, колеблясь от 0,5 до 23 лет. Длительность пароксизма, в среднем, равнялась 12,3 часа (в исследование включались пациенты с длительностью пароксизма более 6 часов). Частота пароксизмов расценивалась как редкая — у 14 больных (реже одного приступа в 3 месяца — в среднем, 2,6 приступа в год), частая — у 13 (в среднем 3,1 приступа в месяц). Ранее пароксизмы, судя по анамнезу, купировались самостоятельно у 10, с применением ААП — у 17 человек, 17 человек осуществляли с целью профилактики пароксизмов ФП профилактический прием ААП, при этом, регулярно — 8 человек, нерегулярно — 9 человек. Не лечились до момента данной госпитализации 14 больных. Из лечившихся принимали бета-блокаторы 13 человек, ААП III класса — 4 человека.

В период пароксизма всем больным исходно снималась ЭКГ, повторный контроль ЭКГ проводился через 30 мин, 1 час, 3 часа, 6 часов, 9 часов. По данным ЭКГ, гипертрофия левого желудочка зарегистрирована у 12 больных (52,1%), признаки рубцовых изменений миокарда — у 5 (21,7%). Всем больным проведено ЭхоКГ исследование на аппарате SIM 5000 plus. Размеры левого предсердия менее 45 мм ($40,55 \pm 3,28$ мм) выявлены у 74,2% пациентов, 45-50 мм ($46 \pm 1,77$ мм) — у 25,8% пациентов. Фракцию выброса (ФВ) более 50% имело 90% больных, 40-50% — 10% больных. В среднем, ФВ составила $58,4 \pm 7\%$. Все результаты статистически обработаны с использованием программы "Statistica for Windows". Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Пропafenон (Пропанорм) продемонстрировал достаточно высокую эффективность в восстановлении синусового ритма у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии в дозе 600 мг per os. При этом, синусовый ритм был восстановлен у 74,2% больных. Данные о сроках его восстановления приве-

дены в табл. 1.

По нашим данным, среднее время восстановления синусового ритма после приема пропанорма составило 6,36 часа. Не удалось восстановить синусовый ритм у 8 человек (25,8%). Специальный анализ показал, что это были пациенты с продолжительностью пароксизма более 24 часов. Кроме того, у этих больных размеры левого предсердия были достоверно больше и составили 45,5 мм против 41,3 мм ($p < 0,05$). Из 3 больных с трепетанием предсердий синусовый ритм удалось восстановить у 1.

Электрофизиологические эффекты пропafenона отразились на ЭКГ следующим образом:

- 1) нарушение внутрижелудочковой проводимости было зарегистрировано у 7 человек (22,5%) в срок от 2 до 16,5 часов (в среднем — 5,1ч);
- 2) атриовентрикулярная блокада 1 степени имела место у 2 человек (6,45%);
- 3) аберрантные желудочковые комплексы выявлены у 2 человек (6,45%);
- 4) миграция водителя ритма, синусовая брадикардия — у 1 человека (3,2%).

Экстракардиальные побочные эффекты при однократном приеме 600 мг пропafenона не отмечались ни у одного больного. Субъективная переносимость препарата была хорошей. Ни в одном случае не была отмечена гипотония. Синусовая брадикардия была у одного человека с частотой сердечных сокращений до 56 в минуту.

Обсуждение

Восстановление синусового ритма при его пароксизмальных нарушениях является ответственной и важной задачей клинициста. Одной из обязанностей врача при этом является обучение больных самоконтролю, в том числе, на амбулаторном этапе. В рекомендации того или иного ААП для купирования пароксизма ФП больным врач должен быть уверен в его безопасности и эффективности, возможности сочетания с другими препаратами,

В опубликованных в сентябре 2001 г. совместных рекомендациях АСС/АНА/ESC по диагностике и лечению ФП, пропafenон отнесен экспертами к уровню А для медикаментозной кардиоверсии пароксизмальной ФП. Эти рекомендации были основаны на доказательствах и/или общепринятом согласованном мнении экспертов, что данная процедура или способ лечения является полезным или эффективным. Уровень доказательности эффективности лечения А (наивысший), получается, как правило, на основании результатов большого числа рандомизированных клинических исследований. Пропafenон, как наиболее эффективный ААП IC класса, по нашим данным, не вызывает побочных

гемодинамических эффектов у больных с сохраненной функцией левого желудочка. Артериальное давление и частота сердечных сокращений не изменяются при приеме терапевтических доз [14,2]. В целом, исходя из представленных результатов, пропafenон (Пропа-норм) обладает высокой эффективностью, что подтверждается данными других авторов, частота восстановления синусового ритма достигает 60-75% [3,6,13]. Препарат не показал жизненно опасных проаритмических эффектов. Возможны комбинации с другими ААП (бета-адреноблокаторами, амиодароном).

Выводы

Пропafenон (Пропа-норм) в период первых суток пароксизмальной фибрилляции предсердий эффективен

Литература

1. Олейников В.Э. Совершенствование диагностики и медикаментозной терапии пароксизмальной мерцательной аритмии, наджелудочковой тахикардии, экстрасистолии. Автореферат Диссерт. докт.мед.наук — Пенза.-1995.-32с.
2. Baekr BJ, Dinh H, Krosky D, et al. Effect of propafenone on left ventricular ejection fraction//Am. J. Cardiol. 54: 20D-22D, 1984
3. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset// Am. J. Cardiol. 64:335-8, 1989.
4. Bianconi L., Dinelli M., Pappalardo A, Comparison of intravenously-Administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study//Circulation, 1995, V.92, Suppl. 1:1-774.
5. Benajmim E., Levy D.,Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study// JAMA- 1994,-V. 171.-P.840-844.
6. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial//Ann. Intern. Med. 126:621-5, 1997.
7. Donovan K., Power B. et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation// Ann. J. Cardiol., 1995, V. 75, P. 693-697.
8. Fenster P.E., Comess K. A., Marsh R. et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion// Am. Heart J., 1983, V. 106, P. 501-504.
9. Fujiki A., Yoshida S., Nani M., et al. Efficacy of Class Ia antiarrhythmic drugs in converting atrial fibrillation unassociated with organic heart disease and their relation to atrial electrophysiologic characteristics//Am. J. Cardiol, 1994,V.74,P.282-283.
10. Halpern S.W., Ellrodt G.,Singh B.N., et al. Efficacy of intravenous procainamide infusion on converting atrial fibrillation to sinus rhythm//Br. Heart J.,1980,V.44, P. 589-595.
11. Hou Z., Chang M., Chen C., et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing of intravenous amiodarone//Eur. Heart. J.-1995. V. 16. P.521-528.
12. Madrid A., Moro C. et al. Comparison of flecainide and procainamide cardioversion of atrial fibrillation//Eur. Heart J.-1993. V. 14. P.1127-1131.
13. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Gannendia JL, Ortega-Carpio AA, et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm// Am. J. Cardiol. 86:, 1989.
14. Shen EN, Sungor RJ, Morady F, et al. Electrophysiologic at hemodynamic effects of intravenous propafenone in patients with recurrent ventricular tachycardia // J. Am. College Cardiol. 3: 1291-1297, 1984.

Abstract

In aim to study efficacy and safety of propafenone (Propanorm), open prospective non randomized study in-patients with paroxysmal form of auricular fibrillation (AF) was carried out. 31 patients — 16 men (51,6%) and 15 women (48,4%) with mean age 58,1±8 years were included in the study. The paroxysmal form AF was observed in 29 patients (93,5%), persistent form — in 2 patients (6,5%). The reason of arrhythmia in 21 patients (67,7%) was ischemic heart disease, in 12 patients (38,7%) — arterial hypertension, in 2 patients (6,4%) — rheumatic heart diseases, in 1 patient (3,2%) — idiopathic AF. The medication for rapid relief of symptoms of paroxysmal auricular fibrillation was administered in single stress dose 600 mg per os. Propanorm restored the rhythm in 74,2% patients. The disorder of intraventricular conduction on EKG became evident in 7 patients (22,5%) in time from 2 to 16.5 hours (on average 5,1 hour), atrioventricular heart block of I stage — in 2 patients (6,45%), aberrant ventricular complex — in 2 patients (6,45%), pacemaker migration and sinus bradycardia — in 1 patient (3,2%). This disorders eliminated independently without special intervention.

Extracardiac side effects during single intake were not observed. Propafenone appeared to be high-performed antiarrhythmic medication in rapid relief of symptoms of paroxysmal auricular fibrillation. Its application is possible in the outpatient setting.

Keywords: paroxysmal auricular fibrillation, antiarrhythmic medications, propafenone

Поступила 18/07-2003

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ ЭНАЛАПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Кутишенко Н.П.***, Марцевич С.Ю.*, Шальнова С.А.*, Деев А.Д.**, Якусевич В.В.**

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ*, Москва. Государственная медицинская академия**, Ярославль

Резюме

В работе изучена клиническая эквивалентность двух препаратов эналаприла (Ренитека® и Энама®) у больных артериальной гипертонией (АГ) в открытом, перекрестном рандомизированном исследовании. Обследовали 46 больных мягкой и умеренной АГ (средний возраст — $57,0 \pm 12,5$ лет). Все пациенты прошли курсы лечения Ренитеком® и Энамом® длительностью по 4 недели. Первоначальная доза эналаприла составляла 10 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 нед доза увеличивалась до 20 мг/сут. Эффект терапии оценивали по динамике АД в покое. Через четыре недели терапии Энам® и Ренитек® приводили к достоверному снижению показателей как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД). В конце курса лечения Энамом® САД снизилось на 16,8 мм рт.ст., а ДАД — на 8,2 мм рт.ст. (в обоих случаях $p < 0,001$). Под действием Ренитека® САД уменьшилось на 19,1 мм рт.ст., а ДАД — на 9,6 мм рт.ст. (в обоих случаях $p < 0,001$). Отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®, однако различия между препаратами не были статистически значимыми. На фоне приема обоих препаратов отмечалось незначительное недостоверное увеличение ЧСС. Анализ "доза-эффект" показал, что для достижения одинакового уровня снижения САД доза Энама® должна быть несколько выше, при этом стоимость аналогичного снижения АД при лечении Энамом® существенно меньше, чем при лечении Ренитеком®.

Препараты эналаприла Энам® и Ренитек® клинически вполне эквивалентны друг другу, при этом стоимость ежедневной терапии АГ при лечении Энамом® оказывается значительно дешевле.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эналаприл.

Эналаприл — наиболее часто используемый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1, 2]. Большая популярность этого препарата способствует тому, что он в настоящее время выпускается многочисленными фирмами в виде так называемых препаратов-дженериков. Таких препаратов в России на сегодняшний день зарегистрировано около 20 [3]. Вследствие этого практическому врачу достаточно трудно принять решение, каким из препаратов лечить больного, т.к. возникает вопрос, всегда ли эти препараты-дженерики по своей эффективности соответствуют оригинальному препарату эналаприла — Ренитеку® и являются ли они взаимозаменяемыми.

Для регистрации препарата-дженерика, как правило, требуется представление данных о его биоэквивалентности (практически-фармакокинетической эквивалентности) с оригинальным препаратом. Необходимо отметить, однако, что данные о биоэквивалентности обычно не публикуются и неизвестны практическим врачам. Кроме того, биоэквивалентность еще не гарантирует клиническую эквивалентность. Это объясняется тем, что исследования по биоэквивалентности проводятся на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от фармакокинетики у больных и пожилых пациентов. Кроме того, далеко не всегда наблюдается полная зависимость между

концентрацией препарата в крови и его клиническим эффектом [4].

Сравнительные исследования по изучению клинической эквивалентности препаратов-дженериков и оригинального ("брендового") препарата проводятся очень редко, между тем, очевидно, что такие исследования крайне важны для практического здравоохранения, прежде всего потому, что стоимость препаратов-дженериков обычно в несколько раз меньше стоимости оригинального препарата.

Цель нашего исследования состояла в изучении клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла: препарата Энам (эналаприл, производства компании Dr.Reddy's) и Ренитек® (эналаприл, производства компании Merck Sharp & Dohme Idea, Inc.) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал методы

В исследовании приняли участие 16 мужчин и 30 женщин в возрасте от 28 до 78 лет с мягкой и умеренной АГ (систолическое артериальное давление (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) 90-109 мм рт.ст.). Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 35 лет и составила, в среднем, около $10,1 \pm 9,6$ лет. В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или нарушением

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных (до лечения).
Результаты рандомизации ($M \pm m$)

	Первый препарат Энам® (n = 23)	Первый препарат Ренитек® (n = 23)	p
Возраст (лет)	55,5 ± 2,6	58,6 ± 2,6	0,4
Давность АГ (лет)	8,9 ± 2,0	10,7 ± 2,0	0,5
ИМТ (кг/м²)	29,1 ± 1,2	28,8 ± 1,2	0,9
САД (мм рт.ст.)	154,2 ± 2,4	156,9 ± 2,4	0,4
ДАД (мм рт.ст.)	95,5 ± 2,0	94,0 ± 2,0	0,6
ЧСС (в мин)	72,3 ± 2,1	74,9 ± 2,1	0,4

Условные обозначения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

мозгового кровообращения, сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Исследование проводилось открытым, рандомизированным перекрестным методом. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ, и каждый участник давал письменное информированное согласие.

Каждый пациент прошел два курса терапии эналаприлом: препаратом Энам и препаратом Ренитек®. Последовательность назначения курсов определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 14 дней, в течение которого пациенты не принимали никаких антигипертензивных препаратов. Лечение каждым препаратом продолжалось четыре недели. Препараты назначались 2 раза в день (утром и вечером). Начальная доза эналаприла составляла 10 мг/сут (5 мг х 2 р/день). Контроль артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводился до назначения антигипертензивной терапии, а также через две и четыре недели терапии (утром до приема очередной дозы препарата). При недостаточном гипотензивном эффекте через две недели дозу эналаприла увеличивали до 20 мг/сут (10 мг х 2 р/день). Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Оценка гипотензивного эффекта препаратов проводилась по результатам измерения АД (изменение от базового уровня по окончании 4-х недельного курса терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст. или отмечалось снижение ДАД на 10 мм рт.ст. и более и/или САД на 20 мм рт.ст. и более.

Данные обрабатывали с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали

как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Результаты

Обе группы пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность назначения курсов терапии Энамом® и Ренитеком®, были сопоставимы по основным клиническим показателям, существенных отличий между этими группами выявлено не было. Общая характеристика пациентов до начала исследования представлена в табл. 1.

Через четыре недели терапии оба препарата — Энам® и Ренитек® — приводили к достоверному снижению АД. На рис. 1 представлены основные данные об изменении САД и ДАД в целом по группе через четыре недели лечения каждым из препаратов по сравнению с исходными данными. Отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®, однако различия между препаратами не были статистически значимыми.

На фоне приема обоих препаратов регистрировалось незначительное увеличение ЧСС, при этом статистически значимых отличий по данному показателю между Энамом® и Ренитеком® также установлено не было (рис. 2).

Данные индивидуального анализа подтверждают имеющуюся тенденцию к более выраженному эффекту Ренитека® по сравнению с Энамом®. В нашем исследовании Энам® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 70,8% больных, 29,2% пациентов принимали Энам® в дозе 20 мг/сут. Ренитек® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 79,1% пациентов, в соответствии с протоколом увеличение дозы Ренитека® до 20 мг/сут потребовалось у 20,9% пациентов. В целом, средняя доза Энама® во время исследования составила 15,9 мг/сут ± 0,8 мг, Ренитека® — 14,0 мг/сут ±

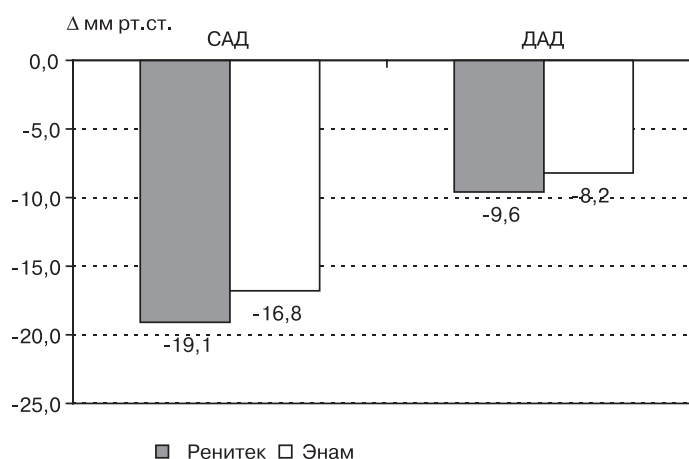


Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД через четыре недели терапии.

Таблица 2

Результаты исследований с эналаприлом (по данным литературы)

Исследование	Длительность лечения	Количество больных	Доза эналаприла (мг)	Δ ДАД мм рт.ст.
Smith D.H.G.et al. Telmisaran vs Enalapril	12 нед.	72	20	7,2
Holwerda N.J.et al. Valsartan vs pl and Enalapril	8 нед.	69	20	9,4
Neaton J.D. at al. Treatment of mild hypertension study	4,4 года	135	5	9,7
ЭНАМ®	4 нед.	41	10-20	8,2
РЕНИТЕК®	4 нед.	43	10-20	9,6

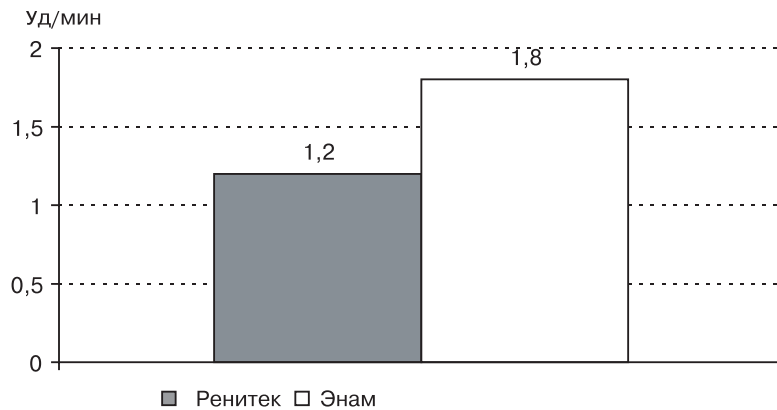


Рис. 2. Прирост ЧСС на фоне приема Энама® и Ренитека®

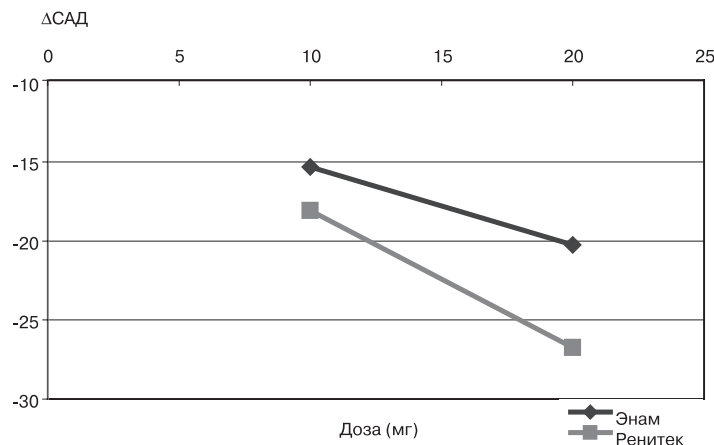


Рис. 3. Снижение САД в зависимости от препарата и его дозы

0,8 мг, различия между препаратами были недостоверными ($p=0,09$).

Достижение целевого уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст.) было зарегистрировано у 21 пациента — на фоне лечения Энамом® и у 25 пациентов — на фоне лечения Ренитеком®, различия между препаратами были недостоверными. При оценке гипотензивного эффекта препаратов по их влиянию на снижение САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст. оказалось, что Энам® по данным критериям был эффективен у 22 пациентов, а Ренитек® — у 31-го пациента. Различия между препаратами при выборе данного критерия эффективности антигипертензивной терапии носили достоверный характер ($p < 0,01$).

Во время исследования у 12 пациентов были заре-

гистрированы неблагоприятные побочные явления, при этом у 2-х пациентов одинаковые побочные явления регистрировались как во время приема Энама®, так и во время приема Ренитека®. Во всех случаях побочные явления не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены изучаемых препаратов. Назначение сопутствующей терапии для лечения побочных явлений потребовалось только в 3-х случаях.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании значительное внимание было уделено его методической строгости. Данное исследование было проведено перекрестным рандомизированным методом с проверкой качества рандомизации. Данный анализ показал, что обе группы больных, отличавшихся по последовательности назначения препарата, ничем не различались между собой по исходным показателям. В данном случае проведение сравнения эффективности изучаемых препаратов представлялось вполне корректным.

Наши данные свидетельствуют о сопоставимом антигипертензивном эффекте двух препаратов эналаприла: Энама® и Ренитека® у больных мягкой и умеренной АГ. Эти данные вполне согласуются с ре-

зультатами, полученными при проведении других исследований, в которых в качестве одного из изучаемых препаратов выступал эналаприл (табл 2). Так, по данным литературы, лечение эналаприлом приводило к снижению ДАД на 7,2-9,7 мм рт.ст. [5, 6, 7]. В нашем исследовании ДАД снизилось на 8,2 мм рт.ст. на фоне терапии Энамом® и на 9,6 мм рт.ст. — при лечении Ренитеком®. Кроме того, не было отмечено значительных различий между препаратами и в частоте развития побочных эффектов.

Однако, проведенный на основании полученных нами данных анализ "доза-эффект" позволил выявить определенные отличия между изучаемыми препаратами. Оказалось, что для достижения примерно одинакового снижения АД необходимо, чтобы суточная

Таблица 3
Сравнительная стоимость лечения
препаратами эналаприла

	Энам®	Ренитек®	% леченных больных
Доза эналаприла (мг)	10	10	63%
Доза эналаприла (мг)	20	20	37%
~ стоимость 1 дня лечения (руб/день)	6,40	9,47	
~ стоимость лечения в течение года (руб/год)	2373,9	3518,1	
~Δ (руб/год)	1144,2		

доза Энама® была примерно в 1,5 раза выше, чем эффективная суточная доза Ренитека® (рис. 3). Это позволило провести приблизительную сравнительную фармакоэкономическую оценку эффективности изучаемых препаратов. Принимая во внимание стоимость обоих препаратов на фармацевтическом рынке, оказалось, что стоимость лечения АГ Ренитеком® составляет около 3518 руб/год, а лечение эквивалентной по эффективности дозой Энама® — около 2714 руб/год., следовательно, лечение АГ Энамом® является экономически более выгодным, чем лечение Ренитеком® (табл.3).

Необходимо отметить, что данное исследование о сравнительной эффективности двух препаратов эналаприла было довольно небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения составлял всего четыре недели лечения каждым из препа-

ратов. Очевидно, что при таких условиях невозможно дать окончательный ответ о том, как будут соотноситься эффекты обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения. Ответ на этот вопрос смогут дать только результаты, полученные при проведении более длительных сравнительных испытаний обоих препаратов.

Тем не менее, хорошо известно, что применение более дешевых препаратов для лечения АГ может способствовать улучшению регулярности и длительности лечения АГ, а это, в свою очередь, повышать эффективность профилактических мероприятий по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Поэтому выбор оптимального, с точки зрения не только клинической, но и фармакоэкономической эффективности, гипотензивного препарата становится одной из важнейших медицинских и социальных задач. Необходимо отметить, что такая тенденция, когда оригинальный препарат заменяется его дженериком, характерна не только для России. Так, в некоторых западных странах назначение дженериков эналаприла (по данным страховых компаний) составляет от 17 до 57% от общего объема его назначения.

Таким образом, Энам® по своим основным фармакодинамическим показателям близок эталонному препарату эналаприла — Ренитеку®, и его назначение вполне обосновано, когда проводится лечение эналаприлом, поскольку не идет в ущерб качеству проводимого лечения, а стоимость ежедневной терапии АГ оказывается намного дешевле.

Литература

- Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New York, 1999: p.275.
- Enalapril. A Review. Vol.31; № 3: p.198-248.
- Регистр лекарственных средств России.-2003. с 1438.
- Клинические испытания лекарств. К.: МОРИОН, 2002.- 352 с.
- Smith D.H., Neutel J.M., Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension// Advanc. therapy 1998; 5: 229-240.
- Holwerda N.J., Fogari R., Angeli F., et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril// J. Hypertens. 1996; 14: 1147-1151.
- Zannad F, Bernard-Fernier MF, de La Garoullaye A. Antihypertensive efficacy and tolerability of diltiazem and enalapril, alone or in combination// Presse Med. 1994; 23: p. 1335-1338.

Abstract

In a randomized open crossover study clinic equivalence of two drug forms of enalapril (Renitec® and Enam®) in patients with arterial hypertension (AH) was compared. 46 patients with mild to moderate AH (mean age $57,0 \pm 12,5$ years) have been studied. All underwent courses of treatment with Renitec® and Enam® 4 weeks each. Every drug's initial daily dose was 10 mg and increased to 20 mg daily in case of insufficient antihypertensive effect. The effect of treatment was evaluated by daily BP dynamics. After 4 weeks therapy Enam® and Renitec® resulted in reliable indices reduction both systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP). At the end of a course of treatment with Enam® SBP decreased to 16,8 mm Hg, DBP to 8,2 mm Hg (in both cases $p < 0,001$). Under the influence of Renitec® SBP decreased to 19,1 mm Hg, DBP to 9,6 mm Hg (in both cases the tendency to more marked effect of Renitec® was noted, but differences between two medications were not statistically significant. During the course of both medications insignificant inauthentic increase of HR was observed. The dose-effect analysis showed that for achieving the equal level of SBP reduction the dose of Enam® should be slightly higher, at the same time the cost of therapy with much as Renitec® BP reduction was less in treatment with Enam®, then with Renitec®. Two drug forms of enalapril Enam® and Renitec® are clinically equivalent, at the same time the daily therapy of AH in treatment with Enam® prove to be significantly inexpensive.

Keywords: arterial hypertension, cost of therapy, enalapril drug forms (Renitec® and Enam®)

Поступила 11/09-2003

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ВЛИЯНИЕ АУТОВЕНОЗНОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ ОТДЕЛЬНО И С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Рямзина И.Н., Черешнев В.А.

Пермская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии №1. Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Пермь

Резюме

Статья посвящена изучению воздействия аутовенозного ультрафиолетового облучения крови (АУФОК) в монотерапии и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой на состояние гемостаза у больных на амбулаторном этапе реабилитации после инфаркта миокарда. В исследование было включено 26 мужчин. 16 пациентов первой группы получили лечение из 5 процедур АУФОК; 10 больных второй группы терапию АУФОК сочетали с приемом ацетилсалициловой кислоты 250 мг/сут. Наиболее выраженным эффектом АУФОК оказалась активация фибринолитической системы крови. При этом обнаружено значимое повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), что косвенно может свидетельствовать о протромботическом эффекте метода. Комбинированное лечение АУФОК и ацетилсалициловой кислотой приводило к усилению антиагрегационного действия и уменьшало количество РФМК.

Ключевые слова: аутовенозное ультрафиолетовое облучение крови, ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда.

Квантовая гемотерапия — эффективный немедикаментозный метод лечения больных ишемической болезнью сердца, обладающий многогранным спектром действия. Аутовенозное ультрафиолетовое облучение крови оказывает вазодилатирующее действие, улучшает коронарное кровообращение, повышает сократительную способность миокарда [1, 2].

В ряде исследований изучалось влияние АУФОК на систему гемостаза [2, 3, 4]. По данным С.С. Бараца (1990), зарегистрировано достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов у больных стенокардией [3, 4]. Имеются сведения об активации фибринолиза при ультрафиолетовом облучении крови. Влияние АУФОК на систему фибринолиза ассоциируется с действием фибринолитиков [2, 3, 4].

Представляется важным исследование воздействия АУФОК на основные звенья гемостаза для обозначения места метода в процессе реабилитации больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение влияния АУФОК, в том числе в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) на параметры гемостаза у больных в восстановительном периоде ИМ.

Материал и методы

Обследовано 26 мужчин, перенесших ИМ. Средний возраст составил $51,85 \pm 1,54$ года. У 10 человек установлен II функциональный класс стенокардии, у 16 — III. В первую группу вошли 16 пациентов, которым АУФОК проводилось без применения антиагрегантов.

У 10 больных второй группы АУФОК сочеталось с приемом ацетилсалициловой кислоты 250 мг/сут.

АУФОК проводили по следующей методике: пациенту в положении лежа проводилась венепункция, кровь через одноразовую систему для переливания крови пропусклась к аппарату «Изольда» МД 73 М, где через кварцевую кювету проводилось облучение; скорость потока крови — 10 мл/мин; забор крови из расчета 1 мл/кг массы тела; в качестве стабилизатора добавлялись 5–10 тыс.ед. гепарина в 50 мл физиологического раствора. Облученная кровь поступала к пациенту. Курсовое лечение состояло из 5 процедур с перерывами в 1–2 сут.

Исследование гемостаза проводили до лечения и через 1 сут после последней процедуры АУФОК. Изучали активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по J. Caen et al., протромбиновое время (ПТВ) по A. Quick, тромбиновое время (ТВ) по R. Biggs, R.J. Macfarlane, содержание фибриногена (Ф-гена) по Р.А. Рутберг, XIIa-зависимый фибринолиз (XIIa-ЗФ) по Г.Ф. Еремину, эуглобулиновый и плазменный лизис, индуцированный стрептокиназой (ЭЛИС и ПЛИС) по А.Е. Дорохову, АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с применением АДФ фирмы “Reanal” в концентрации 10^{-5} М и спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) по методу K.K. Wu, T.C. Choak в модификации Л.М.Хараша, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по В.А. Елькову и А.П. Момоту. Определяли индекс резерва плазминогена (ИРП) и уровень антиплазминов (АП).

Достоверность различий соответствующих показате-

Таблица 1

Показатели гемостаза до и после лечения АУФОК

Показатель	До лечения (n=16)	После лечения (n=16)
АПТВ (сек)	45,2±1,20	48,4±1,42 *
ПТВ (сек)	16,9±0,28	16,9±0,27
ТВ (сек)	15,1±0,67	14,9±0,51
Ф-ген (г/л)	3,28±0,18	3,09±0,18
ХIIa-ЗФ (мин)	15,1±2,67	13,0±1,87
ПЛИС (сек)	225±20,6	188±16,8 *
ЭЛИС (сек)	99,9±14,2	97,6±12,0
ИРП (%)	89,8±6,78	84,8±9,9
АП (%)	106±12,8	97,6±12,0
АДФ (%)	94,9±3,61	97,5±2,8
САТ (%)	28,6±6,0	24,5±4,6
РФМК (г/л)×10 ⁻²	6,6±0,94	9,08±0,86 *

* - достоверность различий показателей гемостаза до и после лечения (p<0,05).

телей оценивалась непараметрическим методом с использованием парного критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Под воздействием АУФОК у больных первой группы обнаружена тенденция к снижению спонтанной агрегации тромбоцитов до 24,5±4,64% (табл. 1). Отмечено снижение коагуляционного потенциала с замедлением АПТВ, которое до лечения составляло 45,27±1,20 сек и после лечения — 48,47±1,42 сек (p<0,05).

Содержание РФМК в плазме крови после лечения АУФОК достоверно повысилось: до лечения уровень РФМК составлял 6,63±0,94 г/л × 10⁻², в то время как после лечения — 9,08±0,85 г/л × 10⁻² (p<0,05).

Динамика показателей фибринолиза в процессе АУФОК отражала повышение фибринолитической активности крови. Отмечалось укорочение времени ХIIa-ЗФ (p>0,05), ПЛИС (p<0,01) и ЭЛИС (p>0,05). Достоверные различия выявлены во времени ПЛИС до и после курса АУФОК: 225,3±20,6 сек и 188,1±16,8 сек, соответственно. Резерв плазминогена и уровень АП под влиянием АУФОК имели тенденцию к снижению.

У больных второй группы лечение АУФОК в сочетании с АСК также оказывало антикоагулянтное действие (табл. 2). Выявлена тенденция к замедлению АПТВ и уменьшению содержания фибриногена. До и после курса АУФОК уровень САТ составлял, соответственно, 27,0±5,37% против 21,0±5,68% (p>0,05). Произошло значимое снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (p<0,05).

Достоверные различия обнаружены в содержании РФМК, но, в отличие от больных первой группы, у больных второй, которым АУФОК дополнялось терапией АСК, уровень РФМК в процессе лечения снижался с 10,8±1,26 до 7,65±0,89 г/л × 10⁻² (p<0,05). Активация фибринолиза проявилась в укорочении времени ХIIa-ЗФ с 19,8±2,42 до 15,8±1,62 мин (p>0,05).

Таблица 2

Показатели гемостаза до и после лечения АУФОК в сочетании с АСК

Показатель	До лечения (n=10)	После лечения (n=10)
АПТВ (сек)	47,3±2,18	50,1±2,76
ПТВ (сек)	16,1±0,23	16,5±1,27
ТВ (сек)	16,0±0,60	16,5±1,27
Ф-ген (г/л)	3,30±0,21	3,05±0,16
ХIIa-ЗФ (мин)	19±2,42	15±1,62
ПЛИС (сек)	233,8±26,7	233,8±27,0
ЭЛИС (сек)	93,1±6,55	97,8±7,24
ИРП (%)	88,6±6,78	84,5±5,49
АП (%)	110±14,0	108,6±13,7
АДФ (%)	115±10,0	98,3±4,14 *
САТ (%)	27,0±5,37	21,0±5,68
РФМК (г/л)×10 ⁻²	10,8±1,26	7,65±0,89 *

* - достоверность различий показателей гемостаза до и после лечения (p<0,05).

Таблица 3

Динамика резервов плазминогена под воздействием АУФОК

Показатель	< ИРП % (n=11)	> ИРП % (n=10)
До лечения	99,3±4,30	76,4±6,10
После лечения	85,0±5,05 *	97,1±8,43

* - достоверность различий показателей до и после лечения АУФОК (p<0,05).

Наиболее выраженным эффектом АУФОК оказалась активация фибринолитической системы крови.

Повышение фибринолитической активности было обнаружено в исследованиях И.Е.Ганелиной с соавт. (1980,1986), которые объясняли этот феномен влиянием АУФОК на сосудистую стенку и ткани, в результате чего происходит повышение уровня активатора плазминогена и плазмина [1, 2].

Проведенный нами индивидуальный анализ показателей резерва плазминогена при АУФОК выявил разнонаправленные изменения: у 11 больных отмечалось его снижение, у 10 — повышение (табл. 3).

Относительное снижение резерва плазминогена, по-видимому, обусловлено стимуляцией синтеза и выделения тканевого активатора плазминогена сосудистой стенкой с последующим уменьшением субстрата для его воздействия (плазминогена) в процессе АУФОК. Обращает внимание, что ИРП уменьшался в случаях, где исходный уровень плазминогена был нормальным. Изначально сниженный резерв плазминогена под влиянием АУФОК повышался (p<0,05).

Можно предположить, что АУФОК способно корригировать синтез плазминогена клетками печени в результате усиления тканевого метаболизма и улучшения процессов микроциркуляции.

Требуется объяснения увеличение количества РФМК в плазме крови при лечении АУФОК. Мы полагаем,

что данное повышение обусловлено фибринолитическим действием АУФОК.

В данной работе количество РФМК определялось с помощью орто-фенантролинового теста, адаптированного к выявлению тромбинемии [8]. По-видимому, увеличение уровня тромбинемии может отражать побочный протромботический эффект АУФОК.

В ряде исследований подчеркивается возможность протромботического эффекта при лечении фибринолитиками. Активация тромбина в процессе тромболизиса подтверждается нарастающим уровнем фибринопептида А [5, 6]. Повышение уровня РФМК при тромболитической терапии обусловлено также тем, что образующиеся в больших концентрациях ПДФ препятствуют полимеризации олигомеров фибрина [7].

Комплексное лечение АУФОК и АСК привело к более выраженному снижению функциональной активности тромбоцитов по сравнению с монотерапией АУФОК. В большей степени снизился уровень САТ и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$).

Результаты исследования указывают также на достоверное снижение содержания РФМК при комбинированном лечении. Вероятно, снижение уровня РФМК и, соответственно, тромбинемии можно объяснить потенцированием антикоагулянтного эффекта ацетилсалициловой кислотой. Известно, что АСК может усиливать антикоагулянтное действие гепарина.

Таким образом, обнаруженные у больных ИБС изменения в системе гемостаза под воздействием квантовой гемотерапии характеризовались повышением антикоагулянтной и антиагрегационной активности. Оказывая корректирующее влияние на уровень плазминогена, АУФОК оптимизирует фибринолитическую активность крови, что позволяет рекомендовать его в комплексе реабилитационных мероприятий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Сочетание АУФОК с антиагрегантной терапией усиливает антиагрегационное действие метода и устраняет нежелательный эффект монотерапии АУФОК в виде повышения уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови.

Литература

1. Ганелина И.Е., Кукуй Л.М., Николаева Е.П. Ультрафиолетовое облучение крови в комплексной терапии тяжелой стенокардии // Актуальные проблемы терапии. Тбилиси, 1980; 39-43.
2. Ганелина И.Е., Кукуй Л.М., Николаева Е.П. и др. Применение облученной ультрафиолетовыми лучами аутокрови для лечения больных ишемической болезнью сердца, страдающих тяжелой стенокардией. Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных / Сб. науч. трудов. Л.1986; 63-74.
3. Барац С.С., Андреев А.Н. Немедикаментозная терапия стенокардии. Свердловск 1990; 33-50.
4. Дерягина Г.П. Влияние ультрафиолетового облучения крови на состояние системы гемостаза у больных нестабильной стенокардией. Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных / Сб. науч. трудов. Л.1986; 85-97.
5. Theroux B. Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina patients // Circulation 1987; 75:156-162.
6. Tracy R.P., Bovill E.G. Fibrinolytic Parameters and Hemostatic Monitoring: Identifying and Predicting Patients at Risk for Major Hemorrhagic Events // Amer. J. Card. 1992; 69: 52A-59A.
7. Новые методы диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Методические рекомендации. М. 1989; 15-16.
8. Елыкомов В.А., Момот А.П. Способ определения количества растворимых комплексов фибрин-мономера в плазме крови (о-фенантролиновый тест). А.С. № 1371219. 1987.

Abstract

The article deals with the study of influence of autovenous ultraviolet irradiation of blood (AUIB) in monotherapy and in combination with acetylsalicylic acid on hemostasis state in patients on out-patients rehabilitation stage after myocardial infarction. 26 men were included in the study. 16 patients of the first group were underwent by 5 procedures of AUIB; 10 patients of second group combined AUIB with acetylsalicylic acid intake 250 mg daily. As the most strongly pronounced effect of AUIB was blood fibrinolytic system activation. The significant increase of soluble fibrin-monomer complex (SFMC) level was revealed that by indirection could testify to pro-thrombotic effect of method. Combined therapy by AUIB and acetylsalicylic acid resulted in increase of antiaggregant action and reduce the number of SFMC.

Keywords: autovenous ultraviolet irradiation of blood, acetylsalicylic acid, ischemic heart disease, myocardial infarction

Поступила 26/08-2002

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Неманова Д. И.

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии и подростковой медицины. Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова, Москва

Одним из заболеваний, существенно влияющих на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, является сколиоз. Сколиотическая болезнь, кроме повреждения опорно-двигательного аппарата, включает в себя изменения во многих системах организма, в том числе - и сердечно-сосудистой [1, 2]. До сих пор остается открытым вопрос о целесообразности хирургического лечения сколиоза; считается, что его коррекция носит исключительно косметический характер.

Проведено эхокардиографическое исследование параметров правого сердца: толщина стенки правого желудочка и его диаметр в диастолу у 30 больных мужского пола со сколиозом IV степени, в возрасте от 13 до 18 лет, ранее не подвергавшихся хирургической коррекции сколиоза. Длительность страдания сколиотической болезнью в тяжелых формах, в среднем, составила 4,5 года. Также обследовано 30 больных мужчин после хирургической коррекции, спустя более 5 лет после оперативного лечения. Исследование проводилось на базе вертебологического отделения ЦИТО. Эхокардиографическое исследование проводили по стандартной методике; размер правого желудочка в диастолу определяли из апикальной четырехкамерной позиции, толщину миокарда правого желудочка — при субкисфоидаальной позиции датчика в М-режиме [3]. Проводили нормализацию указанных параметров к площади поверхности тела. Использовался аппарат «Megas» (Италия).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica for Windows. Различия считали достоверными при 0,95%-м доверительном интервале.

Результаты

В группе лиц с нелеченым идиопатическим сколиозом нормализованный размер правого желудочка в диастолу составил $25,0 \pm 1,8$ мм/м². В группе больных после хирургической коррекции происходило достоверное уменьшение данного показателя до $22,3 \pm 1,5$ мм/м² ($p < 0,05$), рис. 1.

Толщина стенки правого желудочка при измерении в М-режиме существенно уменьшалась, составляя в группе больных с IV степенью сколиоза $4,1 \pm 0,13$ мм; у лиц после хирургической коррекции — $2,6 \pm 0,13$ мм/м² ($p < 0,05$), рис. 2.

У больных с тяжелой степенью сколиоза имеет место увеличение полости и гипертрофия миокарда правого желудочка, вследствие развития у них легочной гипертензии [2, 4-5].

Динамика изменений, полученных в нашем исследовании, свидетельствует о существенном уменьшении дилатации полости и гипертрофии миокарда правого желудочка у больных после хирургической коррекции в отдаленные сроки, по сравнению с группой пациентов с IV степенью сколиоза, что свидетельствует о снижении нагрузки на правые отделы сердца после оперативного лечения.

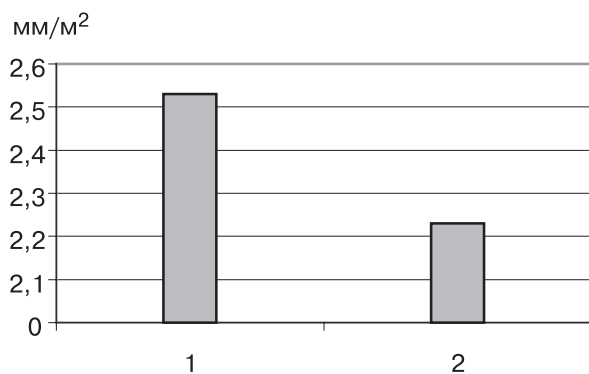


Рис 1. Размер правого желудочка у больных со сколиозом
Обозначения: 1 – нормализованный размер правого желудочка у больных с IV степенью сколиоза; 2 – нормализованный размер правого желудочка у больных после оперативного лечения.

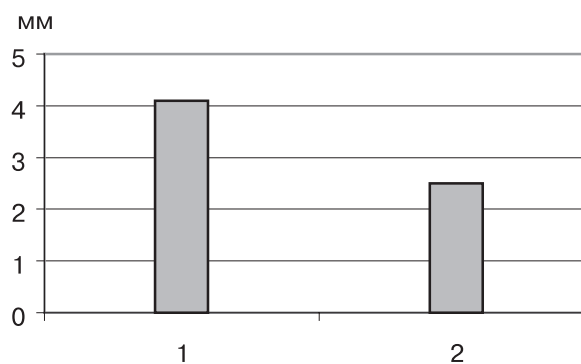


Рис 2. Толщина стенки правого желудочка у больных со сколиозом

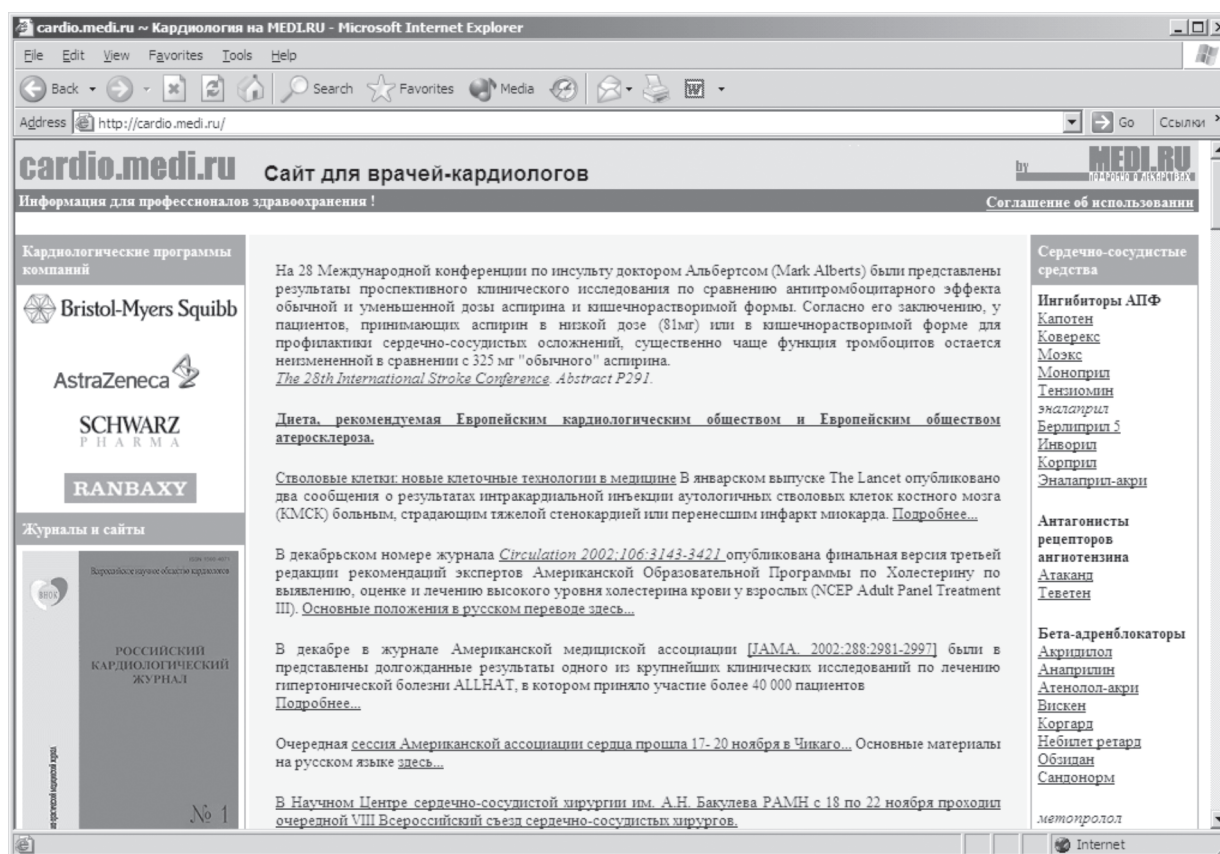
Обозначения: 1 – нормализованный показатель толщины стенки правого желудочка у больных с IV степенью сколиоза; 2 – нормализованный показатель толщины стенки правого желудочка у больных после оперативного лечения.

Литература

1. Малова М.Н., Капустина Г.М. Сколиоз и легочно-сердечная недостаточность. В книге: Повреждения и заболевания костей и суставов. М 1971; 253-259.
2. Чаклин В.Д., Абальмасова Е.А. Сколиоз и кифозы. М 1972.
3. Берестень Н.Ф., Сахно Ю.Ф., Бобков Ю.И. Введение в эхокардиографию. М 1997.
4. Летина В.И. Гемодинамика малого круга кровообращения при тяжелой степени сколиотической болезни// Ортопед. Травмат. 1975; №11; 64-67.
5. Цивьян Я.А., Летина В.И., Анионов О.С. Ангиография и гемодинамика малого круга кровообращения при сколиозе. Новосибирск: Наука. 1983.
6. Cracham J.J., Schack J.A., Liggett A.S. Cardiopulmonary function in scoliosis// J. Bon. Jt. Surg. 1970; V.52-A, №2; 399-400.

Поступила 16/09-2002

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИКОРА С НЕКОТОРЫМИ АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ОСТРОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Котляров А.А., Сернов Л.Н.

Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, кафедра госпитальной терапии, Саранск. Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна Московской области

Резюме

Цель исследования состояла в изучении влияния внутривенного введения мексикора (7 мг/кг) на электрофизиологические, гемодинамические эффекты и противоаритмическую активность нибентана (1 мг/кг), пропранолола (1,4 мг/кг), верапамила (0,4 мг/кг) при острой ишемии миокарда в эксперименте. Эксперименты проводили на кошках. Оценивали изменение автоматизма синусового узла, проводимости, рефрактерности и возбудимости миокарда. Определяли уровни внутрижелудочкового и артериального давления, анализировали противоаритмическую активность. Профилактическое применение мексикора в комбинации с антиаритмиками при острой окклюзии коронарной артерии не сопровождается ослаблением их влияния на электрофизиологические параметры сердца. Имелась тенденция к усилению антиоксидантом мембраностабилизирующего действия изученных препаратов. Мексикор не ослабляет антиаритмическую активность нибентана и пропранолола и усиливает защитное действие верапамила при окклюзионных аритмиях; как антиоксидант, он уменьшает кардиодепрессивное и гипотензивное действие антиаритмических препаратов при острой окклюзии коронарной артерии.

Ключевые слова: мексикор, нибентан, пропранолол, верапамил, электрофизиологические эффекты, антиаритмическая активность.

Фармакологическая коррекция метаболических нарушений при ишемии миокарда является одним из самых притягательных и запутанных разделов фармакологии. К сожалению, эффективность большинства препаратов с так называемой «метаболической активностью» невысока. Очередная серия недавно завершившихся исследований показала неэффективность витаминов с антиоксидантными свойствами в профилактике ИБС и ее осложнений [1, 3]. Однако интерес исследователей не ослабевает, более того, внедрение в клиническую практику таких препаратов, как триметазидин, димефосфон, эмоксипин, мексидол и др., обнадеживает [4, 2, 7].

Во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ разработана лекарственная форма отечественного антиоксиданта — оксиэтилметилпиридинасукцината [6] под названием мексикор в капсулах, которая разрешена к клиническому применению в кардиологии. Представляло интерес оценить перспективы парентерального введения препарата при острой ишемии миокарда в эксперименте.

Цель исследования состояла в изучении влияния мексикора на электрофизиологические, гемодинамические эффекты нибентана, пропранолола, верапамила при острой ишемии миокарда в эксперименте, а также в оценке противоаритмической эффективнос-

ти профилактического введения антиоксиданта с антиаритмиками перед острой окклюзией коронарной артерии.

Материал и методы

Эксперименты проведены на кошках, наркотизированных этаминалом-натрия (40 мг/кг) внутривенно. В течение всего периода наблюдения (50 мин) животные находились на аппаратном дыхании.

Измерение электрофизиологических параметров. В эксперименте оценивали длительность РР и время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) (автоматизм синусового узла), длительность интервалов Р, PQ и QRS по чреспищеводной электрограмме (проводимость), продолжительность эффективных рефрактерных периодов предсердия (ЭРПП), атрио-вентрикулярного узла (ЭРПВУ) и желудочка (ЭРПЖ) (рефрактерность), величину порогов возбуждения предсердия (ПП) и желудочка (ПЖ) (возбудимость) [5].

Измерение гемодинамических параметров. Подопытным животным осуществляли катетеризацию полости левого желудочка через верхушку сердца и катетеризацию бедренной артерии. Уровень внутрижелудочкового и артериального давления определяли при помощи датчиков давления «Бентли» на самописце фирмы «Уго Базиль». При помощи дифференцирующего устройства регистрировали скорость сок-

Таблица 1

Влияние нибентана, пропранолола и верапамила на показатели автоматизма синусового узла и проводимости при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Регистрируемые параметры	Время, мин.	Контроль ОКА	Нибентан 1 мг/кг	Пропранолол 1,4 мг/кг	Верапамил 0,4 мг/кг
Интервал PP, %	10—20	117±2*	126±3*#	144±4*#	114±3*
	30—40	108±1*	136±3*#	155±10*#	117±4*#
	50—60	107±2*	138±3*#	160±11*#	121±1*#
ВВФСУ, %	10—20	114±3*	130±2*#	137±6*#	107±3
	30—40	108±3*	135±2*#	151±11*#	107±4
	50—60	108±7	137±2*#	144±14*#	107±4
Интервал P, %	10—20	98±3	139±3*#	115±2*#	115±6*#
	30—40	95±5	135±1*#	124±5*#	111±5*#
	50—60	95±5	134±2*#	111±4*#	109±6
Интервал PQ, %	10—20	107±4	126±7*#	140±6*#	105±3
	30—40	104±2	129±6*#	144±5*#	110±1*#
	50—60	100±0	128±3*#	149±9*#	104±3
Интервал QRS, %	10—20	94±3	123±5*#	113±8#	114±6*#
	30—40	94±3	134±5*#	116±9#	120±22
	50—60	88±2*	138±7*#	116±9#	100±0#

Примечание: * — отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # — отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

ращения (dp/dt max) левого желудочка [9]. Электрофизиологические и гемодинамические параметры определяли через 10, 30 и 50 минут после окклюзии коронарной артерии.

Изменения электрофизиологических и гемодинамических параметров оценивали в процентах по отношению к исходному уровню.

Противоаритмическую активность учитывали по уменьшению появления одиночных, парных, полиморфных желудочковых экстрасистол, спонтанной и индуцированной при электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ).

Достоверность различий полученных результатов определяли с использованием программы Microsoft Excel по критерию t-Стьюдента и χ^2 .

Результаты

В контрольной серии опытов ($n=7$) после окклюзии коронарной артерии наблюдалось улучшение внутрижелудочковой проводимости, укорочение эффективных рефрактерных периодов предсердий и желудочков, повышение возбудимости желудочков, то есть происходили изменения, увеличивающие аритмогенную готовность миокарда (табл. 1, 2).

Нибентан в дозе 1 мг/кг ($n=6$), пропранолол в до-

Таблица 2

Влияние нибентана, пропранолола и верапамила на показатели рефрактерности и возбудимости миокарда при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Регистрируемые параметры	Время, мин.	Контроль ОКА	Нибентан 1 мг/кг	Пропранолол 1,4 мг/кг	Верапамил 0,4 мг/кг
ЭРП предсердия, %	10-20	72±3*	143±6*#	130±3*#	113±4*#
	30-40	78±2*	154±6*#	136±4*#	134±7*#
	50-60	80±1*	159±5*#	159±12*#	134±9*#
ЭРП АВУ, %	10-20	97±7	145±13*#	124±4*#	115±5*
	30-40	101±6	164±14*#	126±3*#	107±6
	50-60	89±16	160±14*#	131±8*#	106±3
ЭРП желудочка, %	10-20	87±5*	138±4*#	107±1*#	84±4*
	30-40	79±4*	158±5*#	113±4*#	83±8*
	50-60	85±9*	149±6*#	110±5*#	95±7
Порог возбуждения предсердия, %	10-20	98±2	122±15	107±7	103±4
	30-40	98±2	115±13	100±0	103±4
	50-60	99±2	100±0	100±0	103±3
Порог возбуждения желудочка, %	10-20	93±2*	192±11*#	100±0#	112±8#
	30-40	93±3*	200±30*#	108±9	104±4#
	50-60	97±4	225±37*#	108±9	105±5

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние комбинаций мексикора с антиаритмиками на показатели автоматизма синусового узла и проводимости при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Регистрируемые параметры	Время, мин.	Контроль ОКА	Нибентан + мексикор	Пропранолол + мексикор	Верапамил + мексикор
Интервал PP, %	10-20	117±2*	149±8*#	126±5*#	115±2*#
	30-40	108±1*	142±10*#	128±7*#	119±1*#
	50-60	107±2*	142±13*	129±8*#	121±2*#
ВВФСУ, %	10-20	114±3*	149±7*#	123±4*	117±4*
	30-40	108±3*	137±9*#	127±4*#	122±6*#
	50-60	108±7	132±8*#	129±6*	128±7*#
Интервал P, %	10-20	98±3	132±12*#	110±4*#	107±4#
	30-40	95±5	131±9*#	110±4*#	113±2*#
	50-60	95±5	122±7*#	114±5*#	113±2*#
Интервал PQ, %	10-20	107±4	135±9*#	111±3*	116±3*
	30-40	104±2	132±8*#	115±4*#	121±6*#
	50-60	100	125±7*#	118±4*#	122±6*#
Интервал QRS, %	10-20	94±3	151±13*#	107±4#	105±5
	30-40	94±3	156±14*#	107±3#	106±6
	50-60	88±2*	143±14*#	106±2#	106±6#

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

зе 1,4 мг/кг ($n=6$) и верапамил в дозе 0,4 мг/кг ($n=6$) вводили за 10 минут до окклюзии коронарной артерии (ОКА), величины электрофизиологических параметров оценивали через 10, 30 и 50 минут после ОКА.

Нибентан и пропранолол оказывали отрицательное хроно- и дромотропное действие, увеличивали продолжительность эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) предсердий, атриовентрикулярного узла (АВУ) и желудочков. Нибентан в два раза увеличивал порог возбуждения желудочков, пропранолол лишь препятствовал увеличению возбудимости на фоне ишемии (табл. 1, 2).

Верапамил увеличивал продолжительность интервала PP по сравнению с исходным уровнем и аналогичными значениями в контрольной серии ($p < 0,05$), ВВФСУ препарат достоверно не изменял, замедлял проведение по предсердиям, АВУ и желудочкам. Препарат увеличивал продолжительность ЭРП предсердия, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с исходным значением, не влияя на длительность ЭРП АВУ. Верапамил не препятствовал снижению порога возбуждения желудочка после окклюзии коронарной артерии (табл. 1, 2).

В следующих сериях исследования животным сначала вводили мексикор в дозе 7 мг/кг, затем через 10 минут — нибентан (1 мг/кг) ($n=6$), пропранолол (1,4 мг/кг) ($n=6$) или верапамил (0,4 мг/кг) ($n=6$), еще через 10 минут пережимали коронарную артерию. Величины электрофизиологических параметров оценивали через 10, 30 и 50 минут после ОКА.

Введение всех исследуемых препаратов с мексикором сопровождалось увеличением интервала PP и

ВВФСУ, замедлением скорости проведения по предсердиям, атриовентрикулярному узлу и желудочкам. Все изменения были достоверны, как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с контрольными значениями (табл. 3).

Применение мексикора с антиаритмиками сопровождалось также увеличением продолжительности эффективных рефрактерных периодов предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков (табл. 4).

Комбинация мексикора и нибентана увеличивает порог возбуждения предсердия и желудочка по сравнению с исходными и контрольными значениями. Применение мексикора с пропранололом сопровождалось увеличением порога возбуждения предсердия по сравнению с исходным уровнем и аналогичными показателями в контроле, порог возбуждения желудочков превышал контрольные значения, но достоверно не отличался от исходного уровня. Комбинация мексикора и верапамила увеличивала пороги возбуждения миокарда предсердия и желудочка по сравнению с аналогичными значениями в контрольной серии опытов (табл. 4).

Таким образом, применение мексикора приводит к выравниванию электрофизиологических эффектов нибентана, пропранолола и верапамила.

В ходе экспериментов нами оценивалась противоритмическая активность комбинаций мексикора (7 мг/кг) с нибентаном (1 мг/кг), пропранололом (1,4 мг/кг) и верапамилем (0,4 мг/кг) при острой окклюзии коронарной артерии.

В контрольной серии экспериментов после ОКА у всех животных были зафиксированы желудочко-

Таблица 4

**Влияние комбинаций мексикора с антиаритмиками на показатели рефрактерности
и возбудимости при окклюзии коронарной артерии (ОКА)**

Регистрируемые параметры	Время, мин.	ОКА	Нибентан + мексикор	Пропранолол + мексикор	Верапамил + мексикор
ЭРП предсердия, %	10-20	72±3*	171±13*#	143±4*#	137±10*#
	30-40	78±2*	184±14*#	141±4*#	139±10*#
	50-60	80±1*	192±16*#	147±7*#	146±16*#
ЭРП АВУ, %	10-20	97±7	178±9*#	122±5*#	112±4*
	30-40	101±6	159±11*#	126±3*#	120±6*#
	50-60	89±16	156±9*#	125±3*#	120±6*#
ЭРП желудочка, %	10-20	87±5*	135±7*#	111±5*#	108±2*#
	30-40	79±4*	145±5*#	112±5*#	110±1*#
	50-60	85±9*	150±6*#	110±8	109±1*#
Порог возбуждения предсердия, %	10-20	98±2	155±22*#	118±7*#	123±12#
	30-40	98±2	167±26*#	120±8*#	132±18#
	50-60	99±2	161±22#	114±6*	120±10#
Порог возбуждения желудочка, %	10-20	93±2*	215±25*#	103±4#	100±0#
	30-40	93±3*	217±7*#	105±4#	100±0#
	50-60	97±4	203±2*#	116±18	100±0

Обозначения: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # - отличия достоверны по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

вые экстрасистолы различных градаций. Спонтанные пароксизмы желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ) отмечались у 4 животных, во всех экспериментах удалось спровоцировать пароксизмы ЖТ/ФЖ при проведении электрофизиологического исследования (ЭФИ) (табл. 5).

Профилактическое введение нибентана и его комбинации с мексикором перед ОКА практически полностью предупреждало появление желудочковых нарушений ритма после окклюзии коронарной артерии (табл. 5).

Противоаритмическая активность пропранолола при ОКА выражалась в уменьшении риска появления полиморфных желудочковых экстрасистол и пароксизмов индуцированной ЖТ/ФЖ. При комбинировании пропранолола с мексикором противоаритмическая активность оставалась прежней (табл. 5).

Профилактическое применение верапамила при острой окклюзии коронарной артерии уменьшало вероятность возникновения спонтанной ЖТ/ФЖ.

Использование в комбинации с антиаритмиком мексикора усиливало противоаритмическое действие верапамила, при этом уменьшался риск развития всех видов ЖЭС и полностью предупреждалось появление спонтанных ЖТ/ФЖ (табл. 5).

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что мексикор не ослабляет противоаритмической активности нибентана, пропранолола и потенцирует действие верапамила.

При изучении влияния препаратов на гемодинамические параметры нами получены следующие результаты. В контрольной серии опытов после окклюзии коронарной артерии наблюдалось угнетение систолической функции левого желудочка, оцениваемой по амплитуде dp/dt , и снижение уровня системного АД (рис. 1, 2).

Нибентан (1 мг/кг) потенцировал угнетение параметров гемодинамики после ОКА. При применении антиаритмика с мексикором (7 мг/кг) значения dp/dt и АД после окклюзии коронарной артерии на

Таблица 5

Противоаритмическая активность препаратов и комбинаций при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Препарат	Всего животных	Погибших животных	Одиночные ЖЭС	Парные, групповые ЖЭС	Полиморфные ЖЭС	ЖТ/ФЖ спонтанные	ЖТ/ФЖ индуцированные
Контроль	7	4	7	7	7	4	7
Нибентан	6	0*	1*	0*	0*	0*	0*
Нибентан + мексикор	6	0*	1*	1*	1*	0*	0*
Пропранолол	6	1	4	4	2*	2	3*
Пропранолол + мексикор	6	1	4	4	3*	1	3*
Верапамил	6	3	6	4	4	2	6
Верапамил + мексикор	6	3	3*	2*	2*	0*	6

Обозначение: * - отличие от контрольной серии достоверно ($p < 0,05$).

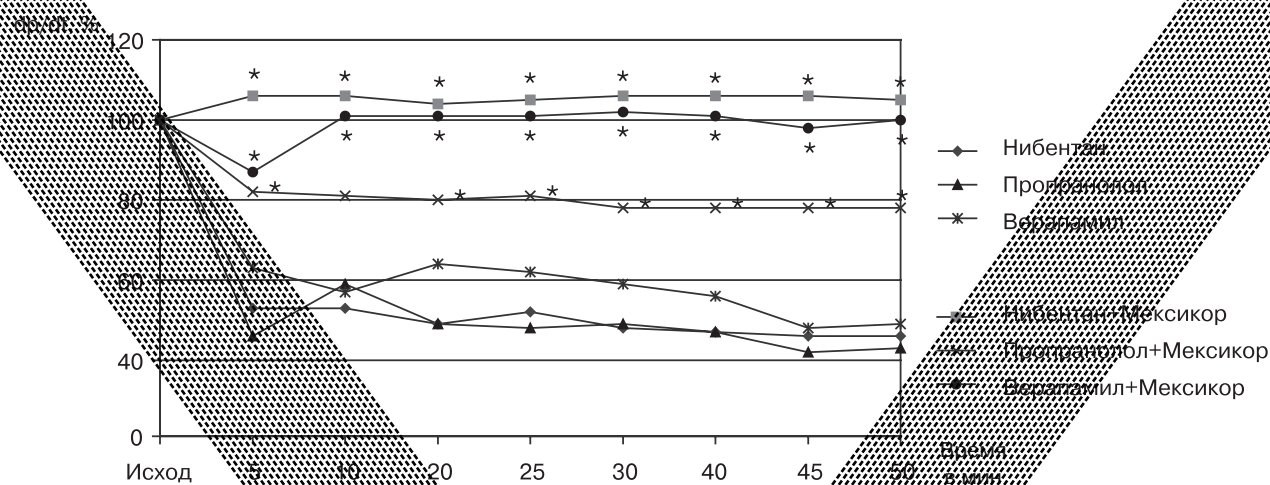


Рис. 1. Влияние антиаритмических препаратов и их комбинации с мексикором на систолическую функцию левого желудочка (показатель dp/dt) при острой окклюзии коронарной артерии.

Примечание: * - достоверное отличие эффекта препарата мексикор от его различных сочетаний с антиаритмическими препаратами ($p < 0,05$).

всем протяжении эксперимента препараты аналогичные показатели в контрольной серии и опытах, где животным вводился нибентан (рис. 1, 2).

Пропранолол (1,4 мг/кг) также уменьшал значения dp/dt и системное АД при острой ОКА. При использовании препарата в комбинации с мексикором (7 мг/кг) ($n=6$), кардиодепрессивное действие пропранолола и гипотензивный эффект бета-блокатора уменьшались (рис. 1, 2).

После введения комбинации верапамила (4 мг/кг) с мексикором прирост значений dp/dt выше аналогичных значений в контрольной серии и в опытах с антиаритмиком, однако уровень АД был ниже исходного на всем протяжении эксперимента. Через 5, 30 и 40 минут после ОКА он сохранял аналогичные параметры контрольной серии (рис. 1, 2).

Обсуждение результатов

Профилактическое применение мексикора в комбинации с нибентаном, пропранололом и верапамилом при острой окклюзии коронарной артерии не сопровождается ослаблением влияния противоарит-

мических средств на электрофизиологические параметры сердца. Более того, нами отмечена тенденция к усилению мембраностабилизирующего действия всех исследованных антиаритмиков за счет антиоксидантных свойств мексикора.

Нибентан и пропранолол оказывали выраженный кардиодепрессивный эффект после ОКА, сопоставимый с мембраностабилизирующим эффектом мексикора, заключающийся в угнетении автоматизма синусового узла, замедлении проведения волны возбуждения по предсердиям, АВ узлу, желудочкам, увеличением рефрактерности предсердий, АВ узла, желудочков, снижением возбудимости желудочков. Указанные параметры изменялись не только по сравнению с аналогичными показателями в контрольной серии опытов, но и по сравнению с исходными значениями (табл. 1, 2).

Электрофизиологические эффекты верапамила были менее выражены: препарат уменьшал частоту сердечных сокращений, но не изменял ВВФСУ; замедлял проведение по предсердиям, АВ узлу, желудочкам; увеличивал рефрактерность предсердий, но не влиял на рефрактерность АВ узла и желудочков,

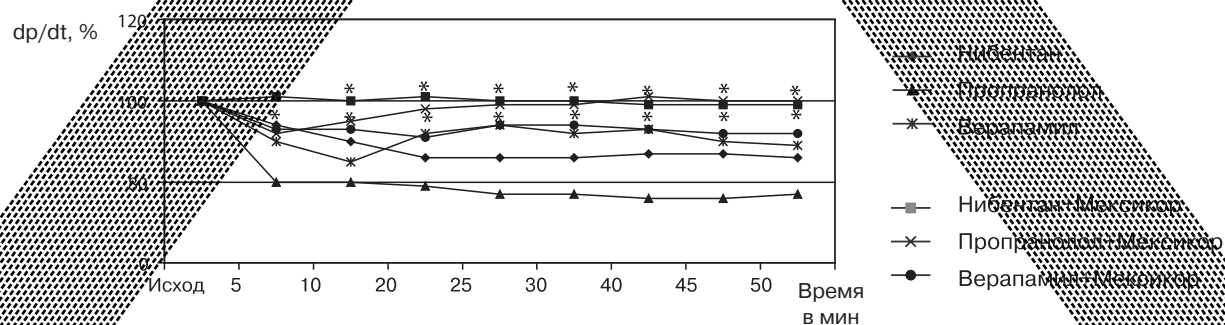


Рис. 2. Влияние антиаритмиков и их комбинации с мексикором на уровень артериального давления при острой окклюзии коронарной артерии.

Примечание: * - достоверное отличие эффекта препарата мексикор от эффекта при его различных сочетаниях ($p < 0,05$).

уменьшая возбудимость желудочков. Кроме того, продолжительность действия верапамила была меньше, чем у нибентана и пропранолола (табл. 1, 2.).

Особенностями влияния на электрофизиологические параметры сердца объясняется и разная противоаритмическая активность изученных препаратов. Нибентан и пропранолол эффективнее предупреждали возникновение желудочковых нарушений ритма при ишемии миокарда, чем верапамил.

Мексикор потенцировал способность ААП угнетать электрофизиологические параметры сердца при ишемическом повреждении миокарда (табл. 3, 4).

Комбинированное использование антиаритмиков с мексикором сопровождалось увеличением продолжительности эффективного рефрактерного периода предсердий, АВУ и желудочков. Сочетание мексикора с пропранололом и верапамилом препятствовало повышению возбудимости миокарда желудочков на фоне ишемии, при комбинировании мексикора с нибентаном порог возбуждения желудочков увеличивался в два раза. Мексикор потенцировал способность антиаритмиков уменьшать возбудимость миокарда предсердия после окклюзии коронарной артерии. Величина порога возбуждения предсердия увеличивалась не только по сравнению с контрольными значениями, но и по сравнению с исходным уровнем. Этот антиоксидант не только усиливал мембраностабилизирующее действие верапамила, что выражалось в увеличении количества изменяемых электрофизиологических параметров, но и пролонгировал этот эффект антиаритмика.

Мексикор не ослаблял антиаритмической активности нибентана и пропранолола, а в отношении эф-

фекта верапамила даже оказывал потенцирующее действие, что проявлялось в уменьшении вероятности возникновения желудочковых экстрасистол различных градаций и появлении спонтанных пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Мексикор полностью предупреждал кардиодепрессивное действие нибентана и верапамила, а также достоверно уменьшал способность пропранолола угнетать систолическую функцию левого желудочка. Профилактическое введение этого антиоксиданта с нибентаном и пропранололом предупреждало гипотензивное действие антиаритмиков.

Полученные данные имеют и практическое значение, так как, с одной стороны, доказывают безопасность совместного применения мексикора с противоаритмическими средствами, с другой стороны, имеется перспектива для совершенствования антиаритмической терапии не только в плане увеличения эффективности, но и в плане снижения риска развития побочных гемодинамических эффектов.

Выводы

1. Мексикор не ослабляет электрофизиологических эффектов нибентана, пропранолола и верапамила, обуславливающих их противоаритмическое действие при ишемии миокарда.

2. Антиоксидант мексикор не изменяет антиаритмическую активность нибентана и пропранолола, усиливает защитное действие верапамила при окклюзионных аритмиях и уменьшает кардиодепрессивное и гипотензивное действие антиаритмических препаратов при острой окклюзии коронарной артерии.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Витамины С, Е и б-каротин в терапии больных ИБС. Крах иллюзий и формирование нового стандарта // Сердце 2002;3:135-137.
2. Балыкова Л.А., Маркелова И.А., Балашов В.П., Котляров А.А. Эффективность димефосфона при CCCY у детей // Казанский мед. ж., 2001;4:5-7.
3. Грацианский Н.А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений // Кардиология 2002;2:85-86.
4. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения // Сердце 2002;4:204-207.
5. Котляров А.А. Изменение электрофизиологических параметров в условиях операции на открытом сердце в эксперименте // Российский кардиол. ж. 2002;1:53-55.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т.2. М.: ООО Издательство "Новая Волна" 2001:с186-187.
7. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium medicum. 2001;5:218-221.

Abstract

The aim of the study was to assess the influence of intravenous administration of mexicor (7mg/kg) on electrophysiological, hemodynamic action and antiarrhythmic activity of nibentan (1 mg/kg), propranolol (1,4 mg/kg) and verapamil (0,4 mg/kg) in acute myocardial ischemia in experimental study. The cats were examined. Changes in automatism of sinus node, conductivity and myocardial reflex excitability were estimated. Levels of intraventricular and arterial pressure were determined, antiarrhythmic activity was analyzed. Preventive use of mexicor in combination with antiarrhythmic drugs in acute occlusion of coronary artery has not been followed by their influence abatement on electrophysiological parameters of heart. The tendency to enhancement of membrane-stabilizing action of studied medications by antioxidant was observed. Mexicor not only relieve antiarrhythmic activity of nibentan and propranolol and enhance protective activity of verapamil in occlusive arrhythmias, but as antioxidant reduces cardiodepressive and hypertension effect of antiarrhythmic drugs in acute occlusion of coronary artery.

Keywords: mexicor, nibentan, propranolol, verapamil, electrophysiological effects, antiarrhythmic activity

Поступила 03/07-2003

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Ильенко И.В., Волов Н.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1

Ввиду того, что размеры инфаркта миокарда (ИМ) имеют большую прогностическую значимость, проблема уменьшения зоны некроза миокарда привлекает большое внимание кардиологов, как с экспериментальной, так и с клинической точки зрения [44]. В целом попытки уменьшения размера ИМ можно представить в виде 3-х различных (иногда частично совпадающих) подходов: 1 — ранняя реперфузия, 2 — снижение потребности миокарда в энергии и 3 — воздействие на источники энергообразования в миокарде [20, 52].

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что своевременное восстановление кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии является самым эффективным способом ограничения размера инфаркта [17]. Вторая группа воздействий в острой стадии ИМ с целью улучшения прогноза сводится к уменьшению нагрузки на миокард. Достоверно польза такого подхода была доказана лишь для бета-адреноблокаторов (ББ) и ингибиторов АПФ (ИАПФ).

Эффективность применения ББ при ОИМ оценивалась, по крайней мере, в 27 рандомизированных исследованиях, включающих более 27 000 больных. ББ снижают сердечный индекс, ЧСС и АД [11]. Системный эффект ББ выражается в снижении потребности миокарда в кислороде в расчете на одну минуту и на один удар. Внутривенное назначение ББ уменьшает размеры ИМ, что сопровождается уменьшением выброса кардиальных ферментов [39]. ББ отсрочивают смерть ишемизированных клеток, увеличивают количество миокарда, спасенного реперфузией, что клинически проявляется уменьшением болевого синдрома и желудочковых аритмий, если они назначаются профилактически пациентам с высоким риском окклюзии (или ре-окклюзии) или на ранних фазах развивающегося ОИМ [39, 6, 50]. Поскольку блокада бета-адренорецепторов снижает уровень циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) вследствие блокирования липолитического эффекта катехоламинов, а СЖК увеличивают потребность миокарда в кислороде и, возможно, количество аритмий, эти метаболические эффекты ББ также могут быть полезны у больных ИБС [45]. По данным мета-анализа 27 исследований, раннее внутривенное назначение ББ на 15% уменьшало относительный риск смертности, нефатальных ре-инфарктов и кардиального ареста [69].

Учитывая все положительные эффекты ББ и данные большого количества исследований, очевидно, что ББ показаны при гиперкинетическом состоянии (си-

нусовая тахикардия, гипертензия), так же, как и больным в первые 4 часа от начала ИМ, независимо от ТЛТ. ББ должны назначаться больным с постоянной или рецидивирующей ишемической болью, прогрессирующим или повторным повышением ферментов, когда подозревается расширение зоны инфаркта, или при тахикардиях в ранний период ИМ. При отсутствии противопоказаний лечение ББ у больных ОИМ должно быть продолжено.

Рациональность использования ИАПФ основана на ряде экспериментальных и клинических доказательств их благоприятного воздействия на ремоделирование желудочков, улучшение гемодинамики и уменьшение развития застойной сердечной недостаточности [55]. Сегодня имеются серьезные доказательства, по крайней мере, 8 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, включающих более 100 000 больных, того, что ИАПФ снижают смертность при ОИМ [32]. Положительное влияние ИАПФ на смертность является дополнительным к снижению смертности, достигнутому с помощью аспирина и бета-блокаторов.

Таким образом, ИАПФ рекомендованы практически всем больным ОИМ, за исключением больных ОИМ без ЭКГ-изменений или с депрессией сегмента ST, у которых отсутствуют явления ЗНК.

Необходимо упомянуть и о нитратах. Эффекты снижения давления наполнения желудочков, уменьшения напряжения стенки желудочков и работы сердца в сочетании с улучшением коронарного кровотока, особенно в ишемизированных участках, а также антитромботические эффекты делают нитраты вполне уместным средством терапии больных ОИМ [23, 38]. Внутривенное введение нитроглицерина может уменьшить размеры некроза и летальность при переднем ИМ, если лечение начато в течение первых 4 часов [24]. Мета-анализ 10 рандомизированных исследований раннего внутривенного назначения нитратов с участием, в совокупности, 2042 больных показал снижение смертности на 35% в группе, получавших нитраты. Но ни в одном из двух мета-исследований по использованию нитратов при ОИМ значимого влияния на смертность доказано не было. Нитраты для приема внутрь, назначаемые в первые сутки ИМ, не влияют на летальность в течение первого месяца (ISIS-4, GISSI-3) [21, 25].

Таким образом, нитроглицерин при ОИМ показан для уменьшения сохраняющейся боли, а также в качестве вазодилатора при явлениях левожелудочковой недостаточности. Считается оправданным применение

нитратов у больных высокого риска с большими передними инфарктами с целью уменьшения ремоделирования желудочков и введением препарата внутривенно в течение 24 — 48 часов. В остальных случаях рутинное назначение нитратов не рекомендовано.

В сочетании с аспиринем, бета-блокаторами и ИАПФ эффективная и своевременная реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии с помощью ТЛТ или первичной ангиопластики составляет основу современного лечения ОИМ [58, 25].

Однако, несмотря на все достижения в этой области за последние 20 лет, высокая распространенность и летальность при ОИМ привели к активному изучению третьего направления, связанного с воздействием на процесс энергообразования в миокарде [7].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно показано, что оптимизация энергетического метаболизма миокарда — эффективный способ лечения ИБС [35]. В фундаментальных исследованиях также было убедительно доказано, что оптимизация метаболизма миокарда улучшает состояние жизнеспособных кардиомиоцитов [36]. Поэтому оптимизация энергетического обмена миокарда путем воздействия на его метаболизм в первые часы ОИМ может быть еще одним подходом к ограничению размеров зоны повреждения миокарда.

Основные метаболические подходы к регуляции энергетического обмена заключаются в изменении активности соответствующих ферментов или изменении доступности определенных энергетических субстратов.

Было показано, что, изменив тип используемого клетками энергетического субстрата, можно предотвратить неблагоприятные последствия ишемии. В настоящее время хорошо изучено влияние на энергетический обмен в миокарде внутривенной инфузии смеси глюкозы, инсулина и хлорида калия (поляризующей смеси — ПС), положительный эффект которой обусловлен, в первую очередь, ингибированием бета-окисления СЖК и увеличением синтеза АТФ в ходе гликолиза.

Высокая концентрация глюкозы и инсулина приводит к замене основного энергетического субстрата. Возрастает захват глюкозы, который зависит от концентрации глюкозы в крови, величины коронарного кровотока и экспрессии белков-переносчиков глюкозы GLUT1 и 4 (стимулируемые инсулином) [62]. Происходит усиление гликолиза и снижение концентрации СЖК в плазме, подавление окисления СЖК (которое резко возрастает в острой стадии ОИМ вследствие активации липолиза под действием эндогенных факторов, повышенного уровня циркулирующих катехоламинов и введения гепарина) [50]. Было показано, что происходит непрямо активация ПДГ (за счет ингибирования бета-окисления СЖК), трансформация пирувата в ацетил-КоА с последующей активацией окислительного метаболизма при реперфузии [34].

Экспериментальные исследования на изолирован-

ном сердце убедительно доказали, что воздействия, направленные на увеличение потока субстратов через пируватдегидрогеназу, снижают тяжесть ишемических повреждений и ускоряют восстановление сократительной функции миокарда после наступления коронарной реперфузии [58].

Известно, что при преобладающем бета-окислении ЖК повышается потребность миокарда в кислороде, которая не сопровождается увеличением механической работы [51, 53]. Поэтому цитопротективная терапия при ишемии миокарда направлена на ингибирование утилизации СЖК и усиление гликолиза. Наиболее убедительные доказательства преимущества такого подхода были получены в ходе исследований, выполненных с участием больных ОИМ.

По опубликованным результатам мета-анализа 9 клинических исследований с участием 1932 больных, которым в первые 48 часов с момента появления боли в груди проводилась инфузия ПС (или плацебо), оказалось, что своевременная инфузия ПС позволяла снизить госпитальную летальность на 28% ($p=0,004$). Более того, по данным 4 клинических исследований, при использовании высоких концентраций ПС госпитальная летальность снижалась на 48% [16].

Существует также ряд проспективных исследований, свидетельствующих, что при лечении ОИМ очень эффективно сочетание инфузии ПС и современных методов восстановления коронарного кровотока [6], [41].

По результатам самого крупного за последнее время международного проспективного рандомизированного исследования ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica), где наблюдали 407 больных ОИМ, которым, кроме ТЛТ, проводили инфузию ПС, сочетание методов восстановления коронарного кровотока и инфузии ПС позволило снизить риск госпитальной летальности на 66% ($2p=0,008$). Также было показано, что ТЛТ и инфузия высоких концентраций ПС приводила к достоверному снижению смертности в первый год после ИМ. Благоприятное воздействие на параметры летальности, развитие тяжелой сердечной недостаточности и серьезных аритмий сильнее проявлялось в группе больных, у которых был восстановлен коронарный кровоток [14, 3].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что метаболические методы эффективны в тех случаях, когда скорость коронарного кровотока сохраняется на уровне 10% и более от нормы [4, 27].

Положительные результаты применения ПС подтверждают важность концепции цитопротективной терапии при ОИМ. Терапевтический эффект, наблюдаемый на фоне инфузии ПС и обусловленный изменением энергетического субстрата, может служить основой для разработки других метаболических фармакологических подходов, направленных, в первую очередь, на усиление катаболизма углеводов и снижение интенсивности бета-окисления СЖК во время ишемии и репер-

фузии. Сходным механизмом действия на энергетический обмен миокарда обладают триметазидин, ранолазин, милдронат. Указанные препараты разработаны в пероральной форме, что предполагает возможность их длительного приема.

Наиболее изученным является препарат триметазидин — производное пиреразина. Этот препарат обладает антиангинальными свойствами, и в течение уже нескольких лет используется при лечении стабильной стенокардии [13]. В клинических исследованиях неоднократно был подтвержден его антиангинальный эффект как при монотерапии, так и в сочетании с любыми другими антиангинальными препаратами [56]. Антиангинальные и антиишемические эффекты триметазидина обусловлены ингибированием длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы, фермента, участвующего в четвертом (завершающем) этапе окисления ЖК [37].

Отмечена очень хорошая переносимость триметазидина, а также отсутствие негативного инотропного эффекта и влияния на системную гемодинамику [31]. Этот препарат эффективно уменьшал ишемию по данным проб с физической нагрузкой после длительного лечения больных стабильной стенокардией [12].

Сведений об эффективности триметазидина при ОИМ пока недостаточно. Однако экспериментально было показано, что триметазидин оказывает защитное влияние на метаболизм миокарда и снижает инфильтрацию полиморфонуклеарных клеток в ишемизированном миокарде [66]. Было показано уменьшение размеров инфаркта на моделях ишемии и реперфузии у кроликов, уменьшение РП на моделях у крыс [47].

В реперфузируемом и ишемическом сердце триметазидин модифицирует энергетический метаболизм миокарда путем снижения окисления СЖК и восстанавливает тесную связь между гликолизом и окислительным фосфорилированием, снижая внутриклеточный ацидоз и обеспечивая, таким образом, миокардиальную защиту [9].

Недавно было показано, что на фоне приема триметазидина повышается синтез фосфолипидов *de novo* и параллельно возрастает встраивание жирных кислот в мембранные структуры [61]. Данные результаты помогают объяснить отсутствие аккумуляции недоокисленных производных ЖК.

Есть данные о том, что триметазидин оказывает защитный эффект против свободнорадикального повреждения [42, 43]. Ланкиным В.З. и Тихазе А.К. было установлено, что триметазидин уже через 1 месяц после начала терапии вызывает резкое снижение содержания продуктов свободнорадикального окисления — липопероксидов и малонового диальдегида в атерогенных ЛПНП, выделенных из плазмы крови больных ИБС. Не было выявлено изменений концентрации супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах. Однако было показано более чем двухкратное возрастание активности ГП плазмы на фоне приема триметазидина [1]. По дан-

ным С.Л. Paradopoulos, на фоне лечения триметазидином у больных ОИМ снижается риск возникновения индуцируемых реперфузией аритмий (30,1% vs 56,3%, $p < 0,05$) [54].

Кроме того, триметазидин оказался эффективным в предотвращении интракоронарной агрегации тромбоцитов на модели Фолтса без пролонгации времени кровотечения или нарушений коагуляции [8].

И, хотя триметазидин уже достаточно давно применяется для лечения стабильной стенокардии [37, 36], в литературе имеется небольшое количество работ по применению этого препарата у больных ОИМ [45, 54]. К сожалению, данные о применении триметазидина при ОИМ в сочетании с методами реваскуляризации в мировой литературе еще более немногочисленны и противоречивы. Результаты исследования LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine), в котором у 94 больных ОИМ проводилось изучение сравнительной эффективности триметазидина и плацебо при первичной чрескожной баллонной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) с помощью непрерывного мониторирования сегмента ST во время и после реканализации, показали, что триметазидин ускоряет возвращение сегмента ST к изолинии и уменьшает частоту возникновения ишемических эпизодов на ЭКГ [59].

В 1997 были опубликованы результаты крупного многоцентрового рандомизированного исследования EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) с участием 19 724 больных, в котором сравнивали эффект внутривенного введения триметазидина и плацебо на ближайшую (35-дневную) и отдаленную (до 3 лет) летальность у больных ОИМ, получавших и не получавших ТЛТ. В этом исследовании, так же, как и в LIST, триметазидин применяли болюсно в дозе 40 мг, а затем в виде непрерывной инфузии со скоростью 60 мг/сут на протяжении 48 часов. Анализ результатов по всем пациентам не показал достоверных различий между триметазидином и плацебо. И, хотя в группе больных, которым проводилось ТЛТ, показатели отдаленной выживаемости оказались лучше, чем в группе без ТЛТ, это не было связано с терапией триметазидином. Однако было установлено, что прием триметазидина сопровождался достоверным снижением числа дискинетических сегментов в зоне инфаркта. Было выявлено достоверное снижение 35-дневной летальности на фоне лечения триметазидином в подгруппе больных, которым не проводилась ТЛТ (13,34% vs 15,10%, $p = 0,027$). В этой же подгруппе частота развития выраженной сердечной недостаточности ($p = 0,047$) и фибрилляции желудочков ($p = 0,026$) была достоверно выше на фоне приема плацебо. В подгруппе больных, получавших ТЛТ, на фоне приема триметазидина достоверно отмечено лишь снижение частоты ангинозных эпизодов ($p = 0,044$) [44, 15]. EMIP-FR было пилотным исследованием, дизайн которого разрабатывался более 10 лет назад, и в него включались больные вплоть до 24 ча-

сов от начала ОИМ. В связи с этим, существует точка зрения, что время и способ введения препарата в этом исследовании не были оптимальными [33].

Сегодня представления об ишемии и реперфузии складываются, прежде всего, как о метаболических феноменах, в связи с чем можно считать вполне оправданными воздействия, которые уменьшают накопление или ускоряют вымывание вредных метаболитов в ишемизированной ткани, увеличивают доступность субстрата для анаэробного метаболизма или ослабляют эффекты медиаторов повреждения (такие, как перегрузка кальцием или СРК), нарушающих структуру и функцию внутриклеточных органелл и составных частей клеточных мембран [63, 10].

С этой точки зрения может рассматриваться и сульфат магния, поскольку катион магния является критическим кофактором более 300 внутриклеточных ферментативных процессов, включая некоторые из тех, которые интегрально вовлечены в функции митохондрий, продукцию энергии, поддержание транс-сарколемного ионного градиента, контроля объема клетки и мембранного потенциала покоя [5, 67].

Пациенты с инфарктом миокарда часто имеют общий дефицит магния в организме, обусловленный, в основном, низким содержанием магния в потребляемой пище, предшествующим приемом диуретиков и пожилым возрастом. У таких пациентов также может наблюдаться функциональный дефицит магния за счет захвата свободного магния адипоцитами в остром периоде инфаркта в результате индуцированного катехоламинами липолиза [5, 18]. Миокардиальная потеря магния и потеря магния с мочой при ОИМ приводят к повышенной его потребности у таких пациентов.

В экспериментальных моделях ОИМ, по крайней мере на 4 видах животных, было показано, что дополнительное назначение магния перед коронарной окклюзией, во время окклюзии с последующей реперфузией, но не позднее 15–45 минут от начала реперфузии, уменьшало размеры инфаркта и предотвращало развитие оглушенного миокарда в результате РП. Отсроченное назначение магния оказалось неэффективным в уменьшении миокардиального повреждения [2].

Начиная с 1984 года, был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований с дополнительным назначением магния внутривенно у пациентов с предполагаемым ИМ. Однако роль инфузии солей магния в ранние сроки ИМ с подъемом сегмента ST как средства, способного положительно повлиять на исход заболевания, оставалась не совсем ясной. Результаты 13 исследований с участием более 60 000 больных оказались противоречивыми. По данным мета-анализа 7 исследований, включающих около 1300 пациентов, риск смертности оказался на 45% ниже у пациентов, которые получали магний [64]. Исследование LIMIT-2 показало снижение смертности на 24% к 28 дню у пациентов, получавших магний, в сравнении с плацебо. Снижение смертности в этой группе связы-

вают с уменьшением развития застойной сердечной недостаточности. Длительное наблюдение за этими пациентами выявило также снижение сердечно-сосудистой смертности на 20% через 4,5 года [68]. Однако наиболее крупное исследование ISIS-4 с участием 58050 больных не показало положительного влияния магния на 35-дневную летальность. Оставалось предполагать, что магний может оказаться эффективным в определенной группе больных с высоким риском неблагоприятного исхода (например, у пожилых больных, которым противопоказана ТЛТ). Недавно были опубликованы результаты многоцентрового крупномасштабного рандомизированного исследования MAGIC по применению магния у больных ОИМ с подъемом сегмента ST, спланированного с учетом наиболее оптимального способа использования магния (в первые 6 часов от начала заболевания) и с учетом возможной предполагаемой пользы в группе больных высокого риска. Результаты этого исследования, в котором приняло участие 6213 человек, не показали положительного влияния магния на смертность в течение 30 суток. Магний оказался эквивалентен плацебо в 8 заранее выделенных группах пациентов (у лиц в возрасте 65 лет и старше, подходящих для реперфузионной терапии, и тех, кому реперфузионная терапия не проводилась; при введении болюса препарата в первые 3 часа от начала заболевания и позже; при наличии и отсутствии ИМ в анамнезе; при наличии или отсутствии в анамнезе СД). Вторичные конечные точки (необходимость в лечении сердечной недостаточности, дефибрилляции или ЭКС) в группах магния и плацебо были отмечены с равной частотой.

Таким образом, на основании результатов исследования MAGIC и с учетом предыдущих данных был сделан вывод об отсутствии показаний к рутинному назначению магния у больных ОИМП/ST (как и у больных с подозрением на ИМ) при любой степени риска неблагоприятного исхода. На сегодняшний день очевидно, что сульфат магния может применяться при ОИМ, если на момент поступления у пациента выявлен дефицит магния в плазме (менее 2,0 mEq/l), а также для коррекции гипокалиемии. В случае возникновения *torsades de pointes* рекомендуется болюсное назначение 1–2 г сульфата магния. В остальных случаях рутинное назначение магния у пациентов с ОИМ считается неоправданным ввиду отсутствия эффективности.

Существует еще ряд малоизученных вопросов, касающихся ишемии и реперфузии миокарда. Высокую раннюю летальность у пациентов, получающих реперфузионную терапию, часто связывают с феноменом реперфузионного повреждения (РП). Клинические исследования показывают, что успешная механическая реканализация инфаркт-связанной артерии необязательно сопровождается полной и успешной миокардиальной реперфузией. Считают, что это связано с феноменом «no-reflow», впервые описанным Kloner и Braunwald в 1974 году [30].

В настоящее время нет одобренных фармакологических препаратов для профилактики или ограничения феномена “no-reflow”. Экспериментальные и клинические исследования 2-й фазы предполагают возможную пользу от применения агонистов калиевых каналов, таких как никорандил, аденозин [19, 40]. Мощный антиагрегант, такой как абсиксимаб, может оказать благоприятное воздействие на феномен “no-reflow”, судя по оценке скорости кровотока в исследованиях при ОИМ с первичной ангиопластикой [49].

Центральной ролью свободных радикалов кислорода (СРК) в развитии РП объясняется повышенный интерес к использованию антиоксидантной терапии в плане уменьшения РП. Однако, несмотря на положительные результаты в классических экспериментальных моделях ишемии и реперфузии, клинический опыт применения антиоксидантов оказался разочаровывающим. Применение рекомбинантного супероксида с целью уменьшения РП при ангиопластике не продемонстрировало положительного эффекта.

Витамин Е (альфа-токоферол) является очень мощным антиоксидантом, но его нужно использовать в течение длительного периода и в больших концентрациях, чтобы оказать защитное действие от РП [22], [28].

Наблюдения реперфузируемых пациентов с ОИМ показывают, что воспалительные реакции в сердечной мышце опосредованы цитокинами ИЛ-8 и ИЛ-6, что открывает возможные новые перспективы в плане снижения реперфузионного повреждения путем фармакологических вмешательств против специфических цито-

кинов [47]. Эффективность таких препаратов, как СОД и магний (о чем было изложено выше) быстро снижается, чем позднее они назначены после реперфузии. Это положение подтверждается исследованиями таких новых агентов, как простагландин E1 [56] и ингибитор Na^+/H^+ — обмена [29], которые значительно уменьшают количество миокардиального повреждения, появляющегося с реперфузией, когда они назначаются перед восстановлением коронарного кровотока.

В настоящее время не вызывает сомнения то, что ишемия и реперфузия представляют собой, прежде всего, метаболические феномены. Кардиоцитопротекция представляется перспективным подходом к лечению ОИМ в сочетании с другими методами лечения. Однако несмотря на множество интересных теорий, полученные данные пока не позволяют ясно и четко представить себе механизмы действия кардиопротективных препаратов. В основном это происходит из-за: 1) трудностей в изучении сложных метаболических процессов, на которые могут повлиять эти препараты в таких экстремальных ситуациях, какими являются ишемия и реперфузия; 2) отсутствия сопоставимости и гомогенности экспериментальных моделей; 3) различных доз и способов применения препаратов; и 4) нестандартного ответа на препарат.

Поэтому наиболее вероятным выглядит предположение, что эффективность препарата определяет не отдельный конкретный механизм действия, а их совокупность. Все эти вопросы могут явиться темами дальнейших исследований и публикаций.

Литература

1. Тихазе А.К., Ланкин В.З. Жарова Е.А. Колычева С.В. Триметазидин как антиоксидант непрямого действия. Биохим. Биофиз. 2000; том 130; №10:395-398.
2. Antman EM: Magnesium in acute MI: Timing is critical. Circulation. 92:2367, 1995.
3. Apstein CS. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new, prospective randomized trial. Circulation. 1998; 98:2223-2226.
4. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC. Determinations of a prospective effect of glucose and insulin on the ischaemic myocardium: effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism and ultrastructure during ischaemia and reperfusion. Circ. Res. 1983; 52:515-526.
5. Arsenian MA: Magnesium and cardiovascular disease. Prog. Cardiovasc. Dis. 35:271, 1993.
6. Arsenian M, New PS, Cafasso CM. Safety, tolerability, and efficacy of a glucose-insulin-potassium-magnesium-carnitine solution in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1996; 78:476-479.
7. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T. et al. For the National registry of myocardial infarction 2 investigators. Circulation. 1998; 97:1150-1156.
8. Beltcher PR, Dracke-Holland AJ, Hung JW. et al. Effect of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis. Cardiovasc. Drugs Ther. 1993; 7:149-57.
9. Boddeke E, Hugtenburg J, Jap W, et al. New anti-ischaemic drugs; cytoprotective action with no primary haemodynamic effects. Trends Pharm. Sci. 1989; 10:397-400].
10. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischaemic myocardial dysfunction (“stunned myocardium”). J. Am. Coll. Cardiol. 12:239, 1988.
11. Chamberlain D, beta-blockers and calcium antagonists. In Julian D and E Braunwald (eds). Management in Acute Myocardial Infarction. London, W.B. Saunders Ltd., 1994, P193.
12. Detry JM, Leclercq PJ. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. Am. J. Cardiol. 1995; 76:8B-11B.
13. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Group. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 37:279-88.
14. Diaz R, Paolasso EC, Piegas LS, et al. on behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericana) Collaborative Group. Metabolic modulation of Acute Myocardial Infarction. The ECLA Glucose-insulin-potassium pilot trial, Circulation. 1998; 98:2227-2234.
15. The EMIP-FR Group: Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. Eur. Heart. J. 2000; 21:1537-1546.
16. Fath-Ordoubati F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium (GIK) therapy for treatment of acute myocardial infarction: overview of randomized placebo-controlled trials. Circulation. 1997; 96:1152-1156.
17. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet. 343:311, 1994.
18. Flink EB, Brick JE, Shane SR. Alterations of long-chain free acid and magnesium concentrations in acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med. 141:441, 1981.
19. Grander CB. Adenosine for myocardial protection in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1997; 79:44-8.
20. Gresh BJ, Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage:

- Results of clinical trials and the animal paradigm - paradoxical or predictable? *Circulation*. 88:296,1993.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 343:1115,1994.
 22. Guarnieri C, Giordano E, Muscarello C et al. Vitamin E can protect myocardium against oxidative damage. *Cardiovasc. Res.* 30:153, 1995.
 23. Horowitz LD, Gorlin R, Taylor MJ et al. Effects of nitroglycerin in regional myocardial flow in coronary artery disease. *J. Clin. Invest.* 50:1578,1971.
 24. B Jugdutt, J Warnica, *Lancet*. 1988; 1:1088.
 25. ISIS-4 Collaborative Group: ISIS-4: A randomized fractional trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 345:669,1995.
 26. Karila-Colen D, Juliard JM, Steg PG. Is the "early hasard" related to TIMI-2 patients. *Eur. Heart. J.* 1997; 18 (suppl):280 (abstract).
 27. King L, Boucher F, Opie LH. Coronary flow and glucose delivery as determinations of contracture in the ischaemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 701-725.
 28. Klein HH. Vitamin E cannot protect myocardium against oxidative damage. *Cardiovasc. Res.* 30:156, 1995.
 29. Klein HH, Pich S, Bohle RM, et al. Myocardial protection by Na⁺/H⁺ exchange inhibition in ischaemic, reperfused porcine heart. *Circulation*. 92:912, 1995.
 30. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB, The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974; 54:1496-508.
 31. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur. Heart. J.* 1992; 13:1109-15.
 32. Latini R, Maggioni AP, Flather M et al. "ACE-inhibitors use in patients with myocardial infarction": Summary of evidence from clinical trials. *Circulation*. 32:3132, 1995.
 33. Letters to editor. M Marzilli, et al. *Eur. Heart J.* Vol 22, issue 11, June 2001, pp. 973-978.
 34. Liu B, el Alaoui-Talibi Z, Clanachan AS et al. Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO₂ during reperfusion of ischaemic heart in rats. *Am. J. Physiol.* 1996; 270:H72-H8.
 35. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease. *Eur. Heart. J.* 1999; 1 (suppl O):O32-O39.
 36. Lopaschuk GD. Treating ischaemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82:14K-17K.
 37. Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acids oxidation in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30:A112.
 38. Loscolzo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am. J. Cardiol.* 70:18B, 1992.
 39. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction: Enzymatic estimation of infarct size. *Am. J. Cardiol.* 56:27G, 1985.
 40. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata A et al. Does adenosine in conjunction with thrombolysis reduce infarct size? Results from a controlled, randomized AMISTAD trial. *Circulation*. 1997; 96 (suppl I): 1-206.
 41. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Weden H., Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group. *Diabetes-Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur. Heart J.* 1996; 17:1337-1344.
 42. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J. Clin. Pharmacol.* 1985; 20:148-51.
 43. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Trimetazidine protects the human red blood cells against oxygen free radical damage. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 4 (suppl 4):818-9].
 44. Maroko PR, Braunwald E. Modification of myocardial infarct size after coronary occlusion. *Ann. Intern. Med.* 79:720,1973.
 45. Meneveau N, Knaflitz K, Louis J et al. Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP-FR angiography substudy. *Eur. Heart. J.* 1997; 18:171.
 46. Mueller HS, Ayres SM. The role of propranolol in threatened of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 19:405, 1977.
 47. Neuman F-j, Ott I, Gawaz M et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*. 92:748, 1995.
 48. Noble MI, Belcher PR, Dracke-Holland AJ. Limitation of infarct size by trimetazidine in rabbit. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76:41B-44B.
 49. Neumann FJ, Blasini R, Schitt C et al. Effect of glycoprotein 11b/11a receptor blockade on recovery coronary flow and left ventricle function after placement coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 98: 2695-701.
 50. Norris RM, Clarke ED, Sammel NL et al. Protective effect of propranolol in threatened of myocardial infarction. *Lancet* 2:907, 1978.
 51. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*. 1994; 343:155-158.
 52. Opie LH. Glucose and the metabolism of ischaemic myocardium. *Lancet*. 1995, 345:1520.
 53. Opie LH. Metabolism of fatty acids, glucose and catechoamines in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1975; 36:938-953.
 54. Paradopoulos CL, Kanonidis IE, Kortidis PS et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 1996; 55:137-42.
 55. Pfeffer M. ACE inhibition in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 332:118, 1995.
 56. Sellier P. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990; 4 (suppl 4):822-3.
 57. Smalling RW, Feld S, Ramanna N et al. Infarct salvage with liposomal prostaglandin E1 administered by intravenous bolus immediately before reperfusion in a canine infarction-reperfusion model. *Circulation*. 92:935, 1995.
 58. Sleight P, for the ISIS Study Group. Beta-blockade early in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60:6A-12A.
 59. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis. *Eur. Heart J.* 1998; 19:365 (abstract).
 60. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc. Res.* 1997; 33:243-257.
 61. Sentex E, Sergiel JP, Lusien A, Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem.* 1997; 175:153-162.
 62. Sun D, Nguen N, DeGrado TJ et al. Ischaemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT 4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation*. 1994; 89:793-898.
 63. Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: From the concepts to clinical applications. *Curr. Probl. Cardiol.* 19:57,1997.
 64. Teo KK, Yusuf S. Role of magnesium in reducing mortality in acute myocardial infarction: A review of the evidence. *Drugs* 46:347, 1993.
 65. Waagstein F, Hjalmarson AC. Double-blind study of the effect of cardioselective beta-blockade on chest pain in acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 587 (Suppl):201, 1975.
 66. Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation in the rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1993; 22:828-33.
 67. Woods KL. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 32:3, 1991.
 68. Woods KL, Fletche S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMI-2). *Lancet*. 343:816, 1994.
 69. Yusuf S, Wittes J, Friedman L; Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 260:2088, 1988.

БЕССИМПТОМНАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА: СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ДОКАЗАННЫМ, НЕДОКАЗАННЫМ

Орлов В.А., Урусбиева Д.М.

Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва

Ишемия миокарда - надежный показатель физиологически значимой ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В течение последних двух десятилетий, по данным эпидемиологических исследований и проспективных наблюдений, было установлено, что ишемия миокарда является неблагоприятным прогностическим фактором как у лиц без симптомов ИБС [2, 3], так и у пациентов с доказанной ИБС [4, 5]. Результаты этих работ выявили настолько высокую прогностическую значимость ишемии миокарда у бессимптомных пациентов, что Американская ассоциация сердца (American Heart Association) и Американская коллегия спортивной медицины (American College of Sports Medicine) рекомендовали до начала программ интенсивных физических тренировок у мужчин 45 лет и женщин >55 лет без явных заболеваний сердца и даже без факторов риска их развития проводить максимальный тест с физической нагрузкой на тредмиле [6].

Несмотря на эти рекомендации, вопрос о целесообразности проведения рутинных скрининговых исследований у практически здоровых лиц с целью выявления ишемии миокарда остается дискуссионным. Это связано с тем, что у практически здоровых лиц ишемия миокарда нередко диагностируется во время нагрузочного теста только по изменению сегмента ST, но без сопутствующих болей в грудной клетке. Отсутствие симптоматики явилось основанием для предположения о том, что изменения сегмента ST во время теста с физической нагрузкой, не сопровождающиеся болями в грудной клетке, не всегда отражают ишемические изменения миокарда и могут быть источником ложноположительных данных. Подобные сомнения возникли вследствие неправильного отбора пациентов для стресс-теста, при котором большинство обследованных исходно имели низкую вероятность диагноза ИБС. В то же время, при правильном отборе на исследование (то есть, лиц с высокой вероятностью ИБС) безболевая депрессия сегмента ST при нагрузке позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти [7].

Таким образом, одной из важных проблем является отбор пациентов для дополнительного обследования с целью выявления безболевой ишемии миокарда. Прежде чем перейти к разделу обзора, в котором

будут обсуждаться эти вопросы, остановимся на вопросах диагностики и патогенезе безболевой ишемии миокарда.

Диагностика безболевой ишемии миокарда.

Преходящая ишемия миокарда наиболее часто бывает субэндокардиальной. Эпизоды субэндокардиальной ишемии обычно диагностируются с помощью ЭКГ мониторингирования по горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST >1 мм на расстоянии 0,06-0,08 с от точки J продолжительностью не менее 1 минуты [8].

Преодолев первоначальные технические трудности правильного воспроизведения низкочастотных ЭКГ сигналов, современная технология позволяет достоверно воспроизводить положение ST сегмента с помощью устройств для ЭКГ мониторингирования. Возможность выявления ишемии миокарда с помощью ЭКГ мониторингирования увеличилась за счет использования двухполюсных грудных отведений. При этом одним из отведений обязательно должно быть модифицированное отведение V5 - CM-V5, так как оно обладает наибольшей чувствительностью для выявления депрессии сегмента ST, независимо от локализации ишемии. В настоящее время появились ЭКГ мониторы, позволяющие делать запись от трех и даже двенадцати отведений. Однако вопрос о целесообразности использования более двух отведений для улучшения диагностики субэндокардиальной ишемии пока не решен. Так, Lanza G.A. et al. [9] показали, что добавление третьего отведения увеличивает чувствительность ЭКГ мониторингирования для выявления субэндокардиальной ишемии с 94% до 96%, то есть, только на 2%.

Причины отсутствия болевого синдрома при ишемии миокарда.

Отсутствие стенокардии во время ишемии миокарда в некоторых случаях, по-видимому, можно объяснить небольшой продолжительностью и/или небольшой выраженностью ишемии [10]. Когда же ишемия имеет значительную выраженность и продолжительность, несколько механизмов могут обуславливать отсутствие болевого синдрома. Вероятно, причины отсутствия стенокардии различны (1) у больных с сочетанием болевых и безболевых приступов, (2) у больных с преимущественно безболевыми приступами и (3) у больных сахарным диабетом [11].

Причины отсутствия стенокардии у пациентов с сочетанием болевых и безболевых приступов ишемии миокарда

У большинства пациентов со стенокардией эпизоды болевой ишемии миокарда могут чередоваться с безболевыми эпизодами. Импульсы, проводимые по кардиальным афферентным нервным волокнам, модулируются в ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки (афферентные волокна сердца, проходящие в симпатических нервах) или в ядрах tractus solitarius (афферентные волокна сердца, проходящие в парасимпатических нервах). Затем модуляция импульсов осуществляется в сером веществе головного мозга, расположенном около силвиева водопровода, в гипоталамуме и таламусе. После этого импульсы билатерально подходят к различным участкам коры головного мозга. Только после достижения этих участков коры головного мозга импульсы, генерируемые за счет ишемии миокарда, могут трансформироваться в болевые ощущения [11].

Реакция внутренних ганглиев сердца изменяется в возбуждающих и тормозящих синапсах. Местное воздействие на внутренние кардиальные нейроны таких веществ, как субстанция Р, брадикинин, окситоцин, ацетилхолин, никотин, аденозин и АТФ приводит к изменению активности внутренних нейронов сердца [12]. Воздействие субстанции Р и аденозина на эпикардальную область сердца изменяет активность нейронов. Было установлено, что аппликация субстанции Р, брадикинина, аденозина и АТФ на эпикардальную поверхность сердца изменяет активность нейронов узловых ганглиев в течение 45 минут после воздействия. Инфузия очень низких доз аденозина может уменьшить выраженность стенокардии, вызванной физической нагрузкой [13]. Обобщая эти данные, можно сделать вывод о том, что восприятие ишемических болей в грудной клетке зависит не только от выработки сигналов, инициируемых ишемией миокарда, но и от модуляции их во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки.

Дальнейшее изменение импульсов, вызванных ишемией и идущих по афферентным нервным волокнам сердца, может происходить в ЦНС на спинальном или супраспинальном уровне. Однако после достижения ЦНС афферентные импульсы, вызванные ишемией миокарда, проводятся в спиноталамическом тракте совместно с другими висцеральными и соматическими афферентными нервными импульсами. Следовательно, маловероятно, что на этом уровне возможно избирательное подавление ишемических болей в грудной клетке, имеющих одинаковую продолжительность и выраженность [11]. Таким образом, точный механизм отсутствия болевого синдрома у пациентов с сочетанием болевых и безболевых приступов ишемии остается неизвестным.

Причина отсутствия стенокардии у пациентов с преобладанием безболевой ишемии миокарда

У больных, которые никогда не испытывают ангинозных болей даже при развитии выраженной, продолжительной ишемии или у которых возникают преимущественно безболевые приступы, отсутствие болей может быть обусловлено психологическими факторами, которые стойко подавляют восприятие боли. Это предположение подтверждается генерализованным нарушением восприятия боли у этих пациентов. Действительно, у больных, у которых все или большинство эпизодов ишемии миокарда безболевые, имеют достоверно более высокий порог и толерантность к болевым стимулам по сравнению с пациентами, у которых большая часть эпизодов ишемии болевые. Эти данные подтверждаются при использовании следующих типов стимуляции: ишемия предплечья, холодовая вазопрессорная стимуляция, электрическая стимуляция кожи, внутривенное введение аденозина и стимуляция зубной пульпы. Кроме того, изучение личностных особенностей у пациентов с бессимптомной ишемией выявляет достоверно более низкие показатели "нервности" и "возбудимости", а также более высокие показатели "мужественности" и меньшую предрасположенность к жалобам [14].

Существует предположение о роли эндогенных опиоидов в патогенезе безболевой ишемии миокарда. Существует три группы эндогенных опиоидов, происходящих от трех разных молекул-предшественников: (1) эндорфины, которые секретируются, в основном, гипофизом; (2) энкефалины, которые секретируются, в основном, надпочечниками; (3) динарфины, источник которых пока неизвестен. Эндогенные опиоиды действуют центрально, вызывая селективное подавление ноцицептивных нейронов [15].

На возможную роль опиоидов в патогенезе бессимптомной ишемии указывает исследование Van Rijn J. и Rabkin S.W. [16], в котором было установлено, что налоксон (мощный антагонист эндорфинергических рецепторов) приводит к появлению раннего болевого синдрома в грудной клетке при ишемии миокарда, вызванной ТТФН на тредмиле у пациентов со стабильной стенокардией. В то же время, ряд других исследований не подтвердил влияния налоксона на возможность провокации стенокардии у пациентов с бессимптомной ишемией миокарда [17; 18]. Противоречивы также данные исследований, в которых сравнивали уровни эндорфинов у пациентов с преобладанием болевых или безболевых приступов ишемии миокарда [19].

Общий механизм, который обуславливает преобладание безболевых эпизодов ишемии миокарда, может состоять в избирательном нарушении передачи в кору головного мозга нервных импульсов, ге-

нерируемых вследствие ишемии миокарда. Исследование с использованием позитронной эмиссионной томографии показало значительно меньшую активацию коры головного мозга во время ишемии миокарда у пациентов с бессимптомной ишемией миокарда, по сравнению с пациентами со стенокардией [20].

Клиническая и прогностическая значимость безболе- вой ишемии миокарда при стабильном течении коронар- ной болезни сердца

Оценка суточного ритма эпизодов ишемии миокарда при стабильном течении ИБС выявляет пик их возникновения в утренние часы, особенно в течение первых часов после пробуждения и начала трудовой активности, то есть в период, которому соответствует максимальная симпатическая активация с соответствующим повышением потребности миокарда в кислороде и тонуса коронарных артерий.

У пациентов со стабильным течением ИБС наличие бессимптомных эпизодов ишемии миокарда, по данным амбулаторного ЭКГ мониторингирования (АЭКГМ) в течение обычной повседневной активности, может указывать на неблагоприятный прогноз. Так, в исследовании Tzivoni D. et al. [21] при исследовании 224 больных со стабильным течением ИБС после инфаркта миокарда у 33% выявлялись эпизоды безболевой ишемии миокарда при 24 ч. ЭКГ мониторингировании. В течение 28 мес. наблюдения частота сердечно-сосудистых событий (кардиальная смерть, повторный инфаркт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, выполнение баллонной ангиопластики или АКШ) составила 51% среди больных с эпизодами ишемии по данным 24 ч. ЭКГ мониторингирования, по сравнению с 12% среди пациентов без подобных изменений ($p < 0,0001$). Ишемия миокарда, по данным суточного ЭКГ мониторингирования, оказалась достоверно более высоким неблагоприятным прогностическим фактором, по сравнению с ишемией, выявляемой при тесте с физической нагрузкой ($p < 0,001$) [21].

Данные о более высокой прогностической значимости выявления ишемии миокарда при АЭКГМ, по сравнению с тестом толерантности к физической нагрузке (ТТФН), были подтверждены в исследовании Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study [22].

Были установлены достоверные прямые корреляции между индексами ишемии по данным ТТФН (число отведений ЭКГ с депрессией сегмента ST, время нагрузки до развития депрессии сегмента ST, сохранение депрессии сегмента ST в восстановительном периоде, максимальная глубина депрессии сегмента ST) и наличием и частотой бессимптомной ишемии по данным АЭКГМ. Несмотря на наличие корреляций между ТТФН и АЭКГМ в установлении факта ишемии, корреляции между индексами выраженнос-

ти ишемии во время ТТФН и АЭКГМ оказались низкими [22].

В исследовании Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS) [23] не было получено достоверных корреляций между числом эпизодов ишемии миокарда при АЭКГМ и продолжительностью нагрузки до появления депрессии сегмента ST. Таким образом, хотя ТТФН оказался полезен для выявления больных с высокой вероятностью ишемии миокарда при АЭКГМ, частота ишемических эпизодов, выявляемых при АЭКГМ, не отражала выраженность ишемии по данным ТТФН. Поскольку прогноз больных со стабильной стенокардией может определяться не только тяжестью ишемии миокарда при ТТФН, но наличием и частотой бессимптомных эпизодов ишемии при АЭКГМ, мониторингирование представляет дополнительную и независимую прогностическую информацию [22].

Амбулаторное ЭКГ мониторингирование оказывает существенную диагностическую помощь в оценке больных с так называемым "кардиологическим" синдромом X (ангинозные боли, положительный ТТФН, нормальные коронарные артерии при коронароангиографии), который считают проявлением микрососудистой коронарной болезни. Анализ эпизодов депрессии сегмента ST у этих пациентов выявил их сходство с таковыми у больных со стабильным течением ИБС [24]. Было также показано, что АЭКГМ выявляет эпизоды депрессии сегмента ST у части больных (до 50%) со стенокардией и нормальными коронарными артериями, но отрицательным ТТФН, что может указывать на преимущественно вазомоторные микроциркуляторные нарушения в генезе болевого синдрома и у этой категории больных, так же, как при классическом синдроме X [25].

У больных ИБС, которым проводится оперативное лечение (не кардиохирургическое), наличие эпизодов ишемии миокарда в послеоперационном периоде (97% из них — безболевые) высоко коррелирует с неблагоприятным исходом вследствие кардиальных осложнений [26].

Клиническая и прогностическая значимость безболе- вой ишемии миокарда при острых коронарных синдро- мах

Острый коронарный синдром, включающий нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без зубца Q, характеризуется очень высоким риском развития инфаркта миокарда с зубцом Q или смерти. Важным прогностическим признаком при острых коронарных синдромах считается преходящая ишемия миокарда, определяемая по изменению сегмента ST при длительном мониторингировании ЭКГ [27].

Еще в 1986 г. Gottlieb S.O. et al. [28] на основании анализа 24 ч. ЭКГ мониторингирования у больных, госпитализированных по поводу нестабильной стено-

кардии, установили, что инфаркт миокарда развивается у 16% пациентов с эпизодами преходящей ишемии, но только у 3% — без них ($p=0,005$). В этом же исследовании было установлено, что увеличение общего времени ишемии >60 минут за 24 ч. повышало предсказательную ценность в отношении коронарных событий, включая процедуры реваскуляризации [28].

В более позднем исследовании Rebuzzi A. et al. [29] при обследовании 102 больных с нестабильной стенокардией выявили еще более высокую прогностическую значимость эпизодов депрессии сегмента ST при 24 ч. ЭКГ мониторинговании. Острый инфаркт миокарда развился у 36% больных с депрессиями сегмента ST при суточном мониторинговании и только у 4% пациентов — без депрессий ($p<0,001$). При мультивариационном анализе преходящая ишемия миокарда по данным 24 ч. ЭКГ мониторингования оказалась наиболее сильным предиктором неблагоприятных кардиальных событий.

Прогностическая ценность выявляемой при суточном мониторинговании ЭКГ депрессии сегмента ST у больных с нестабильной стенокардией увеличивается при одновременном изучении частотных показателей вариабельности ритма сердца. Так, при сочетании ишемических депрессий сегмента ST во время 24 ч. ЭКГ мониторингования с соотношением низкочастотных и высокочастотных составляющих спектра (low frequency to high frequency (LF/HF) ratio) $>1,3$ риск осложнений возрастал в 4 раза по сравнению с пациентами, у которых выявляли депрессии сегмента ST, но при соотношении LF/HF $<1,3$ [24].

Подробный анализ особенностей ишемии миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом был проведен в исследовании Patel D.J. et al. [30] у 256 больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q проводилось 48 ч. ЭКГ мониторингование на фоне максимальной медикаментозной терапии. В течение 10 629 часов мониторингования у 44 пациентов (17,2%) развилось 176 эпизодов преходящей ишемии. Средняя ЧСС в момент развития ишемии составляла 68 12,8 ударов в минуту, причем ЧСС во время бессимптомной ишемии миокарда достоверно не отличалась от ЧСС во время болевой ишемии. Более половины эпизодов ишемии миокарда развивались без предшествующего повышения ЧСС. Большая часть эпизодов ишемии (64%) развивалась в период с 22 ч. до 8 ч. Время возникновения и характер эпизодов ишемии не различались у больных с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, но при инфаркте миокарда эпизоды ишемии возникали чаще по сравнению с нестабильной стенокардией (27,3% и 15,1%, соответственно) и были более длительными (в среднем, 20,0 и 13,5 минут, соответственно, $p<0,01$).

Таким образом, при острых коронарных синдромах имеется низкий порог возникновения преходящей ишемии, которая возникает без повышения потребности миокарда в кислороде, чаще — в ночной период, а не в утренние часы. Это отличает ишемию миокарда при острых коронарных синдромах от ишемии, возникающей при стабильном течении ИБС [30].

Прогностическая значимость безболевого ишемии миокарда при остром инфаркте миокарда и в различные сроки после него

В нескольких исследованиях было показано прогностическое значение безболевого ишемии миокарда во время ЭКГ мониторингования перед выпиской из стационара больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Так, Gill J.B. et al. [31] на основании исследования 406 пациентов установили, что 1-годовая летальность составляет 11,6% среди пациентов с признаками преходящей ишемии при 48 ч. ЭКГ мониторинговании и только 3,9% среди пациентов без ишемических эпизодов ($p=0,009$). Такая же тенденция отмечена и в отношении комбинированной конечной точки смерти или повторного инфаркта: 23,2% и 9,6%, соответственно, в группе больных с эпизодами ишемии и без них ($p=0,001$).

При длительном наблюдении в течение 28 мес. за 239 пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, было установлено, что среди больных, имевших признаки безболевого ишемии миокарда при ЭКГ мониторинговании перед выпиской, у 29% отмечалась смерть или повторный инфаркт, в то время как среди больных без ишемии за тот же период лишь у 8% произошли эти события ($p<0,01$). Причем, при мультивариационном анализе безболевого ишемии оказалась единственным независимым предиктором повторного инфаркта (отношение шансов — 8,7; $p=0,006$).

Считается, что безболевого ишемии миокарда как прогностический фактор приобретает дополнительную ценность в подгруппе пациентов высокого риска, включая тех, у кого проведение ТТФН противопоказано и у больных с низкой ФИ ЛЖ.

По-видимому, прогностическое значение бессимптомной ишемии миокарда снижается, по мере увеличения срока после перенесенного инфаркта. Moss A.J. et al. [32] изучали роль ТТФН, стресс-теста с оценкой перфузии миокарда с помощью ^{201}Tl и АЭКГМ у 966 больных через 1-6 мес. после острого инфаркта миокарда и не выявили прогностического значения бессимптомной ишемии миокарда по данным АЭКГМ в отношении повторных ишемических событий. Положительный стресс-тест с ^{201}Tl имел только пограничную статистическую значимость в отношении прогноза этих событий.

В исследовании Casella G. et al. [33], включавшем 766 больных пациентов со стабильным течением ИБС после инфаркта миокарда (средний срок после

инфаркта составлял $2,8 \pm 0,75$ лет), было установлено, что безболевого ишемия во время ТТФН указывала на менее выраженную ишемию миокарда. Так, у пациентов с безболевого ишемией была выше продолжительность выполнения нагрузки, выше ишемический порог и короче период до нормализации сегмента ST, по сравнению с пациентами, имеющими болевую ишемию миокарда ($p < 0,001$ для всех показателей). На основании полученных данных, авторы делают заключение о том, что пациенты со стабильным течением ИБС после перенесенного инфаркта миокарда представляют собой категорию низкого риска, а бессимптомный характер ишемии миокарда у этих больных не является неблагоприятным прогностическим фактором.

Клиническая значимость выявления безболевого ишемии миокарда у больных сахарным диабетом

Больные сахарным диабетом имеют достоверно повышенный риск развития коронарного атеросклероза и могут переносить "бессимптомный" инфаркт миокарда, не сопровождающийся болями в грудной клетке. Исходя из этих предпосылок, можно было бы ожидать более высокую частоту выявления бессимптомной ишемии миокарда у пациентов с ИБС на фоне сахарного диабета, по сравнению с больными ИБС без диабета.

Бессимптомное течение ИБС у больных сахарным диабетом некоторые авторы объясняют наличием автономной нейропатии с вовлечением афферентных нервов сердца. Нейропатия может быть подтверждена с помощью гистологических и физиологических методов исследования. Fearman I. et al. [34] при исследовании сердца 5 больных с сахарным диабетом, умерших от безболевого инфаркта миокарда, установили, что симпатические и парасимпатические интрамиокардиальные нервы имеют морфологические изменения, характерные для диабетической нейропатии (четкообразное утолщение нервных волокон, их веретенообразное изменение, фрагментация волокон, снижение количества нейронов).

В исследовании Niakan E. et al. [35] у 73 пациентов изучали зависимость между наличием периферической нейропатии и частотой развития безболевого инфаркта миокарда. Установили, что у больных с признаками нейропатии безболевого инфаркт миокарда развился в 20% случаев, в то время как у больных без признаков автономной дисфункции — только в 4% случаев.

Однако данные о распространенности безболевого ишемии миокарда (по данным ТТФН и АЭКГМ) среди больных с сахарным диабетом и ИБС, по сравнению с больными ИБС, но без диабета, неоднозначны. Одни авторы указывают на большую частоту бессимптомной ишемии миокарда у больных сахарным диабетом по данным ТТФН и АЭКГМ, другие не отме-

чают достоверных различий в распространенности бессимптомной ишемии миокарда во время ТТФН, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Попытки ответить на вопрос о распространенности безболевого ишемии миокарда были предприняты с помощью анализа данных уже упоминавшегося выше исследования Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. Сравнивали частоту возникновения и характеристики ишемии миокарда во время ТТФН и 48 ч. ЭКГ мониторингирования у 77 пациентов с ИБС и сахарным диабетом, контролируемым гипогликемическими препаратами или инсулином, и у 481 пациента с ИБС, но без диабета. Многососудистое поражение коронарных артерий чаще встречалось у больных с сахарным диабетом, по сравнению с пациентами без диабета (87% и 74% соответственно, $p = 0,01$). Процент больных без стенокардии во время ТТФН был почти одинаков в группе пациентов с диабетом и без диабета (36% и 39%, соответственно). Время до появления депрессии сегмента ST 1 мм и время до развития приступа стенокардии достоверно не различалось между группами. Доля пациентов, которые имели только бессимптомные депрессии сегмента ST при 48 ч. АЭКГМ также была почти одинакова в группе пациентов с диабетом и без диабета (94% и 88%, соответственно). В то же время, в группе больных с диабетом, по сравнению с пациентами без диабета, отмечена меньшая общая продолжительность ишемии за 24 ч. ($15,0 \pm 21,4$ и $23,6 \pm 31,1$ минуты, соответственно, $p = 0,02$), меньшая средняя продолжительность одного эпизода ишемии ($6,3 \pm 4,6$ и $9,0 \pm 8,7$ минут, соответственно, $p < 0,01$), а также меньшая глубина депрессии сегмента ST. Таким образом, исследование ACIP установило одинаковую частоту возникновения бессимптомной ишемии миокарда по данным ТТФН и 48 ч. АЭКГМ у больных с ИБС на фоне сахарного диабета и пациентов с ИБС, но без диабета, несмотря на более выраженное и диффузное поражение коронарных артерий у больных с диабетом. Некоторые авторы оспаривают правомочность выводов исследования ACIP об отсутствии достоверных различий в распространенности безболевого ишемии миокарда у больных ИБС на фоне сахарного диабета и больных ИБС без диабета, подчеркивая отсутствие данных о частоте автономной дисфункции среди обследованных пациентов с сахарным диабетом.

Таким образом, несмотря на теоретические предпосылки, данные о том, что диабетическая автономная нейропатия является основной причиной бессимптомного течения ИБС у многих пациентов с сахарным диабетом, пока не нашли строгих доказательств в клинических или эпидемиологических исследованиях. Большую частоту бессимптомного течения ИБС у пациентов с сахарным диабетом в настоящее

Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования бессимптомной ишемии миокарда

Название исследования	Автор и год публикации	Изучаемые препараты	Количество больных	Результат
Atenolol Silent Ischemia Study Trial (ASIST)	Pepine C.J., 1994	Атенолол vs Плацебо	306	Преимущество атенолола по сравнению с плацебо: уменьшение ишемии и улучшение выживаемости без кардиальных событий
Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE) trial	Deanfield J.E., 1994	Амлодипин vs Плацебо	315	Преимущество амлодипина по сравнению с плацебо: уменьшение ишемии
Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS)	Davies R.F., 1995	Амлодипин, Атенолол или их комбинация	100	Оба препарата лучше, чем плацебо; комбинация лучше, чем монотерапия
Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS)	von Arnim T., 1995	Бисопролол vs Нифедипин	330	Оба препарата эффективны для уменьшения ишемии, но бисопролол лучше, чем нифедипин
Total Ischemic Burden European Trial (TIBET)	Dargie H.J., 1996	Атенолол, Нифедипин или их комбинация	682	Оба препарата эффективны для уменьшения ишемии, но комбинация лучше, чем монотерапия

время чаще всего объясняют более высокой распространенностью ИБС среди этих больных и более выраженным у них коронарным атеросклерозом, при котором возрастает частота выявления ишемии миокарда, включая и бессимптомную, по сравнению с лицами без диабета.

Подходы к лечению безболевого ишемии миокарда

Общей терапевтической стратегией у пациентов с установленным диагнозом ИБС является модификация факторов риска и использование дезагрегантов. Этот подход рекомендуется применять у всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия бессимптомной ишемии.

Получены данные о том, что снижение уровня холестерина плазмы может уменьшить выраженность безболевого ишемии миокарда у больных с доказанной ИБС. Так, в небольшом рандомизированном исследовании [36], включавшем 40 пациентов с доказанной ИБС и эпизодами депрессии сегмента ST при АЭКГМ, на фоне диеты и терапии ловастатином через 4-6 мес. терапии отмечено полное исчезновение эпизодов ишемии миокарда у 65% больных, в то время как в контрольной группе — только у 10%. Снижение выраженности ишемии в группе лечения, по сравнению с контрольной, оказалось статистически достоверным ($p < 0,001$). Уменьшение выраженности безболевого ишемии миокарда на фоне терапии статинами связывают с улучшением функции эндотелия.

Методы лечения, непосредственно направленные на уменьшение ишемии миокарда, включают фармакологические (терапия бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитратами) и инвазивные (ангиопластика коронарных артерий и аортокоронарное шунтирование).

В табл. 1 суммированы данные рандомизирован-

ных исследований эффективности медикаментозной терапии при бессимптомной ишемии миокарда.

Исследование Atenolol Silent Ischemia Study Trial (ASIST) было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в котором была доказана способность бета-адреноблокаторов уменьшать частоту возникновения эпизодов бессимптомной ишемии миокарда и улучшать клинические исходы пациентов. В этом исследовании 306 больных с доказанной ИБС и признаками ишемии миокарда при АЭКГМ рандомизировались в группу лечения атенололом в дозе 100 мг/сут или плацебо. После 4-х недель терапии атенололом уменьшилось количество эпизодов ишемии (в среднем, с $3,6 \pm 4,4$ до $1,7 \pm 4,6$; $p < 0,001$) и их продолжительность (с $30 \pm 3,3$ до $16,4 \pm 6,7$ минут) по данным 48 ч. ЭКГ мониторинга. Выживаемость без кардиальных событий в группе атенолола оказалась выше по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0066$). Наиболее сильным предиктором выживаемости без кардиальных событий оказалось отсутствие ишемии при АЭКГМ через 4 недели от начала лечения.

В исследовании Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE) 315 больных со стабильным течением ИБС и наличием более 4-х эпизодов ишемии миокарда при 48 ч. ЭКГ мониторинга рандомизировали в группы приема амлодипина или плацебо. Две трети больных в каждой группе получали бета-адреноблокаторы. По сравнению с плацебо, амлодипин достоверно снижал частоту возникновения и продолжительность эпизодов ишемии ($p = 0,025$).

В исследовании Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) у 100 пациентов со стабильным течением ИБС и ишемией миокарда при ТТФН на тредмиле и АЭКГМ сравнивали терапию амлодипином с плацебо, терапию атенололом с пла-

Таблица 2

Частота достижения конечных точек в Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study

Событие	Группа стенокардии	Группа лечения стенокардии и ишемии	Группа реваскуляризации
Смерть	4,4%	1,6%	0*
Смерть или инфаркт миокарда	8,8%	6,0%	2,6%†
Комбинированная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация или госпитализация)	32,0%	31,0%	18,0%**††

* $p=0,003$, группа лечения стенокардии по сравнению с группой реваскуляризации† $p=0,01$, группа лечения стенокардии по сравнению с группой реваскуляризации** $p=0,002$, группа лечения стенокардии по сравнению с группой реваскуляризации†† $p=0,004$, группа лечения стенокардии и ишемии по сравнению с группой реваскуляризации

цебо, а также оценивали комбинированную терапию атенололом и амлодипином. Амлодипин был более эффективен для уменьшения ишемии, вызванной физической нагрузкой, в то время как атенолол оказался эффективнее для предупреждения ишемии, выявляемой при АЭКГМ. Комбинированная терапия амлодипином и атенололом оказывала более выраженное антиишемическое действие по сравнению с монотерапией каждым из препаратов.

Исследование Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) включало 330 больных со стабильной стенокардией, положительным ТТФН и при наличии более 2-х эпизодов ишемии миокарда при суточном ЭКГ мониторингировании. В группу лечения бисопрололом был включен 161 пациент, в группу лечения длительно действующей формой нифедипина - 169 больных. Бисопролол и нифедипин достоверно уменьшали среднее количество эпизодов ишемии. Однако бисопролол оказался эффективнее нифедипина в отношении уменьшения частоты и продолжительности ишемии.

В исследовании Total Ischemic Burden European Trial (TIBET) 682 больных со стабильной стенокардией рандомизировались в группы лечения атенололом, нифедипином или их комбинацией. До рандомизации и на фоне лечения больным проводили ТТФН и АЭКГМ. Уменьшение ишемии было отмечено во всех трех группах. В группе комбинированной терапии степень уменьшения ишемии была выражена больше, чем в каждой из групп монотерапии. Ежегодная частота возникновения первичной конечной точки (смерти или нефатального сердечно-сосудистого события) не различалась между двумя группами.

Одним из наиболее значимых исследований бессимптомной ишемии миокарда является Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. Это пока единственное исследование, в котором сравнивали различные стратегии лечения больных с ИБС и бессимптомной ишемией миокарда. В ACIP study было включено 558 больных с ангиографически доказанной ИБС и коронарной анатомией, допускающей

реваскуляризацию. Рандомизация осуществлялась в одну из трех групп: (1) лечение стенокардии с титрованием доз антиангинальных препаратов до исчезновения стенокардии ($n=183$), (2) лечение стенокардии и ишемии под контролем АЭКГМ ($n=183$), (3) реваскуляризация с помощью ангиопластики или аортокоронарного шунтирования ($n=192$; из них 49% проведена ангиопластика, 41% — аортокоронарное шунтирование и 10% не проводилось вмешательство). Медикаментозная терапия в двух группах медикаментозной терапии проводилась атенололом или комбинацией атенолола с нифедипином, или дилтиаземом, или комбинацией дилтиазема с изосорбидом динитратом. Ишемия миокарда при АЭКГМ через 12 недель от начала лечения не регистрировалась у 39% группы лечения стенокардии, у 41% больных группы лечения стенокардии и ишемии и у 55% группы реваскуляризации. Все три стратегии лечения приводили к уменьшению среднего количества эпизодов ишемии и общей продолжительности периодов депрессии сегмента ST при АЭКГМ. Однако самым важным результатом исследования ACIP считают более благоприятный показатель выживаемости без кардиальных событий в группе реваскуляризации, по сравнению с группами медикаментозной терапии через 1 год наблюдения (табл.2). При этом 65% больных в группе реваскуляризации не нуждались в медикаментозной терапии. Сравнение медикаментозной терапии выявило более эффективное подавление ишемии миокарда в подгруппе лечения атенололом и/или нифедипином по сравнению с подгруппой лечения дилтиаземом и/или изосорбидом динитратом.

Нитраты в виде пероральных или чрескожных форм часто применяются для лечения больных со стабильным течением ИБС. Быстрое развитие толерантности ограничивает эффективность применения длительно действующих нитратов. Для уменьшения толерантности рекомендуется делать 8-12 часовые перерывы в приеме нитратов, но в течение этого периода пациенты остаются без медикаментозной защиты.

Freeman S.B. et al. [37] в рандомизированном пла-

цебо — контролируемом перекрестном исследовании у 52 больных со стабильной стенокардией сравнивали эффективность бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и пластырей с нитроглицерином. Для оценки ишемии миокарда использовали АЭКГМ. В течение 1 недели пластыри с нитроглицерином или плацебо накладывали в 8 ч. и снимали в 22 ч., так что период, свободный от нитратов, составлял 10 ч. в сутки. В течение последних 48 ч. каждого периода проводили ЭКГ мониторинг для оценки ишемии. Средняя продолжительность ишемии в течение 48 ч. оказалась одинаковой на фоне активного лечения и плацебо. Большая часть (88%) ишемических эпизодов были бессимптомными. В период, свободный от применения пластыря с нитроглицерином, происходило увеличение продолжительности периодов ишемии, по сравнению с периодом, свободным от применения пластыря без активного препарата (46,9 17,9 мин за 24 ч., на фоне и 22,5 9,2 мин за 24 ч., соответственно). Обратная закономерность была выявлена в период, соответствующий воздействию пластыря с нитроглицерином или плацебо (продолжительность эпизодов ишемии на фоне действия нитроглицерина или плацебо составила 27,5 14,0 мин за 24 ч. и 34,5 11,0 мин. за 24 ч., соответственно). Хотя различия в продолжительности ишемии на фоне отмены нитроглицерина или плацебо не достигали статистической значимости, выявленные тенденции могут указывать на развитие синдрома отмены в виде увеличения периодов ишемии при интермиттирующей терапии трансдермальными формами нитроглицерина.

Данные об увеличении эпизодов ишемии, по данным АЭКГМ, в период отмены пластырей с нитроглицерином, по сравнению с отменой плацебо-пластырей, были подтверждены в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании Second Transdermal Intermittent Dosing Evaluation Study (TIDES-II), включавшем 72 пациента со стабильной стенокардией. Исследование проводилось на фоне терапии бета-блокаторами, антагонистами кальция или комбинацией бета-блокаторов и антагонистов кальция. Частота возникновения эпизодов ишемии была ниже в период после отмены плацебо-пластырей, по сравнению с периодом после отмены пластырей с нитроглицерином ($0,05 \pm 0,09$ и $0,08 \pm 0,20$ эпизодов в час, соответственно, $p=0,08$), в то время как в период аппликации пластырей частота ишемии была ниже в группе нитроглицерина, по сравнению с плацебо ($0,07 \pm 0,15$ и $0,12 \pm 0,19$ эпизодов в час, соответственно, $p=0,11$). Таким образом, действительно, синдром отмены ограничивает эффективность использования длительно-действующих нитратов для лечения пациентов с бессимптомной ишемией миокарда.

Несмотря на популярность метаболического цитопротективного препарата триметазидина и официальную регистрацию препарата для лечения ИБС, до настоящего времени не получены доказательства его эффективности при лечении бессимптомной ишемии миокарда. В частности, Ulgen M.S. et al. [38], оценивавшие эффективность триметазидина у 64 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не выявили достоверного влияния триметазидина на бессимптомную ишемию миокарда по данным ЭКГ мониторинга.

Таким образом, несмотря на результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, указывающих на важность лечения бессимптомной ишемии миокарда, ограничения этих исследований затрудняют выработку единой стратегии лечения. Опубликованные данные основаны на исследованиях с участием относительно небольшого числа больных. Исследования включали только пациентов с доказанной ИБС. Следовательно, результаты этих исследований не могут быть применены у пациентов без четких доказательств поражения коронарных артерий. Лишь небольшую часть пациентов, включенных в исследования, составляли женщины (например, в исследовании ACIP женщины составляли всего 15%). Ограничены также данные для пациентов с ИБС на фоне сахарного диабета. Отсутствуют данные о "пороговом" уменьшении бессимптомной ишемии миокарда, при котором возможно улучшение прогноза. Так, в исследовании ACIP даже на фоне реваскуляризации удавалось полностью подавить ишемию только у 55% больных, но прогноз после реваскуляризации через 12 мес. оказался существенно лучше по сравнению с медикаментозной терапией (см. табл. 2).

К сожалению, в работах, посвященных оценке лечения пациентов с бессимптомной ишемией миокарда, отсутствуют данные об экономической эффективности вмешательств. Хотя общепризнанной считается целесообразность ЭКГ мониторинга для выявления бессимптомной ишемии у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, вопрос о роли скринингового ЭКГ мониторинга у больных со стабильным течением ИБС или после процедур реваскуляризации пока не решен.

Появились сообщения о том, что скрининговое исследование с помощью электронно-лучевой компьютерной томографии (ЭЛКТ) среди лиц без клинических проявлений ИБС позволяет выявлять пациентов с высоким риском бессимптомной ишемии миокарда. Преимуществом ЭЛКТ является высокая чувствительность, достигаемая за счет выявления коронарного атеросклероза на ранних стадиях путем оценки наличия и выраженности кальциноза коронарных артерий. Данные ЭЛКТ коррелируют с результатами коронароангиографии.

Так, в исследовании Zuo-Xiang He et al. [39] в течение 2,5 лет проспективно обследовали 3895 лиц, не имеющих клинических проявлений ИБС. У всех лиц, включенных в исследование, проводили ЭЛКТ, а у 411 лиц выполнялся стресс-тест с перфузионной томографией миокарда (stress myocardial perfusion tomography) и тредмил стресс-тест. Данные перфузионной томографии и тредмил стресс-теста совпадали с данными шкалы кальциноза коронарных артерий, основанной на данных ЭЛКТ. Бессимптомная ишемия миокарда выявлялась у 22% лиц с признаками патологии коронарных артерий по данным ЭЛКТ. Среди лиц со значением шкалы кальциноза коронарных артерий <10 ишемия миокарда не выявлялась, среди лиц со значением шкалы от 11 до 100 она выявлялась в 2,6% случаев, от 101 до 399 - в 11,3%, и при значении шкалы 400 ишемия миокарда регистрировалась в 46% случаев ($p < 0,0001$). Показатели шкалы

кальциноза коронарных артерий предсказывали риск выявления бессимптомной ишемии миокарда, независимо от возраста и пола пациентов. Считается, что скрининговое исследование с помощью ЭЛКТ среди бессимптомных лиц с высоким риском ИБС является экономически эффективным [40].

Заключение

Бессимптомная ишемия миокарда - достаточно распространенный феномен, причины которого пока изучены недостаточно. Установлено высокое прогностическое значение бессимптомной ишемии миокарда у больных с острыми коронарными синдромами и острым крупноочаговым инфарктом миокарда. Во всех других клинических ситуациях данные о роли безболевого ишемии миокарда в стратификации риска пациентов с ИБС противоречивы и, по-видимому, нуждаются в уточнении.

Литература

1. Wilson R.F., Marcus M.L., Christensen B.V. et al. Accuracy of exercise electrocardiography in detecting physiologically significant coronary arterial lesions// *Circulation* 1991;83:412-421
2. Ellestad M.H., Wan MCK. Predictive implications of stress testing: follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing// *Circulation* 1975;51:363-368
3. Bruce R.A., DeRouen T.A., Hossack K.F. Value of maximal exercise tests in risk assessment of primary coronary heart disease events in healthy men: five years' experience of the Seattle Heart Watch Study // *Am. J. Cardiol.* 1980; 46:371-378
4. Erikssen J., Thaulow E., Cohn P.F. Long-term prognosis of fifty totally asymptomatic middle-aged men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease//*Circulation* 1987;76: (Suppl 4) 77
5. Miranda C.P., Lehmann K.G., Lachterman B. et al. Comparison of silent and symptomatic ischemia during exercise testing in men// *Ann. Intern. Med.* 1991;114:649-656
6. Balady G.J., Chaitman B., Driscoll D. et al. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities// *Circulation* 1998;97:2283-2293
7. Deedwania PC. Silent ischemia predicts poor outcome in high risk healthy men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38(1):80-83
8. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia// *Ann. Intern. Med.* 1988; 109(4): 312-317
9. Lanza G.A., Mascellanti M., Placentino M. et al. Usefulness of a third Holter lead in the detection of myocardial ischemia// *Am. J. Cardiol.* 1994;74:1216-1219
10. Chierchia S., Lazzari M., Freedman B. et al. Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983;1:924-930
11. Crea F., Gaspardone A. New Look to an Old Symptom: Angina Pectoris// *Circulation* 1997;96:3766-3773
12. Armour J.A., Hopkins D.A. Activity of in vivo canine ventricular neurons// *Am. J. Physiol.* 1990;258:H326-H336
13. Sylven C., Eriksson B., Jenson J. et al. Analgesic effects of adenosine during exercise-provoked myocardial ischemia//*Neuroreport.* 1996;7:1-5
14. Droste C., Roskamm H. Experimental pain measurements in patients with asymptomatic myocardial ischemia// *J. Am. Coll. Cardiol* 1983;1:940-945
15. Basbaum A., Fields H. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry// *Annu. Rev. Neurosci.* 1984;7:309-338
16. Van Rijn J., Rabkin S.W. Effect of naloxone on exercise-induced angina pectoris: a randomized double blind crossover trial//*Life Sci.* 1981;38:609-615
17. Ellestad M.H., Kuan P. Naloxone and asymptomatic ischemia: failure to induce angina during exercise testing// *Am. J. Cardiol.* 1984;54:982-984
18. Droste C., Meyer-Blankenburg H., Greenlee M.W. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent and symptomatic myocardial ischemia// *Eur. Heart. J.* 1988;9(suppl N):25-33
19. Falcone C., Specchia G., Rondanelli R., Guasti L. et al. Correlation between beta-endorphin plasma levels and anginal symptoms in patients with coronary artery disease// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988;11:719-723
20. Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia// *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 939-949
21. Tzivoni D., Gavish A., Zin D. et al. Prognostic significance of ischemia episodes in patients with previous myocardial infarction// *Am. J. Cardiol.* 1988;62:661-664
22. Stone P.H., Chaitman B.R., McMahon R.P. et al. for the ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. Relationship Between Exercise-Induced and Ambulatory Ischemia in Patients With Stable Coronary Disease// *Circulation* 1996;94:1537-1544
23. Borzak S., Fenton T., Glasser S.P. et al. for the Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). Discordance between effects of anti-ischemic therapy on ambulatory ischemia, exercise performance, and anginal symptoms in patients with stable angina pectoris// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;21:1605-1611
24. Lanza G.A., Manzoli A., Pasceri V. et al. Ischemic-like ST-segment changes during Holter monitoring in patients with angina pectoris and normal coronary arteries but negative exercise testing//*Am. J. Cardiol.* 1997;79:1-6
25. Mulcahy D., Keegan J., Sparrow J., et al. Ischemia in the ambulatory setting. The total ischemic burden: relation to exercise testing and investigative and therapeutic implications// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;14:1166-1172
26. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., et al: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery// *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:1781-1788
27. Langer A.L., Freeman M.R., Armstrong P.W. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;13:1495-1502
28. Gottlieb S.O., Weisfeldt M.L., Ouyang P. et al. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina// *N. Engl. J. Med.* 1986;314:1214-1219

29. Rebuzzi A., Quaranta G., Lanza G.A. et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris// Am. J. Cardiol. 1998; 82:715-719
30. Patel D.J., Knight C.J., Holdright D.R., et al. Pathophysiology of Transient Myocardial Ischemia in Acute Coronary Syndromes// Circulation 1997;95:1185-1192
31. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction// N. Engl. J. Med. 1996;334:65-70
32. Moss A.J., Goldstein R.E., Hall J., et al. for the Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event// JAMA. 1993;269:2379-2385
33. Casella G., Pavesi P.C., Medda M. et al. Long-Term Prognosis of Painless Exercise-Induced Ischemia in Stable Patients With Previous Myocardial Infarction// Am. Heart J. 1998;136(5):894-904
34. Fearman I., Faccio E., Melei J. et al. Rappaport M. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationships//Diabetes. 1977;26:1147-1158
35. Niakan E., Harati Y., Rolak L., et al. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy// Arch. Intern. Med. 1986;146:2222-2230
36. Andrews T.C., Raby K., Barry J. et al.. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease// Circulation 1997;95(2):324-328
37. Freedman SB, Daxini BV, Noyce D, Kelly DT. Intermittent transdermal nitrates do not improve ischemia in patients taking beta-blockers or calcium antagonists: potential role of rebound ischemia during the nitrate free period// J. Am. Coll. Cardiol. 1995;25(2):349-355
38. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction// Intern. J. Cardiol. 2001;77(2-3):255-262
39. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia// Circulation 2000;101(3):244-251
40. Rumberger JA. Cost effectiveness of coronary calcification scanning using electron beam tomography in intermediate and high risk asymptomatic individuals //J. Cardiovasc. Risk. 2000;7(2):113-119

Поступила 22/11-2001

ЛЕКЦИИ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИОПЕРИКАРДИТОВ И ДИФФУЗНЫХ МИОКАРДИТОВ

Мравян С.Р., Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Резюме

В работе на основании собственного материала и литературных данных проанализировано течение вирусных миоперикардитов. Особое внимание уделено особенностям электрокардиографической динамики, выделены четыре стадии эволюции электрокардиографических признаков заболевания. Отмечено увеличение частоты геморрагических миоперикардитов, имеющих, по-видимому, вирусную природу.

Даны рекомендации по лечению больных миоперикардитом, прогноз которого позитивен. В то же время, прогноз диффузного миокардита остается неблагоприятным, а показания к его рациональному лечению — недостаточно установленными.

Ключевые слова: миокардит, миоперикардит, диагностика, лечение, прогноз

Одной из сложных задач для врача-интерниста является верификация причины острого миоперикардита и тактики лечения подобных больных. В странах Европы и Запада в 86% указывается на идиопатический характер заболевания в случаях локального поражения пери- и миокарда (особенно при отсутствии клинических признаков первичного поражения других органов и систем) [1]. За последние 10-20 лет существенно выросла заболеваемость миокардитами и миоперикардитами, причем большинство авторов сходятся на концепции вирусной природы «идиопатических» миоперикардитов [2,3]. Вирусные миоперикардиты могут явиться причиной неожиданной смерти больных, развития сердечной недостаточности или аритмий [4].

Однако в 35% случаев не удается установить причину заболевания даже с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) клеток перикардиальной жидкости и биоптата эпикарда по отношению к большинству из известных кардиотропных вирусов/бактерий, а также при иммуногистохимическом и иммуноцитохимическом исследовании эндомиокардиальных биоптатов [5].

Противоречивые результаты получены в большинстве последних исследований ПЦЗ. Значительная частота выявления энтеровирусного генома показана не только в сердцах больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), но также при других заболеваниях сердца и у здоровых доноров. Проведено исследование эндомиокардиальных биоптатов у 82 и перикардиальной жидкости у 7 больных. Энтеровирусный геном был обнаружен в биоптатах 19% пациентов с ДКМП; у 18% — с миокардитами; у 22% — с другими болезнями сердца и у 57% пациентов — с перикардитами в перикардиальной жидкости [6].

Миоперикардиты вызываются различными вирусами, чаще вирусами Коксаки группы В и ЕСНО-вирусами, паравирусом В19, реже встречаются аденовирусы, возбудители инфекционного мононуклеоза, свинки, краснухи, полиомиелита, гепатита В [3, 6, 7, 8, 9].

Бактериальные инфекции, как причина миоперикардита, встречаются в настоящее время реже, чем ранее. Е.Е. Гогин считает, что чаще встречаются острые или рецидивирующие миоперикардиты, которые напоминают вирусные и относятся к их числу условно; одной из причин является неспецифическое бактериальное заболевание, например, пневмония. Так, автор замечает, что «клинический опыт позволяет предполагать этиологическую и патогенетическую близость плевритов и перикардитов. Преобладают механизмы вовлечения серозных оболочек, традиционно относимые к инфекционно-аллергическим» [2].

Патоморфологически сухой перикардит характеризуется фибринозной реакцией перикарда, которая придает его поверхности ворсинчатый, лохматый вид. К этому присоединяется воспаление с выпотом [3], причем, по данным нашей клиники, в последние годы существенно возросла частота геморрагических перикардитов, иногда имеющих вирусную этиологию. Наличие геморрагического характера перикардиального выпота требует дифференциации с первичным (мезотелиома и др.) и вторичным (метастатическим) процессами. Подобная дифференциация осуществляется на основании динамики клинических данных (позитивных, в случае миоперикардита), цитологического анализа перикардиального пунктата, эволюции патологической симптоматики после

назначения кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

У больных острым миоперикардитом выявляется наличие цитокинов в перикардальной жидкости, что может лежать в основе констрикции перикарда [10].

Таким образом, собственные данные и результаты исследований других авторов убедительно свидетельствуют, что миокардит не представляет собой ограниченное миокардом поражение. В патологический процесс в различной степени вовлекаются перикард, эпикард и эндокард. Иногда симптоматика поражения пери- и эндокарда бывает довольно обозначенной. Однако чаще она маскируется преимущественно патологией миокарда.

В клиническом плане при миоперикардите чаще отмечается длительный и постоянный характер кардиалгии, её связь с дыханием, поворотами туловища. Боли носят однообразный характер, нет чёткой связи с физической нагрузкой, облегчение приносит использование анальгетиков, нитраты неэффективны. Боли обычно локализуются в прекардиальной области. D.H.Spodick и соавт. описывают боли при миоперикардитах как «калечащие» [11]. С этим мнением трудно не согласиться. Наш опыт свидетельствует, что у 80% больных заболевание протекает с выраженным болевым синдромом в грудной клетке, боли носят давящий и сжимающий характер, длятся многие часы. Кроме кардиалгии, может выявляться лихорадка, а также симптомы вiremии.

Из физикальных данных наиболее характерен шум трения перикарда, гарантирующий наличие перикардита, хотя его отсутствие не исключает наличия миоперикардита. Шум трения перикарда выслушивается у 1/3 — 1/2 больных. Шум быстропроходящий и меняющий интенсивность, иногда на протяжении часов-суток; может быть грубый, скрипучий или царапающий; обычная локализация — вдоль нижней части левого края грудины, а также между этой областью и верхушкой сердца. Классический перикардальный шум имеет 3 компонента: во время систолы предсердий, систолы желудочков и во время диастолы. Иногда шум трения перикарда выслушивается даже при большом выпоте [3].

Приоритетными в диагностике миоперикардита являются динамические клинико-электрокардиографические данные. Остановимся на этом вопросе подробнее, так как именно ЭКГ-картина может оказаться решающей для постановки диагноза миоперикардита. Она напоминает таковую при остром фибринозном перикардите и характеризуется определённой стадийностью.

Первая стадия заключается в подъёме сегмента ST обычно в тех отведениях, где комплекс QRS направлен вверх; в тех отведениях, где он направлен вниз, отмечается снижение сегмента ST.

Подъём сегмента ST наступает во многих отведениях, что свидетельствует о распространённом, диффузном характере процесса. Показательным являются конкордантные смещения сегмента ST и зубца T. Следует отметить, что во всех случаях подъема сегмента ST отчетливо выявляется зубец S, а кривая не носит монофазный характер. Ориентировочная продолжительность этой стадии от нескольких дней до одной-двух недель.

Во второй стадии наблюдается снижение сегмента ST к изолинии, уменьшается амплитуда зубца T вплоть до его сглаженности. Сегмент ST переходит в зубец T, формируя изоэлектрический интервал ST-T, а иногда отмечается негативность зубца T. Эта стадия длится также от нескольких дней до нескольких недель.

Третья стадия характеризуется наличием отрицательного зубца T симметричной и несколько тупой формы. Длительность этой стадии довольно вариabельна — от 1-2 недель до 1-2 месяцев.

Четвёртая стадия заключается в постепенной позитивизации зубца T. Эта стадия обычно соответствует 2-3 месяцам.

Во всех стадиях отсутствуют изменения комплекса QRS.

Приведенная динамика носит довольно искусственный характер и может иметь самые различные вариации. В той же степени это касается обозначенной выше продолжительности отдельных стадий, которая может широко варьировать в сторону уменьшения или удлинения.

Патогенез описанных ЭКГ-изменений, как считают многие авторы, обусловлен, прежде всего, субэпикардальным повреждением и сопутствующей ишемией соответствующих слоев миокарда.

По нашим данным, эхокардиография ни в одном случае миоперикардита, сопровождающегося подъемом сегмента ST, не позволяла диагностировать вовлечение перикарда. Однако не наблюдалось и существенного поражения миокарда, в том числе и локального гипокинеза, что позволяло проводить дифференциальную диагностику с инфарктом миокарда.

Лабораторные данные могут характеризоваться повышением СОЭ, лейкоцитозом за счет лимфоцитоза, эозинофилией. Могут также отмечаться увеличение реакции торможения миграции лейкоцитозом, показателя повреждения нейтрофилов, теста деградации базофилов, повышения уровня кардиальных изоферментов (ЛДГ, КФК). Однако чаще всего при развитии миоперикардита общепринятые лабораторные данные остаются нормальными [12].

Приводим электрокардиограмму больного А., 24 лет (рис. 1), заболевшего остро, через 1 неделю после перенесенной ОРВИ. Ночью пациент почувствовал

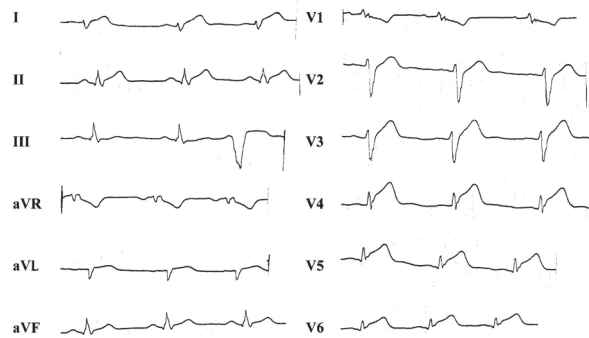


Рис. 1. Электрокардиограмма больного А., 28.09.01..

интенсивные давящие боли за грудиной, к утру ставшими нестерпимыми и иррадирующими в обе руки. Болевой синдром был купирован использованием наркотических анагетиков. Госпитализирован в стационар. Дальнейшая ЭКГ-динамика представлена на рис. 2 и 3. Лихорадки и изменений со стороны лабораторных анализов отмечено не было. При ЭхоКГ не было отмечено признаков перикардита; глобальная и сегментарная функции миокарда были сохранены. Пациенту проведена коронарография. Патологии со стороны коронарных артерий выявлено не было. Иммуносупрессивная терапия не проводилась. В дальнейшем отмечалась полная нормализация электрокардиограммы, болевой синдром не рецидивировал.

Клиническое течение миоперикардита чаще благоприятное, с вполне удовлетворительным эффектом от проводимой противовоспалительной терапии [13,14]. Однако возможно рецидивирование заболевания даже через много лет после первичного процесса [3, 4]. Механизм рецидивирования миоперикардита неясен [4].

Лечение миоперикардита включает в себя использование нестероидных противовоспалительных средств — индометацина 25-75 мг 4 раза в день, ибупрофена 400 мг 4 раза в день и аспирина (если перикардит считается идиопатическим или вирусным). Пациентам, не отвечающим на подобное лечение в течение 2-3 дней, необходимо назначение преднизолона в дозе 60 мг/сутки на 2-3 дня с последующим снижением дозы [3, 13]. Считается, что наличие вирусов в перикардиальной жидкости является противопоказанием к терапии глюкокортикостероидами.

Иммуносупрессорная терапия циклофосфаном, азатиоприном или колхицином является резервной для пациентов с миоперикардитом [6]. Незначительное число больных с хроническими формами заболевания резистентно как к нестероидным препаратам, так и к колхицину. Учитывая, что кортикостероидная терапия часто дает побочные эффекты, рядом авторов было предложено внутриверикардальное введение триамсиалона. Уменьшение симптомов заболевания отмечалось в зависимости от дозировки препарата в 82 и 92% через 3 месяца и 1 год, соответствен-

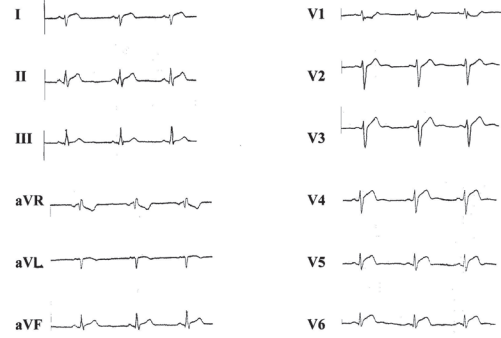


Рис. 2. Электрокардиограмма больного А., 29.09.01.

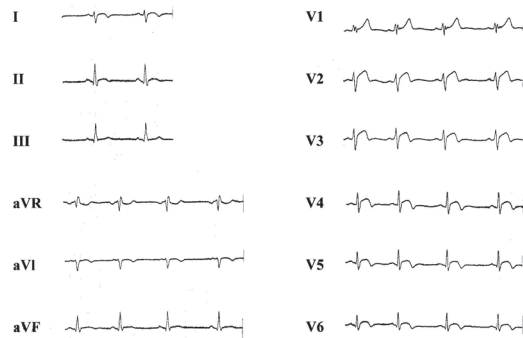


Рис. 3. Электрокардиограмма больного А., 30.09.01.

но. Однако, в зависимости от дозировки препарата, за время наблюдения у 13,1-29,6% отмечено развитие синдрома Кушинга [5].

Нами назначались дозы преднизолона от 1 до 1,5 мг/кг массы тела в день, терапия проводилась в течение 4-х недель, затем производилось медленное снижение дозы препарата в течение 3-х мес., в конце курса допускалось добавление аспирина по 1,6 г/день.

Весьма актуальна и дискуссионна проблема лечения диффузных миокардитов, протекающих без клинически определяемого поражения перикарда. В последние годы таким формам заболевания уделяется особое внимание. Начало этому положило сенсационное исследование, проведенное J.W.Mason и соавт. на 111 больных миокардитом, рандомизированных на 2 группы, получающих стандартную терапию и сочетание преднизолона и азатиоприна. Через 28 недель после начала лечения больные не различались по значениям фракции выброса, которые достоверно увеличивались. Группы также не различались по уровню смертности в течение первого года (20%) и 4,3 лет наблюдения (56%) [15].

Сходные данные были получены в результате проведенного в 1995 году исследования МТТ (Myocarditis Treatment Trial) на 2305 больных с сердечной недостаточностью, из которых 2233-м была проведена эндомикардиальная биопсия; 66 пациентам была проведена иммуносупрессивная терапия [16].

Несколько другие результаты были получены B.Maisch и соавт.: при лечении больных двух рандоми-

зированных групп, состоящих из 39 пациентов с миокардитом, авторы отметили существенное увеличение фракции выброса, снижение функционального класса сердечной недостаточности и уменьшение инфилтративных процессов в миокарде у больных, получающих преднизолон и азатиоприн в течение 3 месяцев. Различий в прогнозе заболевания отмечено не было [17].

К настоящему времени проведено 2 рандомизированных исследования на 126 больных и 4 когортных — на 118 больных, выявивших, что фракция выброса увеличивается, в среднем, на 10% через 6 месяцев без иммуносупрессивной терапии. Использование преднизолона, интерферона или гормонов щитовидной железы не увеличивает фракцию выброса и не улучшает прогноз заболевания [18]. Использование полимеразной цепной реакции у больных миокардитом без положительного эффекта иммуносупрессивной терапии позволило выявить энтеровирусы в миокарде, что, по мнению авторов, свидетельствовало о продолжающемся повреждении кардиомиоцитов [19].

Однако мнения по поводу использования интерферона и тимомодулина крайне противоречивы.

В настоящее время известны три типа интерферона: интерферон-альфа, вырабатываемый лейкоцитами, интерферон-бета, вырабатываемый фибробlastами и интерферон-гамма, вырабатываемый лимфоцитами. Независимо от типа вируса, интерферон играет существенную роль в противовирусной защите, вызывая внутриклеточную блокаду цикла репликации вируса. U.Kuhl и соавт. выявили, что через 6 месяцев после начала лечения интерфероном-бета использование ПЦР не выявляло адено- и энтеровирус-

ные геномы в миокарде, у больных уменьшались проявления сердечной недостаточности, достоверно увеличивалась фракция выброса левого желудочка и уменьшались его размеры [20].

Некоторыми авторами на фоне терапии интерфероном-альфа и тимомодулином отмечено достоверное увеличение фракции выброса, сохраняющееся в течение 2-лет наблюдения, улучшение функционального состояния больных и более быстрая нормализация ЭКГ [21]. Однако в это исследование, кроме больных миокардитом, были включены пациенты с дилатационной кардиомиопатией, что делает результаты менее репрезентативными.

При лечении миокардитов у детей получены более обнадеживающие результаты [16, 22].

В 1995 году начато исследование ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease). Это — первое многоцентровое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, проведенное отдельно от исследования МТТ. Планируется, что больные с цитомегаловирусным миокардитом будут получать терапию гипериммуноглобулином, с энтеровирусным миокардитом — интерфероном-альфа, вирус-негативным миокардитом — иммуносупрессивную терапию. Первой конечной точкой исследования является увеличение фракции выброса более, чем на 5% [23].

В случае правильно установленного диагноза заболевания благоприятный ближайший и отдаленный прогноз более показателен для миоэпикардита. В то же время, прогноз диффузного миокардита остается неблагоприятным, а показания к его рациональному лечению — недостаточно установленными.

Литература

1. Soler-Soler J., Permanyer-Miralda G., Sagrista-Sauleda J.A. Systematic diagnostic approach to primary acute pericardial disease // *Cardiol.Clin.*- 1990.- v.8.- N 4.- P.609-620.
2. Гогин Е.Е. Новые возможности и задачи в дифференциальной диагностике перикардитов // *Клин.медицина.*- 1983.- N 11.- С.24-30.
3. Shabetai R. Acute pericarditis // *Cardiol. Clin.*- 1990.- v.8.- N 4.- P.639-644.
4. Yoneda S., Ohte N., Samoto T., Kobayashi T., et al. Two cases of viral myocarditis and one case of viral pericarditis // *Jap.Circul. J.*- 1982.- v.46.- P.1222-1226.
5. B.Maisch, A.D.Ristic, S.Pankuweit. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone // *Eur. Heart J.*- 2002.- Vol.23.- P.1503-1508.
6. Fujioka S., Koide H., Kitaura Y. et al. Molecular detection and differentiation of enteroviruses in endomyocardial biopsies and pericardial effusions from dilated cardiomyopathy and myocarditis // *Am.Heart J.*- 1996.- Vol.131.- P.760-765.
7. Гогин Е.Е. Перикардиты // *Кардиология.*- 1991.- N 2.- С.80-86.
8. Chia J.K.S., Jackson B. Myopericarditis due to parvovirus B19 in an adult // *Clin.Infect.Dis.*- 1996.- v.23.- P.200-201.
9. Orth T., et al. Human parvovirus B19 infection associated with severe acute perimyocarditis in a 34-year-old man [letter] // *Eur.Heart J.*- 1997.- v.18.- N 3.-P.524-525.
10. Schunian U., Paul R., Gerns D., Maisch B. Soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and tumoral necrosis factor-alfa in inflammatory pericardial effusions. XVII Congr.of the Europ.Society of Card // *Eur. Heart J.*- 1995.- v.16. (abstr. suppl.). - ref. № 1711.
11. D.H.Spodick. Intrapericardial treatment of persistent autoreactive pericarditis/myopericarditis and pericardial effusion // *Eur. Heart J.*- 2002.- Vol.23.- P.1481-1482.
12. Бойцов С.А., Дерюгин М.В. Современные возможности диагностики неревматических миокардитов // *Consilium Medicum.*- 2002.- Vol.4.- P.117-124.
13. Marcolongo R., Russo R., Laveder F., Noventa F., Agostini C. Immunosuppressive therapy prevents recurrent pericarditis // *J.Am.Coll.Cardiol.*- 1995.- v.26.- N 5.- P.1276-1279.
14. Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Особенности клиники, диагностики и лечения миоэпикардитов // *Клин.медицина.*- 1999.- № 7.- С.33-36.
15. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz N.E. et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis // *New Engl. J. Med.*- 1995.- Vol.333.- P.269-275.
16. Hahn E.A., Hartz V.L., Moon T.E. et al. The Myocarditis Treatment Trial: Design, methods and patient enrolment // *Eur. Heart J.*- 1995.- Vol.16.- P.162-167.
17. Maisch B., Schonian U., Hengstenberg C. et al. Immunosuppressive treatment in autoreactive myocarditis — results from a controlled trial // *Postgrad.Med.J.*- 1994.- Vol.70 (suppl.1).- S29-34.
18. Grag A., Shiau J., Guyatt G. The ineffectiveness of immunosup-

- pressive therapy in lymphocytic myocarditis // Ann. Intern. Med.- 1998.- Vol.129.- P.317-322.
19. Frustaci A., Pieroni M., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in inflammatory cardiomyopathy // Eur. Heart J.- 2002.- Vol.4 (suppl.1).- P.169-173.
 20. Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. Diagnosis and treatment of patients with virus induced inflammatory cardiomyopathy // Eur.Heart J.- 2002.- Vol.4 (suppl.1).- P.173-180.
 21. Miric M., Vasiljevic J., Bojic M et al. Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones initial results // Heart.- 1996.- Vol.75.- P.596-601.
 22. Camargo P.R., Snitcowsky R., da Luz P.L. et al. Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis // Pediatric Cardiol.- 1995.- Vol.16.- P.61-8.
 23. Schmaltz A.A., Demel K.P., Kallenberg R. et al. Immunosuppressive therapy of chronic myocarditis in children: Three cases and the design of a randomized prospective trial of therapy // Pediatric Cardiol.- 1998.- Vol.19.- P.235-239.
 24. Maisch B., Hufnagel G., Schonian U., Hengstenberg. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID) // Eur.Heart J.- 1995.- Vol.16 (suppl.0).- P.173-175.

Abstract

In study on a basement of our own research and literature data clinical course of virus myopericarditis was analyzed. Special consideration has been given to characteristics of electrocardiographic indicators, four stages of evolution of cardiographic indicators of illness were emphasized. Increase of hemorrhagic myopericarditis frequency, evidently with virus nature, was noted. Recommendations for treatment in patients suffering from myopericarditis with positive prognosis were given. At the same time, prognosis of diffuse myocarditis remains negative, and indications for its rational treatment determined insufficiently.

Keywords: myocarditis, myopericarditis, diagnostics, therapy, prognosis

Поступила 08/01-2003

ДАПРИЛ (лизиноприл) Ингибитор АПФ пролонгированного действия

По данным ВОЗ, артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах (среди взрослого населения в мире ее выявляют у 15–25%). Неадекватное или несвоевременно начатое лечение часто приводит к развитию сердечной недостаточности и преждевременной смерти больных с АГ. Прогноз заболевания определяется не уровнем артериального давления (АД), а в первую очередь степенью поражения органов-мишеней (сосудов, органов зрения, почек, сердца). При наличии АГ риск развития сердечной недостаточности у мужчин повышается в 2, а у женщин — в 3 раза (пропорционально тяжести, длительности АГ и возрасту больных) (Arch. Inter. Med., 1993).

К факторам, способствующим повышению АД, относятся чрезмерное потребление поваренной соли и алкоголя, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, стрессы и др. Медикаментозную терапию при АГ следует начинать после устранения факторов риска, причем лечение должно быть направлено на нормализацию как систолического, так и диастолического АД. К антигипертензивным препаратам первого ряда относятся диуретики, блокаторы α - и β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Результаты фундаментальных клинических исследований, проведенных в течение последних лет, свидетельствуют, что в патогенезе эссенциальной АГ ведущую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в частности ангиотензин II (Remme W., 1998).

Ангиотензин II является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов. Он выполняет важную роль во многих процессах гомеостаза в организме, включая регуляцию водно-солевого баланса, АД и сердечной деятельности.

Уменьшение образования ангиотензина II, нормализация сердечного выброса, снижение давления наполнения левого и правого желудочков, активности симпатической нервной системы, уровня норадреналина, альдостерона, повышение уровня брадикинина, кардиопротекторный эффект — это основные механизмы действия ингибиторов АПФ. К препаратам этой группы относится лизиноприл (под торговым названием ДАПРИЛ в форме таблеток по 5 и 10 мг № 30 и по 20 мг № 20).

После приема внутрь лизиноприл медленнее, чем другие ингибиторы АПФ (Haw Kins D.W. et al., 1994), достигает максимальной концентрации в плазме крови (через 6–8 ч и более). Его действие начинается через 2 ч после приема, что предотвращает резкое снижение АД. **Отсутствие активации и метаболизма лизиноприла в печени делает его препаратом выбора в лечении больных АГ с печеночной недостаточностью.** Гипотензивное действие сохраняется в течение 24 ч, что обуславливает удобство его применения для больных — 1 раз в сутки. Данных, свидетельствующих о снижении эффективности препарата при длительном приеме, нет. Прием пищи не влияет на биодоступность лизиноприла. После окончания лечения синдром отмены не развивается.

Фармакологические свойства лизиноприла достаточно подробно изучены. Препарат обладает хорошей переносимостью при длительном применении, побочные эффекты отмечаются редко. Использование лизиноприла в качестве монотерапии высокоэффективно, позволяет контролировать уровень АД в течение суток, не вызывает обострений сопутствующих заболеваний. Лизиноприл обладает свойствами кардиопротектора, что проявляется уменьшением числа коро-



нарных эпизодов, случаев внезапной смерти, снижением вероятности развития повторного инфаркта миокарда, нарушений коронарного кровотока и возникновения ишемии миокарда.

При АГ значительно повышается риск развития сердечной недостаточности. На протяжении последних десятилетий сердечная недостаточность стала серьезной медицинской проблемой. По данным мировой статистики сердечная недостаточность в мире диагностирована приблизительно у 15 млн человек. Эта патология может быть исходом практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы. По результатам Фремингемского исследования (Beller B. et al., 1995), в 91% случаев развитию сердечной недостаточности предшествовала АГ. При эффективном лечении больных с АГ риск возникновения сердечной недостаточности снижается.

Ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности играет РААС. Ангиотензин II, эффекторный гормон этой системы, имеет важное значение в регуляции центральной и периферической гемодинамики, функции сердца и почек, поэтому является одной из главных «мишеней» медикаментозного лечения у больных с сердечной недостаточностью. В последние годы ингибиторы АПФ стали стандартом в лечении этой патологии. Установлено их положительное влияние на структурные и функциональные изменения при сердечной недостаточности: на фоне применения препаратов этой группы улучшается состояние пациентов, о чем свидетельствует изменение функционального класса заболевания, повышается толерантность к физическим нагрузкам, а также качество жизни, замедляется прогрессирование дисфункции левого желудочка, снижается смертность.

В 1998 году завершено рандомизированное исследование ATLAS (Assessment of treatment with Lisinopril and Survival Ongoing trial), направленное на изучение влияния лизиноприла в различных дозах на уровень заболеваемости и смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Доказано, что лизиноприл в высоких дозах (35 мг), по сравнению с его применением в низких дозах (5 мг), позволяет снизить риск внезапной смерти на 12%, частоту госпитализации — на 12%, госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности — на 24%. Лизиноприл хорошо переносился все больные, побочных эффектов, требовавших отмены препарата, не отмечено.

Таким образом, ДАПРИЛ (лизиноприл) является высокоэффективным ингибитором АПФ при лечении больных как с АГ, так и с сердечной недостаточностью. Начальная доза препарата при лечении пациентов с сердечной недостаточностью составляет 2,5 мг, с артериальной гипертензией 10 мг. При необходимости потенцирования эффекта целесообразно сочетание с салуретиком (Индап).