



**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.
Задионченко В.С.
Колпаков Е.В.
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)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Тувев 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 Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 2 (46)

2004

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 2004 г.:
полугодовой для медработников — **КМ2927**, полугодовой для медучреждений — **КМ2928**,
годовой для медработников — **КМ3513**, годовой для медучреждений — **КМ3514**

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-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** *Гуревич М.А.*
Бета-адреноблокаторы в лечении хронической
сердечной недостаточности

- 5** *Gurevich M.A.*
 β -blockers in treatment of chronic heart failure

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ORIGINAL STUDIES**

- 11** *Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В., Манце-
рова О.А., Чубарова О.Г., Кривоzubов Е.Ф.*
Прогнозирование развития инфаркта
миокарда у больных гипертонической
болезнью
- 16** *Кузин А.И., Камерер О.В.,
Габбасова Л.А., Дружков М.А.*
Варианты перфузии миокарда в покое
и их клиническая оценка у пациентов
с артериальной гипертензией, ишемической
болезнью сердца
- 20** *Барт Б.Я., Вартанян Е.А.,
Дергунова Е.Н., Скакова Т.И.*
Структурно-функциональные изменения
левого предсердия при артериальной
гипертензии и их динамика в процессе
медикаментозной терапии
- 26** *Гапон Л.И., Жевагина И.А.,
Петелина Т.И., Калинина В.А.*
Клинико-гемодинамическая характеристика
артериальной гипертензии у больных
с метаболическим синдромом
- 30** *Бурлова Е.С., Провоторов В.М.*
Специфика лечения больных ишемической
болезнью сердца и алекситимией в пожилом
возрасте
- 34** *Вардугина Н.Г., Волкова Э.Г.*
Вклад различных факторов риска в развитие
ишемической болезни сердца у женщин в
возрасте до 55 лет (клинико-ангиографическое
и популяционное исследование)

- 11** *Ardashev V.N., Fursov A.N., Konev A.V.,
Mantserova O.A., Chubarova O.G., Krivozubov E.F.*
Prognosing of myocardial infarction outcome in
arterial hypertension patients
- 16** *Kuzin A.I., Kamerer O.V.,
Gabbasova L.A., Druzhkov M.A.*
Variants of myocardial perfusion at rest, and their
clinical assessment in patients with arterial
hypertension and coronary heart disease
- 20** *Bart B.Ya., Vartanyan E.A.,
Dergunova E.N., Skakova T.I.*
Left atrium structural and functional changes in
arterial hypertension, and their dynamics during
pharmacotherapy
- 26** *Gapon L.I., Zhevagina I.A.,
Petelina T.I., Kalinina V.A.*
Clinico-hemodynamic features of arterial
hypertension in patients with metabolic syndrome
- 30** *Burlova E.S., Provotorov V.M.*
Specific of treating elderly patients with coronary
heart disease and alexithymia
- 34** *Vardugina N.G., Volkova E.G.*
Role of various risk factors in coronary heart
disease development among women under 55
(clinico-angiographic and population study).

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ**NEW TREATMENT METHODS**

- 38** *Кошелев Ю.Н., Усков В.М.,
Радушкевич В.Л., Данков И.В.*
Компрессионно-декомпрессионная
реанимация новым устройством
в кардиологии

- 38** *Koshelev Yu.N., Uskov V.M.,
Radushkevich V.L., Dankov I.V.*
Compressive-decompressive resuscitation with a
new device in cardiac patients



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 41** Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шальнова С.А., Вихирева О.В.
Изменение показателей функции внешнего дыхания при лечении бета-адреноблокаторами у курящих и некурящих больных со стабильной стенокардией напряжения
- 45** Суворова С.С., Евсиков Е.М., Бороненков Г.М., Баукина И.А.
Оценка фармакологического эффекта моэксиприла с применением емкостно-резистивной модели
- 49** Подзолков В.И., Бартиева Д.М., Маколкин В.И.
Клиническая эффективность, центральные и периферические гемодинамические эффекты дилтиазема при гипертонической болезни

- 41** Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Shalnova S.A., Vikhireva O.V.
Lung function dynamics in smoking and non-smoking patients with stable effort angina, treated with beta-adrenoblockers
- 45** Suvorova S.S., Evsikov E.M., Boronenkov G.M., Baukina I.A.
Assessment of moexipril pharmacological effects in a volume-resistive model of circulation
- 49** Podzolkov V.I., Bartieva D.M., Makolkin V.I.
Clinical efficacy, central and peripheral hemodynamic effects of diltiazem in essential arterial hypertension

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

METHODS OF INVESTIGATIONS

- 54** Козинский Н.А., Люсов В.А., Странин В.Г., Андреев Э.Ф., Пестерева Л.Ф.
Неинвазивное определение окклюзии коронарных артерий у больных стабильной стенокардией методом апекскардиографии

- 54** Kozinsky N.A., Lusov V.A., Stranin V.G., Andreev E.F., Pestereva L.F.
Apex cardiography in non-invasive diagnostics of coronary occlusion in patients with stable angina pectoris

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

BRIEF REPORTS FROM

- 60** Белокопытова Н.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М.
Исследование гипотензивной эффективности индапа и его влияния на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий

- 60** Belokopytova N.V., Mordovin V.F., Ripp T.M.
Indap hypotensive efficacy, influence on cardiac structural and functional changes, and autoregulation of peripheral artery tonus

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 64** Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А.
Изменение м-холинореактивности миокарда лягушки под влиянием сыворотки пуповинной крови человека

- 64** Zirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Dvorjanskiy S.A.
M-cholinoreactivity dynamics in frog myocardium exposed to serum from human umbilical blood

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 70** Кремнева Л.В., Шалаев С.В.
Модифицированные липопротеины низкой плотности: атерогенная и провоспалительная активность, роль в патогенезе острых коронарных синдромов.

- 70** Kremneva L.V., Shalaev S.V.
Modified low-density lipoproteins: atherogenic and pro-inflammatory activity, role in pathogenesis of acute coronary syndromes.



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 76** *Бахтияров Р.З.*
Современные методы исследования функции
эндотелия

- 76** *Bakhtiyarov R.Z.*
Modern methods of endothelial function
assessment

ЛЕКЦИИ

- 80** *Никифоров Ю.В., Спирочкин Д.Ю.*
Обезболивание при остром коронарном
индроме

- 80** *Nikiforov Yu.V., Spirochkin D.Yu.*
Anaesthesia in acute coronary syndrome

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А.

Кафедра терапии ФУВ МОНИКИ, I терапевтическое отделение МОНИКИ

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в XXI веке по-прежнему является актуальной. Распространение инфаркта миокарда (ИМ) связано с постарением населения, увеличением числа больных, переживших ИМ, пациентов с другими формами ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ), распознаванием пациентов с кардиомиопатиями (КМП) и другими факторами.

В настоящее время основными причинами возникновения сердечной недостаточности (СН) являются ИБС и АГ.

Российское исследование ЭПОХА показало, что распространенность АГ среди населения России составляет 39,7 % (50 млн. человек). Распространенность же ХСН составляет от 2,3 до 11,7% (в зависимости от тяжести СН), что равняется 3 – 14 млн. человек.

Согласно данным этого же исследования, распространенность СН в России в значительной степени определяется АГ. Так, частота СН при отсутствии АГ составляет всего 1,7%, в то время как в условиях АГ I степени – 7,2%, АГ II степени – 15,3%, АГ III степени – 22,2%.

В 25 странах Европы АГ является причиной развития ХСН у 53% больных (Исследование Euro Heart Survey, 2002-2003).

В России АГ является причиной развития ХСН у 78 – 80% больных (!) (Исследование ЭПОХА). Национальными особенностями ХСН для России являются ведущие популяционные факторы риска – распространенность АГ, острого ИМ, сахарного диабета (Ю.Н. Беленков, 2003). Поэтому понятно, что раннее и адекватное лечение АГ, ИБС и сахарного диабета является реальным направлением профилактики ХСН.

В России СН страдают не менее 15 млн. человек, и более 1 млн. новых случаев ХСН диагностируется ежегодно (В.Ю. Мареев, 1997). Трехлетняя выживаемость составляет менее 50%, риск внезапной смерти – в 5 раз больше, чем в обычной популяции.

Распространенность СН в популяции Нижегородской области составляет 9,6%. Этот уровень превышает в 3-4 раза данные распространенности СН, полученный в крупных международных исследованиях (И.В. Фомин и соавт., 2000).

Всего за 1 год в стационарах США происходит до 900 000 госпитализаций больных с диагнозом ХСН, а спустя 2 мес. после выписки около 30% пациентов

вновь госпитализируется. Прямые затраты на лечение ХСН в США превышают 10 млрд. долларов в год, а по некоторым данным – достигают 38 млрд. долларов. Экономическая сторона проблемы является своеобразным «барометром» ее важности (Ю.Н. Беленков и соавт., 2002). Затраты развитых стран, связанные с ХСН, превышают затраты на лечение больных инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, вместе взятыми, составляя 2-3% от всего бюджета здравоохранения (!).

Длительность госпитального лечения обострения ХСН, ввиду больших затрат, снижена в США до 7,7 дней, в Европе не превышает 2 недель, в России же она составляет 27 дней (!).

В настоящее время основными средствами лечения ХСН являются ингибиторы АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты альдостерона (АА).

Несмотря на более чем 30-летнее использование β-адреноблокаторов, многие врачи по-прежнему считают опасным употребление этих препаратов при ХСН. Одна из первых успешных попыток применения в-адреноблокаторов при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), осложненной тяжелой СН, была предпринята F. Waagstein и соавт. (1976). Они назначали метопролол при упорной синусовой тахикардии, что не без основания считали более важным, чем возможность снижения сердечного выброса.

Еще относительно недавно (10-15 лет тому назад) использование β-адреноблокаторов при ХСН считалось невозможным из-за их отрицательного инотропного действия, будто бы усиливающего СН. Между тем, опыт многих врачей, в том числе и наш собственный, убеждают, что при продуманных схемах лечения эти препараты практически никогда не вызывают застойной недостаточности сердца. В настоящее время БАБ широко используются при таких тяжелых заболеваниях, как инфаркт миокарда, ДКМП и др.

Суточные дозы и кратность приема наиболее употребляемых β-адреноблокаторов приведены в табл. 1.

СН сопровождается ранним прогрессирующим увеличением концентрации катехоламинов (норадреналина и др.) в крови, пропорционально тяжести заболевания. В середине 80-х годов была доказана прямая связь риска смерти больных с ХСН с концентрацией норадреналина (НА) плазмы.

Таблица 1

Международные и патентованные названия, дозы наиболее известных БАБ

Международное название	Патентованное название	Суточные дозы, мг	Кратность приема
Атенолол	Тенормин, атенол, атенова	100-200	1-2
Ацебутолол	Сектраль	4000-1200	2-3
Бетаксолол	Локрен	5-20	1-2
Карведилол	Дилатренд	25-100	1-2
Лабетолол	Трандат, албетол	200-1200	2-4
Метопролол	Эгилок, корвитол, спесикор, вазокордин	100-400	2-3
Метопролол-ретард	Беталок CR, беталок ZOK	100-400	2-3
Недолол	Коргард	80-320	1-2
Небиволол	Небилет	5-15	1-2
Оксспренолол	Тразикор	12-400	2-4
Пиндолол	Вискен	10-60	3-4
Пропранолол	Индерал, обзидан, анаприлин, индоцин	80-640	1-2
Пропранолол-ретард	Индерал	80-640	1-2
Соталол	Соталекс	160-480	3-4
Талинолол	Корданум	150-600	3-4
Тимолол	Блокадрен	15-60	2-3
Целипролол	Корлипрол	200-500	1-2

Механизмы негативного влияния повышенного содержания НА:

- увеличение пейсмекерной активности клеток миокарда, что сопровождается неадекватным ростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и возможностью про-аритмического действия;
- перегрузка кардиомиоцитов кальцием, приводящая к их гибели;
- рост гипертрофии миокарда;
- провокация ишемии миокарда;
- увеличение оксидативного стресса, стимулирующего неадекватное усиление апоптоза;
- ухудшение гемодинамики при нарушении как систолической функции ЛЖ, так и его диастолического наполнения;
- снижение плотности и афинности β -рецепторов и сдвиг соотношения $\beta 1:\beta 2$ в сторону последних;
- стимуляция вазоконстрикторных, антидиуретических и стимулирующих избыточную пролиферацию клеток нейрогормональных систем (РААС, эндотелина, вазопрессина и др.).

Три исследования — CIBIS II, MERIT HF и BEST подтвердили эффективность использования БАБ при ХСН.

Протокол CIBIS II предусматривал проведение исследования с одним из самых высококардиоселективных БАБ — бисопрололом. Вторым было исследование MERIT-HF с новой формой кардиоселективного БАБ — метопролола с замедленным высвобождением препарата. Особенностью бисопролола и метопролола является их липофильность, позволяющая проникать в ткани и оказывать выраженное действие на блокаду локальной выработки катехоламинов. Этим свойством не обладает наиболее используемый в России атенолол, что, по-видимому,

указывает на его малую эффективность при обострении ХСН,

Третьим был протокол BEST, посвященный исследованию с неселективным БАБ — буциндололом, обладающим дополнительными вазодилатирующими свойствами и умеренной внутренней симпатомиметической активностью.

Результаты двух исследований с кардиоселективными БАБ — бисопрололом и метопрололом — близки. Они снижают общую, СС, внезапную смертность и летальность из-за прогрессирования ХСН. Число побочных эффектов при медленном титровании препаратов не превышает 14-15% и достоверно не отличается от плацебо.

Бисопролол в исследовании CIBIS II титровался с 1,25 до 10 мг в период до 6 мес., метопролол, по протоколу MERIT HF, — с 12,5 до 200 мг в период до 4 мес.

Результаты, полученные в этих исследованиях, позволили рекомендовать кардиоселективные БАБ — бисопролол и метопролол (форма с замедленным высвобождением препарата) к применению в терапии больных с ХСН дополнительно к иАПФ.

Результаты применения буциндолола в исследовании BEST значительно уступали эффекту кардиоселективных препаратов.

Анализ 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включающих более 900 пациентов, преимущественно с ДКМП, показал, что улучшение ФВ и других гемодинамических параметров является универсальным свойством БАБ (метопролол, бисопролол, карведилол и др.).

При ХСН вначале происходит активация тканевых внутрисердечных нейрогормонов, что приводит к систолической и диастолической дисфункции сердца, снижению СВ.

Необходимо акцентировать внимание на негативных реакциях хронической гиперактивации САС:

- тахикардия и аритмия из-за повышения пейсмерной активности кардиомиоцитов;
- переполнение миокардиальных клеток кальцием, их контрактура, нарушение электрической стабильности, целостности мембран, некроз кардиомиоцитов (токсическое влияние катехоламинов на миокард);
- увеличение гипоксического стресса, что сопровождается гибернацией («спячкой») участков работоспособного миокарда и приводит к усилению апоптоза (программируемой гибели кардиомиоцитов);
- усиление застойных явлений и прогрессирования ХСН за счет стимуляции РААС.

В итоге происходит ремоделирование сердца (гипертрофия миокарда, дилатация и изменение геометрии полостей), гибель сократительного миокарда, тахикардия, аритмии, гипоксия миокарда и увеличение застойных явлений.

Одним из существенных факторов, способствующих формированию СН при АГ, является гипертрофия миокарда.

Выраженность ГЛЖ зависит не только от уровня АД, но и, в большей мере, от степени активации нейрогормонов, прежде всего — РААС.

Совместное воздействие ГЛЖ и активации нейрогормонов при АГ и ХСН представлено на рисунке.

Обоснование использования БАБ при ХСН.

Подключение β-адреноблокаторов в качестве четвертого компонента (диуретики, гликозиды, иАПФ) лечения ХСН оказывает позитивное воздействие на нейрогуморальную регуляцию, в определенной степени снижая необходимость инотропной стимуляции сердца.

Применение БАБ целесообразно в связи с вышеупомянутой активацией нейрогуморальных систем, приводящей к негативному влиянию на функции сердца, а также с учетом негативных свойств катехоламинов при ХСН — стимуляции активности РААС, пейсмерной активности и др.

Положительные эффекты β-адреноблокаторов при ХСН:

- уменьшение ЧСС;
- уменьшение ишемии (гипоксии миокарда);
- уменьшение гипертрофии миокарда;
- уменьшение гибели кардиомиоцитов;
- сокращение размеров (дилатации) ЛЖ;
- улучшение диастолического расслабления;
- уменьшение электрической нестабильности кардиомиоцитов (аритмии);
- восстановление чувствительности β-рецепторов;
- увеличение ФВ в среднем на 6% (как показало 21 плацебо-контролируемое исследование, включавшее более 1900 больных);



Рис. Центральная роль нейрогормонов в СС континууме.

Медленное титрование дозы БАБ от 1/8 средней терапевтической и удвоение доз до оптимальной каждые 2-3 недели позволяют избежать снижения ФВ.

Применение БАБ практически вводится всегда дополнительно («сверху») к традиционной терапии иАПФ, диуретиками, сердечными гликозидами.

Бетаадреноблокаторы (карведилол, биспролол, метопролол) оказывают положительное влияние на прогноз ХСН, независимо от характера заболевания, приведшего к декомпенсации.

Принципы использования БАБ при ХСН.

1. Лечение должно начинаться с малых доз (1/8 средней терапевтической) с медленным титрованием дозировок.

2. Наиболее вероятен положительный эффект у больных ХСН III-IV ФК, с низкой фракцией выброса (<30%) и тахикардией (>80 уд/мин).

3. При сопутствующих желудочковых нарушениях сердечного ритма более эффективны некардиоселективные БАБ (особенно соталол).

4. У больных с умеренной ХСН предпочтительней назначение карведилола, который, кроме блокады α_1 и β_2 -рецепторов, приводит к вазодилатации, β-блокаде, антиоксидантному эффекту.

5. Использование БАБ должно проводиться дополнительно к лечению иАПФ, диуретиками, сердечными гликозидами.

Можно искусственно выделить три этапа исследований с различными БАБ.

I этап. До 1994 г. завершаются два, относительно небольших, исследования с кардиоселективными БАБ — метопрололом (МДС, 383 больных) и биспрололом (CIBIS, 641 больной).

Результаты этих двух исследований были многообещающими, но еще недостаточно убедительными.

Таблица 2
Применение БАБ при ХСН

Схема дозирования	Метопролол-ретард (беталок ZOK)	Бисопролол (конкор)	Карведилол (дилатренд)
Первая доза, мг	5	1,25	3,125
1-я неделя	10	1,25	6,25
2-я неделя	15	2,5	6,25
3-я неделя	30	3,75	12,5
4-я неделя	50	5	12,5
5-я неделя	75	5	25
6-я неделя	100	5	25
7-я неделя	150	5	50
8-11-я неделя	150	7,5	50
12-15-я неделя	150	10	50
Желаемая доза, мг/сут	100-150	10	50

II этап. Американская программа изучения карведилола, состоявшая из четырех разных исследований и включавшая в сумме более 1000 больных. Включение карведилола в комплексную терапию ХСН, вместе с иАПФ, мочегонными средствами и гликозидами, приводило к уменьшению риска смерти на 65% (!) и риска госпитализаций в результате обострения ХСН — на 27%.

В 1997 г. было закончено Австралийско-Новозеландское исследование с карведилолом у 415 больных с умеренной ХСН на почве ИБС. Результаты оказались следующими: снижение риска госпитализаций на 23% и обострения течения ХСН плюс смертности — на 26%. Тогда же карведилол первым из БАБ был рекомендован в качестве основного средства лечения умеренной ХСН (до III ФК) в комплексе с иАПФ и диуретиками.

III этап. Результаты двух, наиболее крупных, исследований с кардиоселективными БАБ — бисопрололом (CIBIS II, 2647 больных) и продленной формой метопролола (MERIT HF, 3991 больной) — метопролола сукцинатом CR/XL — беталоком ZOK, доказали правомерность применения разных БАБ в комплексном лечении ХСН. Селективные БАБ достоверно снижали общую смертность (на 34% — бисопролол и на 35% — метопролол), внезапную смерть (на 49% — бисопролол и на 41% — метопролол) и число обострений ХСН и госпитализаций.

Учитывая успешные результаты применения БАБ, в 1999 г. были рекомендованы к использованию в качестве основных средств лечения ХСН, дополнительно к иАПФ, мочегонным и при необходимости — к сердечным гликозидам.

При лечении ХСН с использованием БАБ необходимо учитывать, что даже при отсутствии клинического улучшения длительное лечение БАБ уменьшает риск обострения и продлевает жизнь пациентов с ХСН.

Тактика лечения ХСН бетаадреноблокаторами в общем плане может быть сформулирована следующим образом:

— пациент должен находиться на стабильной дозе иАПФ, не вызывающей снижения АД ниже 85 мм рт. ст.;

— до назначения БАБ необходимо провести активную диуретическую терапию и достичь относительной стабильности состояния;

— необходимо по возможности отменить все дополнительные препараты, снижающие АД, прежде всего — вазодилататоры (нитраты);

— при гипотонии возможно включение в схему лечения кортикостероидных гормонов;

— стартовая доза препаратов должна быть очень низкой — 1/8 средней терапевтической, что составляет 3,125 мг для карведилола; 1,25 мг — для бисопролола; 1,25 мг — для метопролола; 20 мг — для соталола;

— в первые дни лечения целесообразно назначать БАБ не в одно и то же время с иАПФ и мочегонными, а с перерывом в 2-3 ч;

— в первые дни лечения необходим контроль величины диуреза и массы тела;

— увеличение дозы БАБ должно производиться медленно — удвоение дозировок не ранее, чем 1 раз в 2 недели. Период титрования в исследовании CIBIS II составлял 6 мес., что позволило увеличить дозу препарата с 1,25 до 10 мг/сут;

— «целевые» дозы для карведилола — 25 мг 2 раза в сутки, бисопролола — 10 мг/сут, для метопролола — до 200 мг/сут, для соталола — до 160 мг 2 раза в сутки.

Схемы назначения БАБ при ХСН приведены в табл. 2.

Одним из самых перспективных препаратов лечения ХСН различной этиологии является неселективный β -блокатор без собственной симпатомиметической активности — карведилол.

Уточнение факта, что периферическая вазоконстрикция приводит к прогрессированию левожелудочковой дисфункции у больных ХСН, способствовала созданию БАБ с β -1-адреноблокирующим действием, исключающих участие СНС в процессе вазоконстрикции.

Одним из таких препаратов, сочетающих свойства неселективного БАБ без собственной симпатомиметической активности и свойства α -1-адреноблокатора является карведилол (дилатренд, «Ф. Хоффман-Ля-Рош», Швейцария) в таблетках по 6,25; 12,5 и 25 мг.

Улучшение показателей сократимости на фоне терапии карведилолом объясняется снижением активности нейрогуморальной системы, улучшением контрактильного синхронизма, блокадой норэпинефрин-опосредованного роста миоцитов, предупреждением токсического действия катехоламинов на миоциты, увеличением миокардиального пула катехола-

минов, регуляцией функции β -адренорецепторов, улучшением миокардиальной биоэнергетики.

Добавление карведилола к традиционной терапии ХСН позволяет добиться значительного клинического и гемодинамического улучшения с наименьшими затратами. Лучшего эффекта удастся достигнуть у пациентов с тяжелым течением ХСН (III-IV ФК). В начале лечения карведилолом возможно кратковременное ухудшение (Packer M. et al., 1996), которое сменяется заметным улучшением. Дозу препарата следует титровать медленно и осторожно (Л.И. Ольбинская и соавт., 1999).

Карведилол обладает антипролиферативными свойствами, предотвращающими прогрессирующую перестройку сосудов, которая усиливает гемодинамические нарушения при СН.

В 8 исследованиях по карведилолу (1658 больных) показано достоверное снижение риска смерти на 49%. Лечение следует начинать с малых доз (1/8 часть). Наибольший эффект отмечен у больных с выраженной СН, ФВ < 30% и тахикардией > 80 в 1 мин.

Уникальный фармакологический профиль карведилола препятствует повышению симпатического тонуса, способствует подавлению РААС через β -блокирование и ингибированию эндотелина и эндотелин-обусловленных эффектов.

По наблюдениям Packer M. (1997), декомпенсация встречается в первые дни и недели после начала терапии БАБ у 10-20% больных с ХСН. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании МДС (1993) изучалось влияние метопролола (до 150 мг/сут) на отдаленный прогноз у 383 больных с ДКМП и ФВ ЛЖ менее 40%. Наблюдение варьировало по продолжительности от 12 до 18 мес. Было установлено, что длительная терапия метопрололом замедляет прогрессирование ХСН у больных ДКМП, однако не оказывает существенного влияния на смертность.

Такой, казалось бы, «рутинный» симптом, как уменьшение ЧСС, является важным критерием в оценке действия БАБ, но практические врачи нередко излишне опасаются урежения пульса. Средняя ЧСС, к которой стремятся врачи, нередко оказывается равной 70 в 1 минуту. Это заметно снижает эффективность терапии БАБ и не позволяет получить оптимальный эффект. Целесообразно снижение ЧСС до 55 и менее сокращений в 1 минуту, если это клинически коррелирует с улучшением симптоматики ХСН.

Следует отметить, что до настоящего времени практические врачи явно недостаточно назначают БАБ, причем базисным препаратом этой группы остается атенолол (а не метопролол!).

Так, среди пациентов с СН в Нижегородской области, β -блокаторы принимали в 1998 г. лишь 8,7% больных, в 2000 г. — 12,3%. В структуре назначаемых β -блокаторов основную долю составляет атенолол (в

1998 г. — 75,6%, в 2000 г. — 78,1%), Е.В. Щербина и соавт., 2001. Нам представляется, что базисным БАБ должен быть метопролол.

Метопролол имеет целый ряд позитивных качеств. Препарат относится к БАБ с собственной симпатомиметической активностью, характеризуется менее выраженным хронотропным действием и уменьшением риска возникновения брадикардии. Он является кардиоселективным БАБ, действующим, преимущественно, на β_1 -адренорецепторы сердца, меньше влияет на бронхообструкцию, отличается пролонгированным действием. Относится к липофильным БАБ с эффектом первого прохождения через печень, имеет короткий период полувыведения (до 5 час) и обладает пролонгированным действием.

Метопролол характеризуется отрицательным хронотропным действием со снижением ЧСС, замедлением А-V проводимости. Отрицательное батмотропное действие заключается в снижении возбудимости миокарда, отрицательное инотропное действие заключается в определенном снижении сократительной функции миокарда. Наибольшее снижение сократительной функции миокарда с увеличением КСО и КДО обычно происходит к концу 2-3-й недели лечения. Затем, после 1-3 мес. приема метопролола, наблюдается улучшение сократимости миокарда с повышением ФВ и прекращением увеличения объемов сердца. На этих уровнях улучшенная гемодинамика может сохраняться в течение многих месяцев и даже лет.

Реальное урежение ЧСС происходит обычно к концу 2-й недели. Максимальное урежение ЧСС происходит к 6-й неделе непрерывного лечения. Исследование MERIT HF показало, что использование БАБ (метопролола) не сопровождается, так называемым, эффектом первой дозы, не отмечается резкого снижения АД с симптомами гипотонии.

При длительном применении БАБ (6 мес. и более) может даже отмечаться тенденция к некоторому повышению АД, что, по-видимому, связано с улучшением сократительной, пропульсивной функции миокарда.

В России имеется ряд препаратов — эгилок, корвитол и др., полностью биоэквивалентных метопрололу, которые следует рассмотреть специально.

Эгилок (метопролол), фирмы «EGIS», Венгрия — высоколипофильный, кардиоселективный β -адреноблокатор, без внутренней симпатомиметической активности; урежает ЧСС, уменьшая автоматизм синусового узла, замедляет АВ-проводимость, снижает возбудимость, потребность миокарда в кислороде, при длительном использовании увеличивает сократимость миокарда и СВ, не влияет негативно на липидный обмен. Начальная суточная доза составляет 25-50-100 мг в 1-2 приема.

Корвитол (метопролол), фирмы «Берлин-Хеми», Германия, обладает антиангинальным, гипотензив-

ным и антиаритмическим действием, селективно блокирует β_1 -адренорецепторы, уменьшает частоту приступов стенокардии, урежает ритм сокращений, в начале лечения снижает СВ. Одна таблетка содержит 50 и 100 мг — однократно или в 2 приема.

Небилет (небиволол), фирмы «Берлин-Хеми», Германия, представляет собой высокоселективный БАБ III поколения, модулирующий синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов и вызывающий эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Повышение синтеза NO приводит к антиагрегантному, антипролиферативному и антиоксидантному эффектам, торможению прогрессирования атеросклероза. При СН препарат улучшает системную и внутрисердечную гемодинамику, повышает ФВ, снижает пост- и преднагрузку. Средняя суточная доза составляет S-1 таблетку (2,5-5 мг).

По этим трем препаратам имеется собственный, вполне позитивный, клинико-гемодинамический опыт их использования при ХСН.

Бисопролол (конкор), фирмы Мерк КгаА, Норвегия, отличается своей оригинальной фармакокинетикой. Биодоступность составляет 98%, имеет самый большой период полувыведения — 10-12 час и период максимальной концентрации — 3-4 часа, является липофильным препаратом. Начинать лечение СН нужно с 1/8 терапевтической дозы бисопролола — 1,25 мг. Оптимальная доза — 10 мг.

Определенные преимущества контролируемого (продленного) высвобождения имеет метопролола сукцинат CR/XL — беталок ZOK. Метопролола сукцинат CR/XL в дозах 50 — 100 мг/сут обеспечивает более равномерное и продолжительное уменьшение ЧСС и снижение АД, замедление развития атеросклеротического процесса, что уникально для БАБ (исследования BCAPS, ELVA).

В крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях MERIT-HF и RESOLVD продемонстрировано снижение общей и сердечно-сосудистой летальности, частоты внезапной смерти, прогрессирования ХСН у пациентов, получавших метопролола сукцинат CR/XL. Названные исследования изменили прежнее мнение о негативном влиянии БАБ на снижение систолической функции и способствовали его назначению в форме одного из стандартов лечения ХСН. На фоне 3-х летнего приема метопролола замедленного высвобождения, назначавшегося в малых дозах (25 мг/сут.), отмечались достоверно меньшие величины комплекса интима/медиа, что свидетельствовало об уменьшении атеросклеротического процесса в сонных артериях. Эффективность метопролола замедленного высвобождения была показана на всех этапах континуума — от модификации факторов риска

до улучшения прогноза пациентов с СН и обратного развития процессов патологического ремоделирования.

Согласно данным исследования IMPROVEMENT, в 1998 г. частота назначения β -блокаторов пациентам с АГ и СН терапевтами России составила 38,2%, что соответствует 8 месту (!) среди стран-участниц. Более того, оказалось, что чаще всего (в 93,9% случаев) назначались атенолол и анаприлин — β -блокаторы, не совсем пригодные для лечения СН и АГ (В. Ю. Мареев, 2003).

Следует помнить о последствиях внезапной отмены β -адреноблокаторов, особенно при сочетании АГ и ИБС и СН. Так, у больных АГ после прекращения длительной терапии β -адреноблокаторами вероятность обострения ИБС, по материалам Psaty B. et al. (1990), увеличивается в 4,5 раза.

Синдром отмены в форме «рикошетной» гипертонии при АГ и СН отмечался после внезапного прекращения терапии такими β -адреноблокаторами, как пропранолол, атенолол, метопролол и др. Однако, она не характерна для β -адреноблокаторов со сверхдлинным действием — бетаксолола, бисопролола, беталока ZOK, небиволола.

Принципы использования БАБ при лечении ХСН (мнение экспертов США с некоторыми небольшими коррекциями) могут быть, по-видимому, сформулированы следующим образом.

Все больные со стабильной ХСН II-IV ФК, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, должны получать β -адреноблокаторы (за исключением случаев, где имеются противопоказания и неспособность применения этих препаратов); β -адреноблокаторы обычно применяются с диуретиками и иАПФ.

Побочные эффекты могут возникать в начале лечения; они обычно исчезают при длительном применении β -адреноблокаторов; улучшение может не отмечаться в первые 2-3 мес. терапии; замедление прогрессирования ХСН может наблюдаться даже при отсутствии симптомного улучшения.

3. Отсутствуют достаточные основания к назначению β -адреноблокаторов для лечения больных с нестабильной ХСН; препараты предназначены для длительной терапии ХСН; их, по-видимому, не следует использовать для лечения острых ситуаций, возникающих при рефрактерной СН.

В заключение хочется привести пророческие слова крупного российского кардиолога В.А. Алмазова, относящиеся к БАБ: «... это препараты, применение которых, так же, как и гликозидов, при сердечной недостаточности требует большого врачебного опыта. Хотя мы и живем теперь с вами в эпоху доказательной медицины, лечение больного требует и врачебного мастерства».

Поступила 10/12-2003

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В., Манцерова О.А., Чубарова О.Г., Кривокубов Е.Ф.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Резюме

Выполнено 7-летнее проспективное исследование на 352 больных гипертонической болезнью (ГБ). Методика исследования состояла в первичном комплексном клинико-инструментальном обследовании больных в стационаре с последующим ежегодным контролем в стационарных и амбулаторных условиях. Сформированы две группы больных: с неосложненным течением ГБ (263 пациента) — 1 группа, и группа больных, у которых течение заболевания осложнялось развитием инфаркта миокарда (ИМ) (89 пациентов) — 2 группа. Решающее правило прогнозирования строилось на проявлениях заболевания по данным первичного осмотра, а конечным итогом, положенным в основу классификации, был перенесенный ИМ в 7-летнем периоде проспективного наблюдения. Суммарная прогностическая корректность классификации при проверке на группе контроля составила 88,5%. Предикторами развития ИМ являлись: курение, отсутствие антигипертензивной терапии (АГТ), повышенное периферическое сосудистое сопротивление и уровень ангиотензина I, выраженная гипертрофия левого желудочка с увеличением конечного диастолического объема, низкая фракция выброса, повышенный уровень пребетапопроптеидов, выявление ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб. Интегральный индекс тяжести больного, рассчитанный на основании решающего правила прогнозирования, дает возможность проводить целенаправленную профилактику кардиальных осложнений.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, осложненное течение, инфаркт миокарда, прогноз.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3]. В большинстве стран мира у 15 — 25% взрослого населения диагностируется гипертоническая болезнь (ГБ) [4, 5]. В России ГБ страдает 30 миллионов человек [1, 5]. Повышенное артериальное давление (АД) предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, осложнениями которых, чаще всего, являются инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) [6, 7].

В настоящее время стало очевидно, что исследования, посвященные естественному течению, лечению и профилактике заболеваний, дают ценнейшую информацию для принятия клинических решений. На ее основе практический врач может помочь больному на любом этапе — от воздействия на факторы риска до наступления исхода болезни, повлияв на ее естественное течение. Формированию и развитию кардиальных осложнений часто предшествует своеобразный набор клинических проявлений ГБ.

В клинической практике все чаще применяются методы математического моделирования (факторный, дискриминантный, регрессионный анализы) [8, 9]. Назрела необходимость количественно взвесить вклад каждого симптома в синдромокомплекс ГБ и выработать прогноз течения болезни. С этой целью и предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

Нами выполнено 7-летнее проспективное исследование у 352 больных ГБ. Суть его составило первичное комплексное клинико-инструментальное обследование больных в стационаре, с последующим ежегодным контролем в стационарных или амбулаторных условиях. Верификация диагноза ГБ и исключение симптоматического характера АГ проводилось на основании двухэтапной системы обследования, разработанной Институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и адаптированной нами для обследования в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко.

В исследование не включались больные старше 70 лет, с симптоматическими АГ, сахарным диабетом, эндокринной патологией, МИ и ИМ в анамнезе.

В результате 7-летнего проспективного наблюдения были сформированы две группы больных: с неосложненным течением ГБ (263 пациента) — 1 группа и группа больных, у которых течение заболевания осложнялось развитием ИМ (89 пациентов) — 2 группа. Диагноз ИМ был верифицирован на основании клинической картины заболевания, данных ЭКГ и подтверждался повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции, аспарагиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы. Крупноочаговый инфаркт миокарда диагностировался у 46 (52%) больных, трансмуральный инфаркт миокарда — у 43 (48%), преимущест-

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных по данным эхокардиографии и тетраполярной реографии

Показатель	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
САД, мм рт. ст.	176±9	185±8 ***
ДАД, мм рт. ст.	102±6	110±7 ***
ОПСС, дин. с. см ⁻⁵	2449±396	3385±229 ***
КСО, мл	69±6	103±10 ***
КДО, мл	152±18	178±15 ***
ФВ, %	57±9	42±8 ***
МОК, л/мин	5±0,32	4±0,27 ***
ММЛЖ, г	186±11	230±16 ***

Примечание: *** $p \leq 0,001$ – достоверные различия между 1 и 2 группами.

венно отмечалась задняя и передне-боковая локализация повреждения миокарда.

В первой группе за период наблюдения умерло 5 (2%) человек от онкологических заболеваний. Во второй группе умерло 7 (8%) больных, причиной смерти 4-х из них была острая коронарная недостаточность, 3-х – прогрессирующая сердечная недостаточность.

Программа обследования включала данные анамнеза, жалоб, объективного осмотра. Инструментальные методы исследования были представлены как традиционными (тетраполярная реография с тахоосциллографией (ТПРГ), ЭКГ покоя, велоэргометрия (ВЭМ), биохимические и гормональные исследования), так и современными (холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ)).

Полученные данные легли в основу формализованного протокола, что позволило в последующем создать базу данных для ЭВМ. Качественные признаки представлены в количественных градациях, а количественные показатели – в их абсолютных значениях. В качестве статистического критерия достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Решающие правила прогнозирования осложнений ГБ были разработаны с помощью дискриминантного анализа. Вычисления проводились на персональной ЭВМ с процессором Pentium 533.

Результаты и обсуждение

В результате 7-летнего проспективного наблюдения были сформированы две группы больных: с неосложненным течением ГБ (1 группа), и с развитием в течение периода наблюдения ИМ (2 группа). Средний возраст по группам составил 59 ± 7 лет. Средняя длительность ГБ в обеих группах существенно не различалась и составляла 14 ± 2 лет, причем от 51% до 63% больных имели длительность заболевания более 10 лет. Оценивая факторы риска у пациентов двух групп, следует отметить, что отягощенная по ГБ наследственность, из-

Таблица 2

Показатели нагрузочных проб у больных по данным велоэргометрии

Признак	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
ЧСС исходная, мин	70±9	68±6
ЧСС нагрузка, мин	131±11	117±11 ***
САД исходная, мм рт. ст.	178±15	182±13
ДАД исходная, мм рт. ст.	100±9	115±9 ***
САД нагрузка, мм рт. ст.	210±14	225±11 ***
ДАД нагрузка, мм рт. ст.	115±10	125±7 ***
Мощность нагрузки, Вт	120±16	75±12 ***
Ишемия при нагрузке, %	31 (12%)	39 (48%)

Примечание: *** $p \leq 0,001$ – достоверные различия между 1 и 2 группами.

быточная масса тела, повышенное содержание холестерина сыворотки крови встречались более, чем у 50% больных 1 группы; для пациентов 2 группы, наряду с избыточной массой тела, гиперхолестеринемией имела место гиподинамия (69% случаев). Различные нарушения ритма сердца в анамнезе преимущественно констатировались у пациентов 2 группы (60%).

В клинической картине заболевания головная боль была характерна для больных 1 группы (в 72% случаев), кардиалгии преимущественно отмечались у пациентов 2 группы (в 83% случаев). Уровень «рабочего» АД, как и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), был наибольшим во 2-й группе ($p < 0,05$). Следует отметить увеличенную массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов 2 группы, что, на фоне объемных перегрузок полости левого желудочка, снижало фракцию выброса (ФВ) и минутный объем кровообращения (МОК) (табл. 1).

Наличие выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных 2 группы находило свое отражение в показателях нагрузочных проб: достоверно ниже была мощность выполненной нагрузки и наибольшей – частота выявления ишемии миокарда. Лишь у пациентов 1 группы удавалось при выполнении ВЭМ довести ЧСС до субмаксимальных значений, соответствующих возрасту больных (табл. 2).

Систолическая (ИБ САД) и диастолическая (ИБ ДАД) нагрузки в течение суток превышали 60% у больных с осложненным течением ГБ, суточный индекс (СИ СМАД) был в пределах 8%, что позволяло отнести пациентов к группе «нон-дипперов» (табл. 3).

Анализ изменений лабораторных показателей свидетельствовал, что повышенный уровень ангиотензина I, альдостерона, холестерина и его атерогенных фракций был свойственен для пациентов 2 группы. В этой же группе отмечался повышенный уровень гемоглобина, тромбоцитов и вязкости крови ($p \leq 0,001$) (табл. 4).

Решающее правило прогнозирования строилось на проявлениях заболевания по данным первичного осмотра, а конечным итогом, положенным в основу клас-

Таблица 3

Показатели суточного мониторирования АД
у больных гипертонической болезнью

Показатель	1 группа (n=16)	2 группа (n=12)
САД max., мм рт. ст.	176±17	185±18 ***
САД min., мм рт. ст.	122±10	145±11 ***
ДАД max., мм рт. ст.	119±12	122±13
ДАД min., мм рт. ст.	88±12	91±12
ИБ САД% (систол. нагрузка)	47±8	69±7 ***
ИБ ДАД % (диастол. нагрузка)	49±7	68±6 ***
СИ (АДдн/АДн), %	15±3	8±3 ***

Примечание: *** $p \leq 0,001$ -достоверные различия между 1 и 2 группами.

сификации, был перенесенный ИМ в 7-летнем периоде проспективного наблюдения. Мы полагали, что инициальные проявления болезни несут в себе диагностическую и прогностическую информацию о последующем течении заболевания и его возможных осложнениях.

Для построения решающего правила прогнозирования развития ИМ была использована выборка больных, состоящая из 340 пациентов. Из них первую группу составили 258 человек с неосложненным течением заболевания, вторую группу — 82 человека, у которых течение ГБ осложнилось развитием ИМ. В решающее правило вошло 12 признаков (табл. 5).

В таблице 5 представлены признаки, вошедшие в уравнение прогнозирования, весовые коэффициенты и константный показатель. Весовые коэффициенты каждого признака уже указывают на приоритет их в дифференциальной оценке рассматриваемых состояний. Наибольшее абсолютное значение отдельного признака свойственно соответствующей группе.

Таблица 5

Ведущие признаки гипертонической болезни
для построения решающего правила прогнозирования
развития инфаркта миокарда

Признак	Весовые коэффициенты (а)	
	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
Регулярность АГТ	-1,10	-2,30
Курение	-0,258	-1,959
Кардиалгии	1,20	3,60
Пре β -липопротеиды	2,98	3,76
Ангиотензин I	0,071	0,126
САД	0,673	0,844
ОПСС	0,124	0,197
ММЛЖ	0,132	0,380
КДО	0,11	0,17
ФВ	0,42	0,21
ИБ ДАД	0,62	1,38
Депрессия ST	0,05	0,19
Мощность при ВЭМ	0,95	0,76
Константа (К)	-137,82	-129,88

Таблица 4

Лабораторные показатели
у больных гипертонической болезнью

Признак	1 группа (n=258)	2 группа (n=82)
Гемоглобин, г/л	156±13	168±15 ***
Гематокрит, %	38±8	40±8
Тромбоциты, тыс.	330±38	370±37 ***
Вязкость крови, ед.	4,5±0,8	5,7±0,9 ***
Холестерин, ммоль/л	6,2±0,7	7,5±0,8 ***
Триглиц., ммоль/л	2,4±0,3	4,1±0,5 ***
α -липопротеиды, ммоль/л	1,4±0,1	0,8±0,1 ***
β -липопротеиды, ммоль/л	3,9±0,6	4,3±0,9 ***
Преб-липоп., ммоль/л	0,8±0,3	1,4±0,4 ***
Альдостерон, пг/мл	17±2,5	35±4,4 ***
Ангиотензин I, нг/мл/ч	1,21±0,09	3,91±0,1 ***

Примечание: *** $p \leq 0,001$ -достоверные различия между 1 и 2 группами.

Для больных 2 группы было характерно, на фоне отсутствия антигипертензивной терапии (АГТ) (-2,30) и существенного негативного значения факторов риска, в частности, курения (-1,959), кардиалгий (+3,60), преобладание повышенного ОПСС (+0,197), индекса времени диастолического АД в течение суток (ИБ ДАД) (+1,38) над уровнем системного АД (САД) (+0,844), чему способствовал повышенный уровень ангиотензина I (+0,126). Все это приводило к выраженной ГЛЖ (ММЛЖ +0,380) и раннему формированию недостаточности кровообращения (конечный диастолический объем (КДО)+0,17, ФВ+0,21). На фоне изменения в липидном спектре (повышение атерогенной фракции холестерина — пребета-липопротеидов +3,76), повышенные уровни вышеназванных показателей способствовали ускоренному развитию коронарного атеросклероза (мощность ВЭМ + 0,76, депрессия ST + 0,19).

Для больных же 1 группы ведущим признаком являлся «умеренный» уровень систолического АД (САД +0,673) без существенного увеличения ОПСС (+0,124), что делало дальнейшее развитие гипертонического ремоделирования миокарда менее выраженным (ММЛЖ +0,132, ФВ +0,42). Этому также способствовала регулярная АГТ (-1,11); процесс протекания системного атеросклероза был более доброкачественным.

Суммарная прогностическая корректность классификации при проверке на группе контроля составила 88,5%. Специфичность метода составила: для больных с неосложненным течением болезни (1 группа) — 96%, а для больных 2 группы — 77%.

Нами были просчитаны средние значения признаков у больных с неосложненным течением ГБ (1 группа) и у пациентов с развитием в течение периода наблюдения ИМ (2 группа), при этом интегральный показатель рассчитывался как среднее арифметическое первого и второго показателя. По своей сути, абсо-

лютная величина этого показателя является интегральным индексом тяжести больного (ИИТБ). Значение ИИТБ, равное 720 и менее, предполагало неосложненное течение ГБ. Значение ИИТБ более 760 свидетельствовало, что течение заболевания осложнится развитием ИМ.

В настоящее время не вызывает сомнений положение о том, что ГБ является фактором риска развития ИБС, в том числе — инфаркта миокарда. Сегодня ни один врач не может по одному отдельно взятому признаку выделить грань, когда ГБ осложнится развитием ИМ. Полученные нами инструментально-лабораторные данные свидетельствуют, что развернутая клиническая картина ГБ уже несет в себе информацию о последующем ее течении. Учитывая многообразие полученной информации, лишь применение методов статистического анализа даст возможность прогнозировать развитие типичных осложнений болезни, что, в свою очередь, позволит индивидуализировать характер проводимой терапии.

Исходя из принципа прогрессивности течения ГБ, нарастания по мере прогрессирования болезни частоты ее осложнений, увеличение значения ИИТБ от наименьшего к наибольшему говорит о повышении вероятности развития ИМ на фоне течения ГБ. По нашему мнению, 50%-ная вероятность развития ИМ уже требует проведения комплекса лечебно-диагностических мероприятий, свойственных пациентам с высоким риском развития ИМ.

В результате оценки пациента с помощью решающего правила, врач будет иметь два показателя, наибольший из которых позволит отнести больного в группу осложненного течения болезни.

Значение ИИТБ, равное 720 и менее, предполагало неосложненное течение ГБ. Диагностический подход может ограничиваться динамическим наблюдением за больными с ежегодным выполнением, помимо общепринятых исследований, ЭхоКГ (динамика ГЛЖ и ФВ); ВЭМ (ТФН); оценки состояния гемодинамики с помощью ТПРГ. Лечебный подход включал в себя, наряду с коррекцией факторов риска (отказ от курения, оптимизация физических нагрузок), нормализацию липидного обмена (немедикаментозными, а при необходимости — медикаментозными методами); назначение адекватной АГТ, при этом предпочтение отдавалось ингибиторам АПФ, а при явлениях симпатикотонии — селективным бета-адреноблокаторам или антагонистам кальциевых каналов группы фенилалкиламинов.

Значение ИИТБ более 760 свидетельствует о высоком риске развития ИМ у больных ГБ. Диагностический подход будет состоять в динамическом наблюдении (не реже одного раза в 6 месяцев) за клиническими проявлениями заболевания, определении уровня холестерина сыворотки крови, проведении

ВЭМ, ЭхоКГ, при наличии нарушений ритма сердца (НРС) — ХМЭКГ (характер и тяжесть НРС), СМАД (определение циркадности АД и подбора адекватной АГТ), а также выполнении, по показаниям, стресс-ЭхоКГ с дигипиридамолом, при необходимости — коронарографического исследования. Основными направлениями терапии останутся: коррекция факторов риска, нормализация липидного обмена, назначение адекватной АГТ, применение дезагрегантов, по показаниям — коронаролитиков группы пролонгированных нитратов, статинов. С учетом ГЛЖ, объемных перегрузок левого желудочка, значительного повышения периферического сосудистого сопротивления на фоне системной АГ, целесообразно назначение ингибиторов АПФ. Назначение антиаритмических препаратов требует сдержанного подхода, так как большинство из них обладает кардиодепрессивными эффектами. Поэтому назначение препаратов 1с (пропафенон) и 3 класса (амиодарон, соталол) целесообразно лишь при желудочковой экстрасистолии высоких градаций по Лауну, частых пароксизмах мерцательной аритмии.

Таким образом, лечебно-диагностическая концепция для больных ГБ с прогнозируемым развитием ИМ предполагает активное применение инвазивных методов диагностики для формирования группы больных, нуждающихся в реконструктивных операциях на вечноных артериях сердца и применением, наряду с АГТ, дезагрегантов, а также статинов.

Заключение

1. При проспективном 7-летнем наблюдении за 352 больными гипертонической болезнью выявлено, что у 25% из них развивается инфаркт миокарда.
2. Клиническая картина начальных проявлений гипертонической болезни уже несет в себе достоверную прогностическую информацию о последующих осложнениях болезни.
3. Предикторами развития инфаркта миокарда являлись: курение, отсутствие антигипертензивной терапии, повышенное периферическое сосудистое сопротивление и уровень ангиотензина I, выраженная ГЛЖ с увеличением КДО, низкая ФВ, повышенный уровень пребеталипопротеидов, выявление ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб.
4. Математическая модель прогнозирования сердечных осложнений гипертонической болезни, разработанная на основе дискриминантного анализа, позволяет оценить степень их риска и прогнозировать развитие инфаркта миокарда с точностью до 88,5%.
5. Лечебно-диагностические алгоритмы, разработанные на основании прогноза течения гипертонической болезни, позволяют проводить целенаправленную профилактику кардиальных осложнений.

Литература

1. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь// М.: Медицина, 1997. — 399 с.
2. Арабидзе Г. Г., Арабидзе Гр. Г. Гипотензивная терапия // Кардиология. — 1997. — №3. — С. 88-96.
3. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия// СПб, 2002. — 416 с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии (в 2-х частях). — ч. 1// М.:Информатика, 1999. — 215 с.
5. ДАГ 1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // Кардиология. — 2000. — №3. — С. 5-30.
6. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии// М.: Воентехлит, 1998. — 240 с.
7. Neal B., Chapman N., Chalmers J. et al. Cardiac outcomes in the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 20, Suppl. 4. — S. 169.
8. Ардашев В. Н., Яковлев Г. М., Булычев А. Б. Методы оценки различных вариантов течения ишемической болезни сердца // Международные медицинские обзоры. — 1993. — №4. — С. 16-17.
9. Ключев В. М. Применение методов математического моделирования в клинической практике // Воен.-мед. журнал. — 1997. — №5. — С. 41-44.

Abstract

7-year prospective trial in 352 patients with essential hypertension (EH) was performed. The essence of the research was an original complex clinico-instrumental examination of hospitalized patients, with their annual follow-up in out- and in-patient conditions. Two clinical groups were formed: Group 1 — patients with uncomplicated EH (n=263); Group 2 — patients with EH complicated by myocardial infarction (MI) (n=89). Prognostic decision was based on disease manifestations at baseline investigation. The final result, reflected in the classification, was MI registered in the 7-year follow-up period. Total prognostic accuracy of the classification, verified in the control group, reached 88.5%. IM predictors were: smoking, absence of regular antihypertensive therapy (AHT), increased peripheral vascular resistance, enhanced angiotensin I level, advanced left ventricular hypertrophy, with increased end-diastolic volume, low ejection fraction, high level of very low-density lipoprotein cholesterol, and myocardial ischemia during stress tests. Integral index of individual severity, calculated on the basis of prognostic decision rule, gives a possibility to perform the targeted prevention of cardiac complications.

Keywords: essential hypertension, prognosis, complication, myocardial infarction.

Поступила 03/11-2003

ВАРИАНТЫ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА В ПОКОЕ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кузин А.И., Камерер О.В., Габбасова Л.А., Дружков М.А.

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования МЗ РФ, кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, Челябинск

Резюме

У 50 пациентов с изолированной артериальной гипертензией, 16 пациентов с изолированной ишемической болезнью сердца и 43 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца изучена перфузия миокарда в покое и ее связь с миокардиальной функцией. Установлено, что варианты перфузии миокарда (норма, диффузная неоднородность и очаговые нарушения) не зависят от нозологии. Очаговые перфузионные дефекты ассоциируются с гипертрофией левого желудочка (масса миокарда более или равная 200 г), диастолической дисфункцией и преимущественной гемодинамической нагрузкой. Выявлено, что перфузия миокарда в покое определяется, в основном, степенью миокардиального стресса, в котором ведущими факторами являются масса миокарда левого желудочка и состояние диастолической функции.

Ключевые слова: перфузия миокарда в покое, функциональное состояние левого желудочка, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда отражает, преимущественно, состояние микроциркуляции на уровне интрамурального русла и определяется соотношением двух противодействующих факторов: перфузионного коронарного давления и миокардиального стресса [1-3, 5]. Многообразие сочетаний этих двух составляющих может привести к различным вариантам конечного результата. В связи с этим, цель настоящего исследования заключалась в изучении миокардиально-перфузионных соотношений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в покое.

дартные параметры: диаметр корня аорты (Ао), передне-задний размер (ЛП), конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ), отношение максимальной скорости кровотока в начале диастолы к максимальной скорости кровотока в конце диастолы (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), масса миокарда (ММ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенок (ОТС). Статистический анализ проводился при помощи парного критерия Стьюдента, оценки доли, критерия Z.

Материал и методы

У 109 пациентов (50 — с АГ, 16 — с ИБС и 43 — с сочетанием АГ и ИБС) изучали состояние миокардиальной функции и перфузии миокарда в покое. Радионуклидное исследование проводилось на стационарном Венгерском гамма-томографе «Gamma-Tomo» — MB 9300, система обработки «Amiga-3000». Оценка перфузии миокарда производилась по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом в покое. Выделялись следующие варианты перфузии миокарда: нормальная перфузия миокарда — снижение захвата радиофармпрепарата (РФП) до 24%, диффузная неравномерность накопления РФП — снижение захвата РФП на 25-39% и очаговые перфузионные нарушения миокарда (ПНМ) — распределение РФП с мелко- и крупноочаговыми дефектами и снижение захвата РФП на 40% и более. Эхокардиографическое исследование проводилось в М-модальном и В-режимах на ультразвуковом аппарате ACUSON Computed Sonography 128 XP/10. Оценивались стан-

Результаты исследования

Анализ миокардиально-перфузионных соотношений проводился с синдромно-нозологических позиций. Оценивали связь вариантов перфузии миокарда в покое с состоянием миокардиальной функции, независимо от нозологии, а затем анализировали долю пациентов с АГ, ИБС и сочетанием АГ с ИБС в группах с различным состоянием перфузии.

В целом установлено (табл. 1), что в сравнении с нормой, при развитии диффузных и очаговых ПНМ достоверно увеличиваются Ао и ЛП, ММЛЖ и ИММЛЖ с тенденцией к концентрическому варианту гипертрофии левого желудочка.

При нозологическом анализе установлено, что у пациентов с изолированной АГ (n=50) доля нормального состояния перфузии составила $0,24 \pm 0,06$ (1), диффузных нарушений перфузии миокарда — $0,34 \pm 0,06$ (2) и очаговых нарушений перфузии — $0,42 \pm 0,07$ (3) ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). У пациентов с сочетанием АГ и ИБС (n=43) доля нормальной перфузии миокарда в покое составила $0,12 \pm 0,04$

Таблица 1

Сопоставление перфузии миокарда в покое с данными ЭхоКГ ($M \pm m$)

Данные ЭхоКГ	Нормальная перфузия миокарда $n=22$	Вариант ПНМ		Достоверность	
		Диффузные ПНМ $n=45$	Очаговые ПНМ $n=43$	p_{1-2}	p_{1-3}
группы	1	2	3		
Ао, см	$2,88 \pm 0,07$	$3,13 \pm 0,06$	$3,19 \pm 0,06$	$<0,05$	$<0,05$
ЛП, см	$3,25 \pm 0,11$	$3,41 \pm 0,07$	$3,47 \pm 0,06$	$<0,05$	$<0,05$
КСО, cm^3	$40,90 \pm 2,17$	$43,55 \pm 1,91$	$42,89 \pm 1,83$	Н.д.	Н.д.
КДО, cm^3	$113,00 \pm 0,05$	$112,37 \pm 5,52$	$106,47 \pm 2,74$	Н.д.	Н.д.
ФВ, %	$61,24 \pm 1,23$	$63,11 \pm 1,41$	$60,56 \pm 1,22$	Н.д.	Н.д.
Е/А, у.е.	$1,13 \pm 0,05$	$1,19 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,04$	Н.д.	Н.д.
IVRT, мсек	$104,38 \pm 3,97$	$111,36 \pm 3,29$	$104,51 \pm 3,04$	Н.д.	Н.д.
ММ, г	$189,48 \pm 6,22$	$225,53 \pm 8,94$	$216,74 \pm 5,93$	$<0,05$	$<0,05$
ИММЛЖ, $г/м^2$	$106,00 \pm 3,91$	$118,00 \pm 4,31$	$115,18 \pm 2,97$	$<0,05$	$<0,05$
ОТС, у.е.	$0,42 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,01$	Н.д.	Н.д.

(1), диффузных нарушений перфузии — $0,44 \pm 0,07$ (2) и очаговых нарушений перфузии — $0,44 \pm 0,07$ (3) ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). У больных с изолированной ИБС ($n=16$) доля нормальной перфузии в покое составила $0,25 \pm 0,11$ (1), диффузных нарушений перфузии — $0,56 \pm 0,12$ (2), очаговых нарушений — $0,19 \pm 0,09$ (3) ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). При сравнении межнозологической частоты вариантов перфузии миокарда установлены следующие особенности. Нормальная перфузия миокарда достоверно чаще встречается у пациентов с АГ, диффузные перфузионные нарушения миокарда преобладают у пациентов с ИБС, очаговые нарушения перфузии миокарда достоверно чаще регистрируются у пациентов с изолированной АГ и с сочетанием АГ с ИБС.

При анализе частоты различных вариантов перфузии обнаружили, что критической массой левого желудочка в отношении увеличения частоты диффузных и очаговых нарушений перфузии миокарда является 200 г или 110 $г/м^2$.

При анализе перфузии миокарда в зависимости от массы миокарда левого желудочка, установлено, что частота нормальной перфузии одинаково часто встречается при $ММ < 200$ г ($n=13$) и при $ММ \geq 200$ г ($n=13$), $p > 0,05$, а диффузные и очаговые перфузионные нарушения миокарда достоверно выше встречаются при $ММ \geq 200$ г ($n=26$ и 26, соответственно), чем при $ММ < 200$ г ($n=19$ и 16, соответственно), $p < 0,05$.

В связи с тем, что наиболее значимым фактором, утяжеляющим перфузионные нарушения, является масса миокарда, провели анализ состояния перфузии в группах с различным ее значением.

В группе пациентов с $ММ < 200$ г достоверных изменений состояния миокардиальной функции при различных вариантах перфузии миокарда не выявлено.

При нозологическом анализе перфузии миокарда в покое у больных с $ММ < 200$ г установлено, что у па-

циентов с изолированной АГ ($n=20$) обнаружена доля нормального состояния перфузии $0,30 \pm 0,01$ (1), диффузных нарушений перфузии миокарда — $0,30 \pm 0,01$ (2) и очаговых нарушений перфузии — $0,40 \pm 0,01$ (3) ($p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). У пациентов с сочетанием АГ и ИБС ($n=19$) доля нормальной перфузии миокарда в покое составила $0,21 \pm 0,09$ (1), диффузных нарушений перфузии — $0,47 \pm 0,11$ (2) и очаговых нарушений перфузии — $0,32 \pm 0,10$ (3) ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). У пациентов с изолированной ИБС ($n=9$) доля нормальной перфузии в покое составила $0,33 \pm 0,15$ (1), диффузных нарушений перфузии — $0,44 \pm 0,11$ (2) и очаговых нарушений — $0,22 \pm 0,14$ (3) ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). При сравнении межнозологической частоты вариантов перфузии миокарда в покое у пациентов с $ММ < 200$ г достоверных различий не выявлено.

В группе пациентов с $ММ \geq 200$ г установлены следующие особенности миокардиальной функции (табл. 2). Очаговые нарушения гемоперфузии в сравнении с нормальным ее состоянием отличаются дальнейшим достоверным увеличением ММ. Диффузные нарушения перфузии миокарда, в сравнении с нормой, отличаются достоверным увеличением Е/А, IVRT и ММ. В этой группе увеличение IVRT на фоне увеличения ЛП, выраженной гипертрофии ЛЖ, сохраненной ФВ, косвенно указывает на псевдонормализацию трансмитрального кровотока и вследствие этого — увеличение отношения Е/А. Поэтому, в комплексе эту ситуацию следует расценивать как диастолическую дисфункцию по псевдонормальному типу.

При нозологическом анализе перфузии миокарда в покое у пациентов с $ММ \geq 200$ г выявлены следующие особенности. У пациентов изолированной АГ ($n=30$) доля нормальной перфузии составила $0,20 \pm 0,07$ (1), диффузных нарушений перфузии миокарда — $0,37 \pm 0,08$ (2) и очаговых нарушений перфу-

Таблица 2

Сопоставление перфузии миокарда в покое с данными ЭхоКГ у пациентов с ММ>200 г (М±m)

Данные ЭхоКГ	Нормальная перфузия миокарда n=8	Вариант ПНМ		Достоверность	
		Диффузные ПНМ n=26	Очаговые ПНМ n=28	P ₁₋₂	P ₁₋₃
группы	1	2	3		
Ао, см	3,07±0,11	3,28±0,07	3,30±0,06	Н.д.	Н.д.
ЛП, см	3,24±0,13	3,48±0,11	3,58±0,07	Н.д.	Н.д.
КСО, см ³	51,75±5,01	50,21±2,32	48,24±2,03	Н.д.	Н.д.
КДО, см ³	118,64±8,00	130,48±3,79	116,49±2,58	Н.д.	Н.д.
ФВ, %	57,85±2,15	62,92±1,96	58,59±1,56	Н.д.	Н.д.
Е/А, у.е.	0,99±0,05	1,22±0,05	1,06±0,05	p<0,05	Н.д.
IVRT, м/с	112,00±5,67	123,04±4,00	107,85±4,45	p<0,05	Н.д.
ММЛЖ, г	226,50±6,98	272,27±11,42	245,03±5,82	p<0,05	p<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	129,25±5,85	137,73±6,28	128,22±2,68	Н.д.	Н.д.
ОТС, у.е.	0,43±0,02	0,42±0,01	0,45±0,01	Н.д.	Н.д.

зии – 0,43±0,09 (3) (p₁₋₂>0,05, p₁₋₃>0,05, p₂₋₃>0,05). У больных с сочетанием АГ и ИБС (n=24) доля нормальной перфузии миокарда в покое составила 0,04±0,04 (1), диффузных нарушений перфузии – 0,42±0,10 (2) и очаговых нарушений перфузии – 0,54±0,10 (3) (p₁₋₂<0,05, p₁₋₃<0,05, p₂₋₃>0,05). У больных с изолированной ИБС (n=7) доля нормальной перфузии в покое составила 0,06±0,08 (1), диффузных нарушений перфузии – 0,26±0,16 (2), очаговых нарушений – 0,68±0,08 (3) (p₁₋₂>0,05, p₁₋₃<0,05, p₂₋₃>0,05). При сравнении межнзологической частоты перфузии миокарда в покое у больных с ММ≥200 г достоверных различий в группах не обнаружено.

При анализе доли зон очаговых перфузионных нарушений в покое выявлено преобладание локализации перфузионных дефектов в задней стенке (0,38±0,06), верхушке (0,18±0,04), задне-боковой (0,14±0,04) и передне-перегородочной (0,14±0,04) областях. Перфузионные дефекты в других областях зарегистрированы крайне редко: передняя (0,05±0,02), задне-перегородочная (0,05±0,02), передне-боковая (0,03±0,02), боковая (0,03±0,02). При нзологическом анализе зон очаговых дефектов установлено, что доля очаговых поражений в задней стенке составила у пациентов с сочетанием ИБС и АГ 0,56±0,09 (1) и у больных с изолированной АГ – 0,27±0,08 (2), p₁₋₂<0,05. Доля очаговых дефектов в верхушке составила у больных с изолированной АГ 0,23±0,07 (1), и у больных с сочетанием ИБС и АГ – 0,12±0,06 (2), p₁₋₂>0,05. Доля очаговых дефектов в передне-перегородочной области составила у пациентов с изолированной АГ 0,10±0,05 (1), изолированной ИБС – 0,30±0,27 (2), и сочетанием ИБС и АГ – 0,16±0,07 (3), (p₁₋₂>0,05, p₁₋₃>0,05, p₂₋₃>0,05).

При ММ<200 г доля пациентов с очаговыми дефектами в задней стенке при АГ составила 0,08±0,07

(1), сочетанием ИБС и АГ – 0,67±0,19 (2), p₁₋₂<0,05. При ММ>200 г доля очаговых дефектов в задней стенке при АГ составила 0,39±0,07 (1), сочетанием ИБС и АГ – 0,19±0,19 (2), p₁₋₂>0,05.

Обсуждение

У больных АГ имеется сочетание высокого перфузионного давления с высоким миокардиальным стрессом. Очаговая гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) и неоднородная гемодинамическая нагрузка на различные отделы ЛЖ создает условия для неоднозначных взаимоотношений перфузионного давления и миокардиального стресса [4, 5], что и получает отражение в неоднородности состояния перфузии миокарда: нормальной, диффузно-неоднородной и очаговой. Нормальная перфузия, преимущественно, встречается у пациентов с АГ без гипертрофии ЛЖ, в то время как диффузные и очаговые перфузионные нарушения миокарда чаще встречаются при гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции.

У пациентов с изолированной ИБС ведущим патологическим фактором является снижение перфузионного давления за счет коронарного стеноза [2, 4]. Однако, в покое у части пациентов это снижение не достигает критического уровня для развития гипоперфузии. В основном, это пациенты с нормальной массой миокарда ЛЖ. Но, как только развивается гипертрофия ЛЖ, доля лиц с нормальной перфузией миокарда резко уменьшается и повышается доля пациентов с очаговыми перфузионными нарушениями.

У пациентов с сочетанием АГ и ИБС характеристика перфузии миокарда, в основном, отражает те же самые закономерности.

Таким образом, общая закономерность перфузии миокарда в покое отражает интегральный результат взаимодействия двух главных составляю-

ших: коронарного кровообращения и миокардиального компонента, что формирует различную степень резистивности интрамурального русла. Этот патогенетический механизм формирования перфузии миокарда в покое не предполагает эквивалентности нарушений перфузии с только коронарогенным фактором (ишемией миокарда), однако сам факт однозначно характеризует состояние питания сердечной мышцы, что может иметь важное, самостоятельное значение.

Выводы

1. Варианты перфузии миокарда в покое не зависят от нозологии: и при ИБС, и при АГ, а также их сочетании возможны как нормальное состояние перфузии миокарда, так и нарушения диффузного или очагового характера.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца//Кардиология. 1996; 1: 4-11.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью// Кардиология. 1996; 4: 15-22.
3. Иоселиани Д.Г., Ключников И.В., Коваль А.Н. Синдром Х: страдает ли перфузия миокарда левого желудочка при нагрузке? //Кардиология. — 1992; 11-12: 46-49.

2. Очаговые нарушения перфузии миокарда встречаются чаще при изолированной АГ ($0,42 \pm 0,07$), или ее сочетании с ИБС ($0,44 \pm 0,07$).

3. Гипертрофия левого желудочка увеличивает частоту очаговых нарушений миокарда от изолированной АГ ($0,43 \pm 0,09$) к сочетанию АГ и ИБС ($0,54 \pm 0,10$) и изолированной ИБС ($0,68 \pm 0,08$).

4. Увеличение массы миокарда левого желудочка увеличивает частоту очаговых перфузионных дефектов у больных с изолированной АГ, особенно — в задней стенке ($0,39 \pm 0,07$).

5. Перфузия миокарда в покое определяется, в основном, степенью миокардиального стресса, в котором ведущими факторами по значимости являются, во-первых, гипертрофия миокарда левого желудочка с тенденцией к концентрическому ее варианту и, во-вторых, диастолическая дисфункция.

4. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Мордвин В.Ф. Изучение перфузии миокарда у больных гипертонической болезнью//Кардиология. 1992; 3: 40-42.
5. Лане П.Г.Э., Шпилова Т.В. Клинико-функциональная характеристика больных ишемической болезнью сердца с длительной ремиссией стенокардии//Кардиология. 1992; 9-10: 34-37.

Abstract

In patients with isolated arterial hypertension (AH) (n=50), isolated coronary heart disease (CHD) (n=16), and combination of AH and CHD (n=43), myocardial perfusion at rest, and its correlation with myocardial function was investigated. The variants of myocardial perfusion (norm, diffuse unhomogeneity, local abnormalities) were nosology-independent. Local perfusion defects were associated with left ventricular hypertrophy (myocardial mass no less than 200 g), diastolic dysfunction, and prevailing hemodynamic load. Myocardial perfusion at rest was defined mostly by the level of myocardial stress, with left ventricular myocardial mass and diastolic function acting as leading factors.

Keywords: myocardial perfusion at rest, left ventricular functional status, arterial hypertension, coronary heart disease.

Поступила 07/03-2003

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ИХ ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Барт Б.Я., Вартамян Е.А., Дергунова Е.Н., Скакова Т.И.

Российский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Диагностический клинический центр №1, Москва

Резюме

Данное исследование было проведено с целью изучения основных структурных и функциональных параметров левого предсердия (ЛП) и оценки эффектов комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с АГ. В исследование включено 58 пациентов с АГ I и 2 ст., получающих низко- и среднедозовую комбинированную терапию и 30 здоровых лиц. Выполнялись все необходимые клинические исследования – СМАД, ЭКГ, ЭхоКГ – исходно, через 3 и 6 месяцев лечения. У пациентов выявлено повышение резервного объема (РО) объемов и размеров ЛП, систолической функции ЛП и уменьшение транзитного объема (ТО) ЛП. Через 6 мес лечения достоверно уменьшились величина АД, ММЛЖ, РОЛП, показатели систолической функции ЛП ($p < 0,05$), а ТОЛП увеличивался с той же степенью достоверности ($p < 0,05$), но эти значения были меньше, чем в контрольной группе. Длительная антигипертензивная терапия способствует нормализации структуры и функции ЛП с параллельным регрессом ГЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эхокардиография, функции левого предсердия.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу важнейших медико-социальных проблем во всем мире, включая Россию, ибо ее значительное распространение (41,1% у женщин и 39,2% у мужчин) оказывает не только неблагоприятное влияние на состояние здоровья и качество жизни пациентов, но и является важным самостоятельным фактором риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [1, 3]. Среди клиницистов и в литературе прочно утвердилось мнение, что ведущее место в развитии ишемии миокарда нарушений ритма сердца, сердечной декомпенсации принадлежит имеющейся при этих заболеваниях гипертрофии миокарда ЛЖ [3, 4]. В то же время, практически мало уделяется внимания левому предсердию (ЛП), которое, несомненно, принимает участие в ремоделировании сердца. В отечественной литературе имеются единичные сообщения об изменениях структурно-анатомических и функциональных параметров ЛП при артериальной гипертензии [7], так же, как и за рубежом [8, 9] и др. Поэтому, учитывая малое количество сообщений, посвященных роли и значимости ЛП при данной патологии, а также динамике его параметров под влиянием антигипертензивной терапии, было предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

В исследование было включено 58 больных, которым после тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования был поставлен диагноз эссенциальной гипертензии I и 2 степени и 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем больным в динамике проводилось клиническое измерение АД методом Короткова, физикальный осмотр, определение частоты сердечных сокращений, регистрация ЭКГ и СМАД. Последнее проводили с помощью аппарата “Shiller BP-102” в стандартном режиме. За критерии гипертензии принимали следующие параметры: среднесуточные показатели систолического и диастолического АД выше 130 и 80 мм рт.ст., соответственно, в дневное время – выше 140 и 80 мм рт.ст., в ночное время – выше 120 и 70 мм рт.ст. В качестве целевого АД принимался уровень 140/90 для дневного и 120/75 – для ночного времени.

В начале исследования, через 3 и 6 мес. проводилось ЭхоКГ исследование с помощью Hewlett Packard (США) модель 77020F с датчиком 2,5 МГц по общепринятой методике (Feigenbaum Н.1986) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах в стандартных позициях. Определяли конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки в систолу и в диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд), толщину задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс, ТЗСЛЖд) и относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ. ММЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R. по критериям Penn, индексируя ее к площади поверхности тела. Линейные переднезадние размеры ЛП оценивались из парастерального доступа по длинной оси, а объем ЛП определялся планиметрически из апикального доступа в 4-х камерной позиции: $V_{\text{макс}}$ – объем ЛП в начале открытия митрального клапана (МК), V_a – в начале систолы предсердий, $V_{\text{мин}}$ – в начале закрытия МК. Объем ЛП в начале систолы предсердия считался как объем, соответству-

ющий началу Р-волны в одновременно записанной ЭКГ. По короткой оси на уровне МК оценивалась площадь митрального отверстия. Спектр кровотока легочных вен регистрировался проксимальнее устья на 2,0 см в апикальной 4-х камерной позиции. Измеряли пиковую скорость систолического потока — S, пиковую скорость раннего диастолического потока — D, AR-пиковую скорость позднего диастолического (реверсивного) потока. Изучались 3 компонента функции ЛП: резервная, транзиторная и сократительная. Измерение резервной функции проводилось по разнице объемов ЛП и величине пиковой скорости систолической волны кровотока легочных вен (ЛВ). Резервная фракция определялась по интегралу линейной скорости потоков ЛВ. Фракция общего опорожнения (ФОО) и фракция резервного объема (ФРО) оценивались по изменению объема ЛП. Определялись транзиторная функция с учетом величины пиковой скорости и интеграла линейной скорости диастолической волны потока ЛВ и транзиторный объем ЛП по разнице ударного объема (УО) левого желудочка и разнице объемов ЛП. Сократимость ЛП оценивали по величине силы выброса (СВ) и кинетической энергии (КЭ) и по изменению объема его полости в течение систолы. Измеряли и рассчитывали УО и фракцию активного опорожнения (ФАО), а также величину объема пассивного опорожнения (ОПО) ЛП. ЭхоКГ исследование проводили после 15-минутного покоя больного и учитывали среднее значение из 3-х измерений.

В течение 6 месяцев 15 больных АГ 1 степени получали нолипрел по 1 табл. 1 раз в сутки; и еще 15 больных, имевших ЧСС более 78 ударов в минуту (по данным ЭКГ), получали тенорик по 1 табл. 1 раз в сутки

Больным АГ 2 степени проводилась комбинированная терапия: 15 человек получали нолипрел в сочетании с беталоком-зок по 25 или 50 мг 1 раз в сутки и 13 пациентов — тенорик в сочетании с престариумом 1 табл. 1 раз в сутки.

За неделю до обследования и назначения указанной выше медикаментозной терапии всем больным отменяли антигипертензивные препараты, которые они получали в поликлинических условиях, но которые были неэффективны. В этот период больные принимали препараты короткого действия лишь в случаях ухудшения состояния и резкого повышения АД.

Ответ на лечение определяли как снижение АД на 20/10 мм рт.ст. или более, или снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст. (рекомендации ВОЗ/МОГ, 1999).

Об эффективности проводимой терапии судили на основании клинического измерения АД и данных СМАД. Антигипертензивный эффект оценивался как полный в случае снижения АД до цифр менее 140/90

Таблица 1

Характеристика больных АГ

Показатели	АГ 1 степени (n=30)	АГ 2 степени (n=28)
Больные с отягощённым анамнезом по АГ	27(90%)	25(89%)
Курение до 5 лет	4(13%)	2(7%)
Более 5 лет	3(10%)	4(14%)
Пол : Мужчины	13(43%)	13(46%)
Женщины	17(57%)	15(54%)
Средний возраст, годы	47,7±2,5	51,7±1,5
Длительность АГ, годы	2,5±1,4	7,6±1,7
Индекс массы тела	26,2±0,9	27,5±0,6
Лечение до исследования:		
Эпизодически	12(40%)	16(57%)
Не лечились	18(60%)	12(43%)

мм рт.ст. и как частичный — при снижении диастолического давления на 10% и более от исходного уровня, но не менее 140/90 мм рт.ст.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента и непараметрических методов. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 5,0. Данные представлены в виде $M \pm m$; Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные, включенные в исследование, исходно, в среднем, имели клиническое АД, равное $146,5 \pm 1,7/94,5 \pm 4,5$ при АГ 1 ст. и $169,6 \pm 1,9/105 \pm 5,4$ мм рт.ст. при АГ 2 ст. (табл. 2).

К 4-й неделе лечения хороший гипотензивный эффект наблюдался у 18 (60%) больных при АГ 1 ст., удовлетворительный — у 12(40%). При АГ 2 ст. хороший гипотензивный эффект наблюдался у 16 (57%), а удовлетворительный — у 12(43%) больных. Через 3 мес лечения у 27 больных с АГ 1 ст. уровень САД составлял $130,2 \pm 1,6$ ($p < 0,05$), а ДАД $86,2 \pm 4,7$ ($p < 0,05$), через 6 мес. эти показатели достигли оптимальных значе-

Таблица 2

Динамика показателей АД и ЧСС у больных АГ на фоне лечения

Показатели	Исходно	3 мес.	6 мес.
Больные с АГ 1 ст.(n=27)			
САД, мм рт.ст.	$146,5 \pm 1,7$	$130,2 \pm 1,6^*$	$125,7 \pm 8,0$
ДАД, мм рт.ст.	$94,5 \pm 4,5$	$86,2 \pm 4,7^*$	$82,3 \pm 0,5^*$
ЧСС, в мин.	$78 \pm 0,4$	$70 \pm 0,3$	$68,8 \pm 0,4^*$
Больные с АГ 2 ст.(n=26)			
САД, мм рт.ст.	$169,6 \pm 1,9$	$137,4 \pm 7,5^*$	$132,4 \pm 3,4^{**}$
ДАД, мм рт.ст.	$105 \pm 5,4$	$86,8 \pm 1,9^*$	$84,5 \pm 0,5^*$
ЧСС, в мин.	$72,6 \pm 0,8$	$70,7 \pm 0,7$	$66,3 \pm 0,5^*$

Примечание: * - различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** - различия достоверны при $p < 0,01$

Таблица 3

Параметры ЛЖ у здоровых лиц и больных АГ (данные ЭхоКГ)

Показатель	Средняя величина (M±m)			Достоверность		
	1	2	3	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Контр. Группа (n=30)	АГ 1 степени (n=30)	АГ 2 степени (n=28)			
МЖП, см	0,89±0,07	0,98±0,06	1,15±0,04	<0,005	<0,001	<0,001
ЗСЛЖ, см	0,89±0,05	0,93±0,03	1,13±0,04	<0,009	<0,001	<0,001
КДР, см	4,59±0,05	4,9±0,13	5,3±0,27	<0,001	<0,001	<0,001
КСР, см	2,6±0,14	2,80±0,12	3,15±0,17	>0,01	<0,001	<0,001
ОТС, ед	0,38±0,01	0,39±0,01	0,46±0,02	>0,35	<0,001	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	82,25±2,5	103,3±3,1	146,7±4,3	<0,001	<0,005	<0,001
ИКДО, мл/м ²	55,92±4,0	66,5±2,5	78,0±2,5	>0,05	<0,01	<0,001
ИКСО, мл/м ²	17,1±2,6	19,8±5,7	23,4±6,0	>0,03	>0,03	<0,001

Примечание: ИКДО- индекс конечного диастолического объема; ИКСО- индекс конечного систолического объема.

ний: САД — 125,7±8,0 (p<0,01) и ДАД — 82,3±0,5 (p<0,05). У больных с АГ 2 ст. на фоне лечения через 6 мес. САД снизилось с 169,6±1,9 мм рт.ст. до 132,4±3,4 (p<0,01), а ДАД — со 105±5,4 мм рт.ст. до 84,5±0,5 (p<0,05). Снижение АД у значительного числа больных сопровождалось уменьшением неприятных проявлений заболевания — таких, как головная боль, сердцебиение; 5 пациентов выбыли из исследования в связи с бытовой травмой; по личным сообщениям — из-за привязанности к гомеопатическим препаратам; вследствие низкой приверженности (комплаентности) к назначенному лечению. По окончании лечения по сравнению с исходными значениями отмечено статистически достоверное (p<0,05) снижение САД и ДАД на 14% и 13% при АГ 1 ст., при АГ 2 ст. — на 22% и 19%, соответственно.

В табл. 3 представлен ряд параметров ЛЖ по данным ЭхоКГ у здоровых лиц и больных АГ.

Из таблицы видно, что у больных АГ, по сравнению со здоровыми лицами, имелись более высокие значения ряда параметров ЛЖ, к которым относятся МЖП, ЗС, КДР и КСР. При этом наибольших величин они достигали при АГ 2 степени. У больных этой группы значения ИММЛЖ и ОТС также достигали больших величин, по сравнению с таковыми у здоровых лиц и больных АГ 1 степени. В то же время, степень увеличения ОТС при АГ 1 степени не достигла достоверных различий по сравнению со здоровыми лицами (0,39 ±0,01 и 0,38±0,01, соответственно; p>0,35). Величины ИКДО и ИКСО были достоверно выше таковых только у больных АГ 2 степени.

Очевидно, что более высокая степень повышения АД и более длительный период функционирования миокарда в условиях повышенной гемодинамической нагрузки способствует увеличению размера стенок и камер ЛЖ.

При проведении ЭхоКГ через 3 месяца терапии в обеих группах больных не было выявлено достоверного уменьшения структурных показателей миокарда ЛЖ, но наблюдалась тенденция к уменьшению таких

показателей, как ИММЛЖ (p=0,046) при АГ 1 и 2 ст. ИММЛЖ (p=0,088) и ТЗС (p=0,094). Через 6 месяцев лечения наблюдалось достоверное снижение ИММЛЖ на 12% (p<0,05) при АГ 2 ст., и недостоверное (на 5,4%) — при АГ 1 ст.

При ГЛЖ умеренной степени выраженности параметры ДФЛЖ, определение размеров и функций ЛП позволяют дополнительно оценивать и дифференцировать различия между данными нормального состояния ЛЖ и увеличением ММЛЖ. Увеличение ширины стенки при ГЛЖ оказывает вредное влияние на полость ЛП, изменяя его структурные и функциональные параметры, что ведет к ухудшению наполнения желудочка и последующей гипертрофии и дилатации предсердия.

В результате исследования было выявлено (табл. 4), что до начала антигипертензивной терапии размеры и объемы ЛП оказались статистически достоверно большими у больных с АГ, чем в контрольной группе.

Заметно увеличивался индекс ЛП до 2,1 см/м² (p<0,01) при АГ, по сравнению с контрольной группой — 1,6 см/м², как показателя, отражающего величину индекса диастолической перегрузки ЛП.

Больные с большим ИММЛЖ имели большие объемы ЛП. При АГ наблюдалось уменьшение объема и фракции пассивного опорожнения ЛП (ФПО) по сравнению с контрольной группой до 12,5 см³ (p<0,05) и до 0,26±2,5 см³ (p<0,01), соответственно. Достоверное увеличение объемов и индекса объемов ЛП (p<0,01 и p<0,05) при АГ 1 и 2 степени, сочеталось с усилением его функциональной активности, о чем свидетельствовали следующие данные: по сравнению с контрольной группой при АГ 1 ст. наблюдалось увеличение таких показателей, как УО ЛП и ФАО ЛП, но без выраженного нарушения Т/М кровотока (Е/А>1,0; p<0,05). При АГ 2 ст. эти показатели также были существенно увеличены и равны 20,5±4,7 см³ (p<0,001) и 0,47±0,08 (p<0,01), соответственно, с нарушением ДФЛЖ (Е/А<1,0; p<0,01), по сравнению с контрольной группой.

Компенсаторное увеличение систолической функции ЛП, очевидно, может рассматриваться в качестве раннего индикатора скрытой релаксационной дисфункции ЛЖ. СВ обеспечивает физиологическую оценку систолической функции ЛП, т.к. учитывает не только ускорение крови, но и массу выброса крови через митральное отверстие, измеряется для оценки вклада ЛП в диастолическое наполнение. СВ и КЭ обеспечивают достоверную оценку систолической функции ЛП. Значения этих показателей увеличиваются в соответствии со степенью АГ: при АГ 2 ст. – до $18,66 \pm 5,3$ ($p < 0,01$) и до $41,5 \pm 5,2$ ($p < 0,001$), при АГ 1 ст. – до $9,5 \pm 2,3$ ($p < 0,05$) и $27,0 \pm 3,2$ ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой. Эффект повышения преднагрузки влияет на изменение отношения систолического и диастолического потоков легочных вен. Систолическая волна кровотока используется как показатель резервной функции ЛП, т.к. в период систолы МК закрыт и ЛП работает как резервуар, а во время диастолы – как проводник крови между ЛЖ и легочными венами. Величина диастолической волны потока ЛВ отражает транзиторную функцию ЛП. Изменение соотношения транзиторно-резервной функции этого отдела сердца происходит даже в отсутствии ГЛЖ, но при ее наличии эти изменения увеличиваются. При АГ резервный объем ЛП увеличивался до $28,42 \pm 1,5$ см³ ($p < 0,05$) и до $32,5 \pm 3,0$ см³ ($p < 0,01$) при I и 2 ст., соответственно, по сравнению с контрольной группой, тогда как ТО ЛП уменьшался до $49,6 \pm 12,8$ см³ ($p < 0,05$) при АГ 1 ст. и до $44,5 \pm 13,2$ см³ ($p < 0,01$) – при АГ 2 ст., по сравнению с контрольной группой. Увеличение ЛП и его резервной функции, которая отражает, скорее, пассивный процесс ЛП, произошло, вероятно, из-за увеличения жесткости ЛЖ, а ТО ЛП уменьшился из-за увеличения внутрижелудочкового давления в период диастолы желудочка.

Динамика изучавшихся параметров ЛП через 6 месяцев лечения АГ представлена в табл. 5.

Из таблицы следует, что через 6 месяцев терапии имеется заметная тенденция к уменьшению передне-заднего размера ЛП и статистически достоверное уменьшение объемов ЛП на 13,6%, 22,2% и 20,2% ($p < 0,05$) при АГ 1 ст. и на 14%, 17,6% и 13% ($p < 0,05$) при АГ 2 ст., уменьшение РО ЛП до $25,8 \pm 1,8$ см³, на 12,2% ($p < 0,05$) и до $29,44 \pm 2,8$ см³, на 13,8% ($p < 0,05$) при АГ 1 и 2 ст., соответственно, достоверное уменьшение УО ЛП на 20,6% ($p < 0,05$) и на 18,9% ($p < 0,05$) при АГ 1 и 2 ст.; снижение величины СВ и КЭ на 18,9% ($p < 0,05$) и 18,5% ($p < 0,05$) до $7,7 \pm 2,6$ кдин/м² и до $22,0 \pm 3,0$ кдин • см • 10³ при АГ 1 ст., по сравнению с исходными данными и снижение этих величин до $13,2 \pm 6,3$ кдин • см • 10³ – на 29,3% ($p < 0,01$) и до $30,0 \pm 5,0$ кдин • см • 10³ – на 27,7% ($p < 0,01$) при АГ 2 ст., соответственно. На фоне лечения произошло увеличение ОПО на 10,4% ($p < 0,05$) по

Таблица 4

Структурно-функциональные показатели ЛП у пациентов контрольной группы и у больных АГ до начала антигипертензивной терапии

Показатель	Контр.гр.	АГ 1 степени	АГ 2 степени
ЛП, см и ЛП, см/м ²	$2,9 \pm 0,06$ $1,6 \pm 0,02$	$3,80 \pm 0,08^{**}$ $2,1 \pm 0,03^{**}$	$4,12 \pm 0,05^{***}$ $2,28 \pm 0,03^{**}$
Vмакс. (см ³)	$38,3 \pm 3,7$	$47,22 \pm 2,7^{**}$	$55,8 \pm 4,7^{***}$
иVмакс. (мл/м ²)	$22,0 \pm 5,4$	$26,23 \pm 3,3^*$	$30,42 \pm 2,7^{**}$
Va (см ³)	$20,16 \pm 1,61$	$34,72 \pm 5,2^{**}$	$43,8 \pm 4,3^{***}$
иVa (см ³)	$11,58 \pm 2,0$	$19,28 \pm 3,2^*$	$21,73 \pm 3,8^{**}$
Vмин. (см ³)	$11,93 \pm 2,8$	$18,80 \pm 4,1^{**}$	$23,3 \pm 3,3^{***}$
иVмин. (мл/м ²)	$6,89 \pm 2,5$	$10,98 \pm 3,1^*$	$12,26 \pm 3,2^{**}$
ОПО, см ³	$18,14 \pm 1,5$	$12,5 \pm 1,9^*$	$12,0 \pm 1,9^*$
ФПО	$0,47 \pm 0,05$	$0,26 \pm 2,5^{**}$	$0,22 \pm 2,8^{**}$
ОАО (УОЛП), см ³	$8,23 \pm 1,8$	$15,92 \pm 1,9^{**}$	$20,5 \pm 4,7^{***}$
ФАО	$0,41 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,04^*$	$0,47 \pm 0,08^{**}$
РО (см ³)	$26,4 \pm 12,8$	$28,42 \pm 1,5^*$	$32,5 \pm 3,0^{**}$
ОФО	$0,69 \pm 0,06$	$0,60 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,03^*$
ФРО	$2,21 \pm 0,05$	$1,51 \pm 0,02^*$	$1,4 \pm 0,06^*$
ТО (см ³)	$53 \pm 14,8$	$49,58 \pm 12,8^*$	$44,5 \pm 13,2^{**}$
E/A	$1,42 \pm 0,36$	$1,14 \pm 0,35^*$	$0,86 \pm 0,31^{**}$
S/D	$1,3 \pm 0,15$	$1,7 \pm 0,1^*$	$1,6 \pm 0,1^*$
РФ, %	$61 \pm 7,0$	$65,3 \pm 3,6^*$	$65,6 \pm 5,6^*$
ТФ, %	$39 \pm 12,8$	$34,7 \pm 10,2^*$	$34,4 \pm 9,8^*$
СВ (кдин/м ²)	$6,99 \pm 0,43$	$9,5 \pm 2,3^*$	$18,66 \pm 5,3^{**}$
КЭ (кдин • см • 10 ³)	$11,28 \pm 1,3$	$27,0 \pm 3,2^{**}$	$41,5 \pm 5,2^{***}$

Примечания: ***-различия достоверны при $p < 0,001$, **-при $p < 0,01$, *-при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; Vмакс.-максимальный объем ЛП, Va-в начале систолы предсердий, Vмин.-минимальный объем ЛП, ОПО-объем пассивного опорожнения, УО-ударный объем ЛП, РО-резервный объем, ТО-транзиторный объем, СВ-сила выброса, КЭ-кинетическая энергия ЛП.

сравнению с исходными данными при АГ 1 ст. и до 13,6 (13,3%) при АГ 2 ст. и достоверно увеличился ТО на 13,3% ($p < 0,05$) при АГ 1 ст. и на 13,6% ($p < 0,05$) при АГ 2 ст.

Улучшение ДФЛЖ выражалось в увеличении соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения ЛЖ и систолы ЛП (E/A) с 1,14 до 1,4 ($p < 0,05$) при АГ 1 ст. и с 0,86 до 1,0 ($p < 0,05$) при АГ 2 ст. Заметное уменьшение отношения скоростей систолического к диастолическому потоку ЛВ на фоне лечения, особенно при АГ 1 ст., скорее всего, связано с увеличением податливости ЛП.

При корреляционном анализе выявлена положительная корреляция ИММЛЖ с РО ЛП ($p < 0,01$) у больных с АГ до лечения ($r = 0,70$) и после лечения ($r = 0,67$) и отрицательная ИММЛЖ с ТО ЛП ($p < 0,01$) у пациентов с АГ до лечения ($r = -0,76$) и после лечения ($r = -0,74$).

Таким образом, на основании полученных результатов проведенного нами исследования и имеющихся литературных данных, можно сделать следующее заключение.

Таблица 5

Динамика структурно-функциональных показателей ЛП до и после антигипертензивной терапии

Показатель	АГ 1 степени		Δ, %	АГ 2 степени		Δ, %
ЛП, см	3,8±0,08	3,69±0,06	-2,9	4,12±0,05	3,96±0,08	-3,9
V _{макс.} , см³	47,2±2,7	40,8±1,9	-13,6*	55,8±4,7	49,7±4,5	-14,0*
V _a , см³	34,7±5,2	27,0±6,4	-22,2*	43,8±4,3	36,1±6,3	-17,6*
V _{мин.} , см³	18,8±4,1	15,0±5,1	-20,2*	23,3±3,3	20,3±3,6	-13,0*
ОПО, см³	12,5±1,9	13,8±2,0	10,4*	12,0±2,8	13,6±1,8	13,3*
ФПО	0,26±2,5	0,32±2,7	23,0*	0,22±2,8	0,27±1,6	22,7*
ОАО(УО), см³	15,9±1,9	12,0±1,9	-20,6*	20,5±4,7	15,84±6,7	-18,9*
ФАО	0,44±0,04	0,43±0,06	-3,0	0,47±0,08	0,44±0,06	-6,4
РО, см³	28,4±1,5	25,8±1,8	-12,2*	32,5±3,0	29,4±2,8	-13,8*
ОФО	0,60±0,04	0,63±0,02	5,0	0,58±0,03	0,59±0,02	-2,0
ТО, см³	49,6±12,8	56,2±10,6	13,3*	44,5±13,2	50,56±12,7	13,6*
E/A	1,14±0,35	1,4±0,30	22,8*	0,86±0,31	1,00±0,30	16,3*
S/D	1,7±0,1	1,4±0,12	-17,6*	1,6±0,1	1,4±0,3	-12,5*
СВ(кдин/м²)	9,5±2,3	7,7±2,6	-18,9*	18,66±5,3	13,2±6,3	-29,3**
КЭ(кдин*смх10³)	27,0±3,2	22,0±3,0	-18,5*	41,5±5,2	30,0±5,0	-27,7**

Примечание: Δ, %-изменение показателя от исходного

Известно, что существуют тесные анатомо-функциональные взаимоотношения между ЛЖ и ЛП сердца. Последнему принадлежит важная роль в функционировании ЛЖ как при нормальной работе, так и при его патологии, включая АГ [7, 8].

Установлено, что ЛП выступает в качестве резервуара сбора крови из легочных вен, в роли проводника крови между ЛЖ и ЛВ и активного сокращающегося насоса. Во время систолы объем транзитного кровотока, поступающего в полость ЛЖ, зависит от ригидности его стенок, конечного диастолического давления в нем и от давления в ЛП. В то же время, сократительная функция ЛП, тесно связанная с малым кругом кровообращения, определяет величину преднагрузки на ЛЖ [9].

Проведенные нами у больных АГ исследования показали, что у них наблюдаются различной степени выраженности структурно-функциональные изменения ЛП, определяемые по целому ряду параметров, свидетельствующие об увеличении его линейных размеров и объемов, а также о нарушении резервной, транзитной и сократительной функций. Наиболее значимыми эти изменения были у больных АГ 2 степени. О вовлеченности при АГ в процесс ЛП и изменении его структуры и функции сообщается в единичных работах отечественных и зарубежных авторов [5, 10, 11].

Когда при АГ имеется изменение структурно-анатомических и функциональных параметров ЛП, то при этом обязательно имеет место ДДЛЖ. При АГ 1 степени данные изменения происходят при нормальных показателях транзитного кровотока (Е/А больше 1), что может рассматриваться как самый ранний признак ДДЛЖ. Изменения объема и функции ЛП при АГ представляют собой единый и важный механизм, который способствует улучшению заполнения ЛЖ и, тем

самым, компенсирует сниженную диастолическую функцию, приводящую к его гипертрофии [12].

Следовательно, при АГ процесс ремоделирования охватывает не только ЛЖ, но и ЛП сердца. При этом ремоделирование ЛП при АГ рассматривается в качестве раннего признака гипертонического сердца [13].

Вовлечение ЛП и его ремоделирование служат основой развития мерцательной аритмии. При увеличении размера предсердия на каждые 5 мм относительный риск возникновения аритмии увеличивается в 4 раза [1]. Кроме того, увеличение размеров ЛП ухудшает функцию ЛЖ и, наряду с мерцательной аритмией, способствует возникновению хронической сердечной недостаточности. Отдельные клиницисты указывают на прогностическую значимость увеличения ЛП для оценки исхода сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ [14]. Назначение антигипертензивной терапии наблюдавшимися нами больным сопровождалось снижением до целевого уровня АД, определявшегося офисным методом и в течение суток, что сопровождалось регрессией ГЛЖ и существенными позитивными сдвигами практически всех параметров, характеризующих структуру и функцию ЛП.

На основании этого можно заключить, что происходящее при повышении АД ремоделирование ЛП может быть подвергнуто коррекции при назначении адекватной антигипертензивной терапии, которая, возможно, отдалит период развития мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточности у больных АГ.

Выводы

1. При артериальной гипертензии процесс ремоделирования затрагивает миокард, не только левого желудочка, но и левого предсердия.

2. Изменения объема и функций левого предсердия при артериальной гипертензии могут рассматриваться в качестве ранних маркеров развития гипертонического сердца.

3. Проведение своевременной адекватной антигипертензивной терапии артериальной гипертензии

разной степени повышения, при условии высокой комплаентности, позволит отдалить период развития мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточности у данного контингента больных.

Литература

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь.-М.-1997. .
2. Desmond J. Sheridan. Left ventricular Hypertrophy. 1998,.-202..
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Дифференцированная медикаментозная терапия при АГ// Consilium medicum.-1998;3;10:483-488
4. Mansoor G.A, Massive B.M Left ventricular hypertrophy : a patient cardiovascular risk factor and its relationship to office and ambulatory blood pressure // Blood Press. Monitor. - 1999. - 4(Suppl.1) - S19-S22.
5. Шевченко О.П., Зайцева Н.В. Российский национальный конгресс кардиологов// Тезисы.-2002.-Санкт-Петербург.- 457.
6. Demellis, G.P.Vyssoulis, Zacharoulis A. Effects of antihypertensive therapy on left Atrial function//J. Hypertens.-1996-10.-P.789-794.
7. D.J.Slotwiner, R.B.Devereux Relation of age to LV function and Systemic Hemodynamics in uncomplicated mild hypertension// Hypertens.2001;37;1404- 1409.
8. Bristow H.R., Mechanisms of development of heart failure in the hypertensive patient// J. Cardiol. - 1999. 92(suppl 1) : 3 - 6.
9. Викентьев В.В. Гемодинамическая функция ЛП у больных крупноочаговым ИМ в различные сроки от начала заболевания//Автореф. дис. М.-1999.-31.
10. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. ММЛЖ, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных АГ при разных типах геометрии// Кардиол.-2000;3:31-38.
11. L.Thomas et al. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: Is atrial enlargement inevitable?// J. Am. Coll. cardiol. 2002;40;1630-5.
12. Hoit B.D.. Left atrial function in health and disease //Eur. Heart J. Nov. 2000;2;Supp.K9.
13. Юренев Л.П., Дубов П.Б., Чарыв Х.Е. Гипертоническое сердце//Ашхабад.-1994.-290с.
14. C. Pitsavos, C. Aggeli, C. Stefanadis et al. New - invasive assessment of left atrial performance by echocardiographic modalities//Eur. Heart J. Suppl. (2000) 2 (Supplement K) , k26 - k33.

Abstract

This study was conducted to investigate principal structural and functional parameters of left atrium (LA), and to evaluate the effects of combined hypotensive therapy in AH patients. Fifty-eight patients with Stage I and II AH, receiving low- and moderate-dose combined therapy, as well as 30 healthy individuals, were examined. All necessary clinical diagnostic procedures, 24-hour ambulatory BP monitoring, ECG, EchoCG were performed at the baseline, at 3 and 6 months. Increased reserve volume (RV), LA volume and sizes, LA systolic function, and decreased LA transitory volume (TO) were observed. After 6 months of treatment, BP level, LV myocardial mass (LVMM), LA RV, LA systolic function parameters decreased significantly ($p < 0.05$), and LA TV increased ($p < 0.05$), but the latter was still lower than in the control group. Long-term anti-hypertensive therapy facilitated normalization of LA structure and function, as well as left ventricular hypertrophy (LVH) regression.

Keywords: arterial hypertension, echocardiography, left atrium function.

Поступила 11/11-2003

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Гапон Л.И., Жевагина И.А., Петелина Т.И., Калинина В.А.

Тюменский кардиологический центр, Тюмень

Резюме

В исследование было включено 56 пациентов (средний возраст — $51,8 \pm 0,8$ год) с метаболическим синдромом (МС). Группа контроля представлена 22 пациентами (средний возраст — $49,27 \pm 1,78$ лет) без метаболических нарушений. Пациентам обеих групп проводилось суточное мониторирование АД. Исследование показало, что у больных артериальной гипертензией (АГ) с МС имелись нарушения суточного профиля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и двойного произведения (ДП — $АД \times ЧСС/100$) в течение всех временных интервалов (сутки, день, ночь), что усугубляет гемодинамическую нагрузку на сердце и способствует нарастанию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Степень повышения АД приводит к утяжелению МС, поскольку при АГ III степени у больных АГ с МС наблюдается достоверно более значимое повышение САД (сутки, день, ночь) и вариабельности САД (день, ночь). Следовательно, АГ вносит большой вклад как в формирование МС, так и в его прогрессирование.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, особенности гемодинамики, метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС) представлен несколькими факторами риска ИБС: артериальной гипертензией (АГ), абдоминальным ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью, которая проявляется либо нарушением теста толерантности к глюкозе (НТГ), либо формированием инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) [6]. Сочетание компонентов МС усугубляет их патогенность не только в отношении ИНСД, но и существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [3, 5]. Основным компонентом МС принято считать инсулинорезистентность (ИР), однако считается, что ИР и АГ патогенетически взаимосвязаны, и ключевым моментом этой связи является повышение активности симпатической нервной системы (СНС) [1]. Известно, что с усилением активности СНС связаны гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмии, которые также способствуют риску сердечно-сосудистых осложнений.

По данным Фремингемского исследования, при любом уровне АД риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2 раза при наличии сахарного диабета (Metabolic aspects of Hypertension) [13].

Целью исследования явилось изучение клинико-гемодинамических особенностей АГ при формировании МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 78 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 36 до 64 лет. Из них у 56 пациентов (27 мужчин и 29 женщин) был диагностирован МС (АГ, ИНСД, дислипидемия, абдоминальное ожирение). Средний возраст больных — $51,86 \pm 0,81$ год.

Критерием включения больных в группу исследования было обязательное наличие АГ и ИНСД. Верификация диагноза АГ осуществлялась на осно-

вании критериев ВОЗ/МОГ (1999). АГ I степени диагностировали при уровне САД в покое 140-159 мм рт. ст., ДАД 90-99 мм рт. ст., АГ II степени — при уровне САД в покое 160-179 мм рт. ст., ДАД 100-109 мм рт. ст., АГ III степени — при уровне САД ≥ 180 мм рт. ст., ДАД ≥ 110 мм рт. ст.

Диагноз и тип сахарного диабета также устанавливали согласно критериям ВОЗ. Обязательным условием являлось наличие удовлетворительной клинико-лабораторной компенсации сахарного диабета в соответствии с критериями European Niddm Policy Group [9]. Для выявления дислипидемии у всех больных определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), рассчитывали коэффициент атерогенности. Для выявления абдоминального ожирения всем больным выполнялось антропометрическое обследование, которое включало расчет отношения объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) и расчет индекса массы тела (ИМТ). Абдоминальное ожирение выставлялось при величине $ОТ/ОБ \geq 0,95$ у мужчин и $\geq 0,80$ у женщин при ИМТ более 25 кг/м^2 .

У всех обследованных пациентов основной группы имелось абдоминальное ожирение и нарушения липидного обмена.

Длительность АГ у больных с МС составила $11,45 \pm 1,1$ лет, длительность ИНСД — $6,73 \pm 0,73$ года.

Таким образом, у всех включенных в исследование пациентов ИНСД развился на фоне имеющейся АГ.

Группа сравнения состояла из 22 пациентов с АГ I-III степени (9 мужчин, 13 женщин), средний возраст — $49,27 \pm 1,78$ лет, без метаболических нарушений (отсутствие ИНСД и отягощенной наследственности по сахарному диабету). ИМТ у пациентов этой группы составил $25,0 \pm 0,28 \text{ кг/м}^2$. Длитель-

ность АГ у этих пациентов составила $8,0 \pm 1,6$ лет. Для более четкой характеристики АГ как компонента МС, с одной стороны, и фактора риска ИБС, с другой, всем пациентам основной и контрольной группы проведены нагрузочные тесты (тест чреспищеводной стимуляции, сцинтиграфия миокарда, велоэргометрическая проба; у части больных проведено суточное мониторирование ЭКГ) для исключения ИБС. В исследование были включены только пациенты с отсутствием клиники стенокардии и с отрицательными нагрузочными пробами.

Специальное исследование у этих пациентов включало проведение суточного мониторирования АД (СМАД) и эхокардиографии (ЭхоКГ). СМАД выполнялось в основной группе на фоне компенсации или субкомпенсации ИНСД на аппарате фирмы Meditech. Режим сна и бодрствования устанавливали на основании дневников пациентов [2]. СМАД основной группы и группы сравнения выполняли на фоне отмены гипотензивной терапии. ЭхоКГ проводили на аппарате «Aloca SSD-650» (Япония). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивали по формуле R.V. Devereux:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + 3 \times \text{СЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 (\text{г/м}).$$

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался, как процентное отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (BSA), где

$$\text{BSA} (\text{м}^2) = 0,0001 \times (71,84 \times (V)^{0,425} \times (R)^{0,725} \cdot V(\text{кг}), R (\text{см}).$$

Гипертрофию миокарда ЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ ≥ 116 г/м² у мужчин и ≥ 104 г/м² у женщин [8].

Статистическая обработка проведена с помощью статистических программ SPSS for Windows (версия 10.0.5). Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовались непарный критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm SE$), вне зависимости от использовавшегося критерия.

Результаты и обсуждение

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, офисному систолическому (САД) и диастолическому (ДАД) артериальному давлению. Офисное АД у пациентов основной группы составило: САД — $155,24 \pm 1,91$, ДАД — $96,2 \pm 0,98$ мм рт. ст.; группы сравнения: САД — $155,23 \pm 3,13$, ДАД — $98,86 \pm 1,43$ мм рт. ст. Для более четкой гемодинамической характеристики больных АГ с МС была также проведена рандомизация и по среднесуточным показате-

лям АД. В основной группе показатели САД составили: сутки — $141,73 \pm 1,93$, день — $146,57 \pm 1,92$, ночь — $132,87 \pm 2,26$; показатели ДАД: сутки — $84,53 \pm 1,19$, день — $88,42 \pm 1,24$, ночь — $78,16 \pm 1,67$ мм рт. ст. В группе сравнения показатели САД составили: сутки — $140,88 \pm 1,62$, день — $145,80 \pm 1,74$, ночь — $130,32 \pm 2,0$; ДАД: сутки — $86,09 \pm 1,69$, день — $90,20 \pm 1,84$, ночь — $77,41 \pm 1,86$ мм рт. ст. Следовательно, представленные группы были сопоставимы не только по офисному, но и по среднесуточному, средненежному и средненочному САД и ДАД.

Анализ параметров СМАД показал, что пациенты АГ с МС не отличались от больных группы сравнения и по индексу времени и индексу площади. Вариабельность АД (кратковременная изменчивость АД в течение суток) определялась по стандартному отклонению (STD). По данным зарубежных авторов, данный показатель коррелирует с поражением органов мишеней и риском сердечно-сосудистых осложнений [11]. Мы отметили только статистически достоверное повышение ночной вариабельности САД у больных АГ с МС ($12,31 \pm 0,6$ против $10,42 \pm 0,61$ мм рт. ст., $p = 0,06$).

СМАД дает возможность проанализировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) в различные временные интервалы и вычислить двойное произведение (ДП), которое определяется по формуле $(\text{АД} \times \text{ЧСС}) / 100$ [4]. ДП характеризует степень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему и теснее связано, чем его составляющие по отдельности, с нейрогуморальным статусом, выраженностью эндотелиальной дисфункции, потребностью миокарда в кислороде, тромбообразованием и другими патофизиологическими процессами [7, 10, 12, 14]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Представленные нами данные свидетельствуют о достоверном повышении среднесуточной, средненежной и средненочной ЧСС у больных АГ с МС, а также об увеличении среднесуточного, средненежного и средненочного ДП.

В настоящее время большое значение придается нарушениям суточного профиля АД, который определяется по суточному индексу (СИ). СИ — показатель, характеризующий снижение АД в ночные часы (в норме он составляет 10-20%). Недостаточное снижение АД во время сна ($\text{СИ} < 10\%$) и ночную гипертензию ($\text{СИ} < 0\%$) зарубежные исследователи рассматривают как независимый фактор риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистых осложнений [15]. Изменение суточного профиля АД представлено на рис. 1. Из рисунка видно, что у больных АГ с МС значительно чаще наблюдаются нарушения суточного профиля АД (73,21%) по сравнению с пациентами конт-

Таблица 1

Характеристика ЧСС и двойного произведения у больных с метаболическим синдромом

Показатели	Больные АГ (n=22)	Больные АГ с МС (n=56)
ЧСС (сутки)	72,61±2,03	80,19±1,24***
ЧСС (день)	76,94±2,31	85,52±1,25***
ЧСС (ночь)	64,68±2,04	69,92±1,48*
ДП (сутки)	102,32±3,12	113,99±2,58**
ДП (день)	112,22±3,64	125,66±2,70**
ДП (ночь)	83,72±2,74	93,34±2,73**

Примечание: *-p < 0,05; **-p < 0,01; ***-p < 0,001

рольной группы (40,91%). Гипертрофия миокарда отмечена у 73,21% больных АГ с МС и 63,63% больных АГ группы сравнения.

Для оценки роли АД в нарушениях гемодинамики у больных АГ с МС мы проанализировали показатели СМАД в зависимости от степени АГ. Преобладающее большинство пациентов были представлены АГ II степени (44,6%) и АГ III степени (48,21%). Группа сравнения по степени АГ также была сопоставимой (II степень – 54,5%, III степень – 40,91%). Исследование показало отсутствие различий между основными показателями СМАД (САД и ДАД сутки, день, ночь; ИВ САД и ДАД; ИП САД и ДАД) у больных АГ II степени с МС и АГ II степени группы сравнения. Тем не менее, анализ указанных выше параметров у больных АГ III степени с МС показал существенные отличия (табл. 2), которые заключаются в достоверном повышении САД (среднесуточного, среднедневного и средненочного). Аналогичные показатели ДАД были одинаковыми у пациентов обеих групп. ИП САД был также достоверно выше у больных АГ с МС во все временные интервалы, а ИВ САД был достоверно выше у этих пациентов только в ночные часы. Дневная и ночная вариабельность САД и дневная вариабельность ДАД были также достоверно выше у этой категории пациентов. Зависимость ММЛЖ и

Таблица 2

Характеристика САД и ДАД (по данным СМАД) у больных АГ III степени с метаболическим синдромом

Показатель, мм рт. ст.	Больные АГ III степени (n=12)	Больные АГ III степени с МС (n=26)	P ₁₋₂
САД (сутки)	142,16±1,89	151,31±2,45	0,02
САД (день)	147,23±2,18	156,25±2,57	0,03
САД (ночь)	130,54±2,60	142,22±3,16	0,007
ДАД (сутки)	91,34±1,32	88,81±1,89	Н/д
ДАД (день)	96,06±1,22	92,64±2,02	Н/д
ДАД (ноч.)	80,71±2,50	81,68±2,07	Н/д

ИММЛЖ от величины суточного профиля САД и ДАД представлена в табл. 3. Из представленных данных следует, что у больных АГ с МС при нарушении суточного профиля САД и ДАД наблюдается достоверное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ.

Заключение

Таким образом, рассматривая АГ, как один из значимых компонентов МС и фактор риска ИБС, можно отметить, что вклад АГ определяется, прежде всего, нарастанием ЧСС во все временные интервалы (сутки, день, ночь) при формировании МС. За счет нарастания ЧСС у больных АГ с МС происходит рост двойного произведения, что усугубляет гемодинамическую нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Повышение ЧСС, очевидно обусловленное нарушением вегетативной регуляции, способствует росту вариабельности САД, прежде всего – в ночные часы. Нарушение суточного профиля АД у больных АГ с МС является следующим компонентом, подчеркивающим вклад АГ в прогрессирование заболевания при МС, поскольку при нарушении суточного профиля как САД, так и ДАД, достоверно чаще отмечена гипертрофия миокарда левого желудочка и увеличение ИММЛЖ. Наконец, степень повышения АД также приводит к утяжелению МС, поскольку при нарастании АД до АГ III степени наблюдаются достоверно более высокие показатели среднесу-

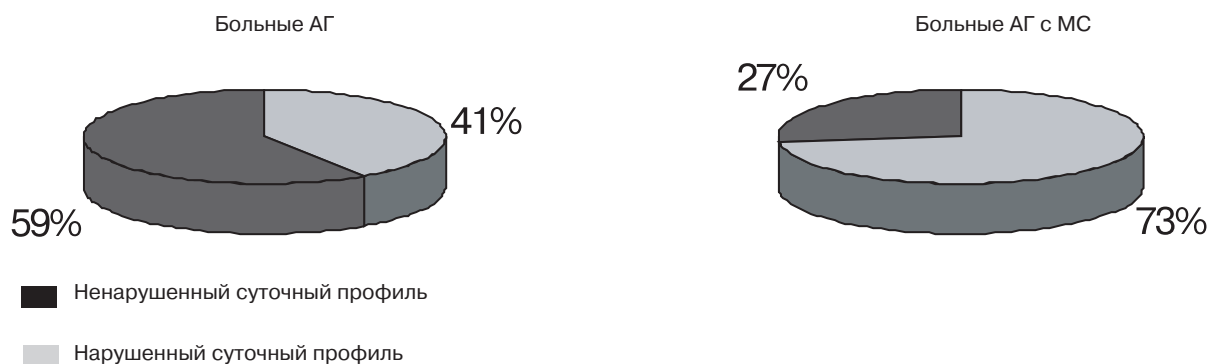


Рис 1 Характеристика суточного профиля АД у больных АГ с метаболическим синдромом

Таблица 3

ММЛЖ и ИММЛЖ у больных АГ с МС в зависимости от суточного профиля САД и ДАД

Показатель		Ненарушенный суточный профиль		Нарушенный суточный профиль	
		АГ	АГ с МС	АГ	АГ с МС
По САД	ММЛЖ	248,82±18,88	231,93±10,25	199,97±15,08	246,54±6,16***
	ИММЛЖ	135,75±9,82	115,99±4,85	108,58±7,73	125,20±2,43*
По ДАД	ММЛЖ	253,78±18,69	237,98±6,48	199,45±15,34	245,20±8,00***
	ИММЛЖ	137,57±10,26	123,54±3,42	109,23±7,45	121,45±3,14*

Примечание: *-p < 0,05; ***-p < 0,001

точного, среднедневного и средненочного САД при отсутствии достоверного отличия по сравнению с контрольной группой по ДАД и повышение как дневной, так и ночной вариабельности САД.

Следовательно, АГ вносит весомый негативный вклад как в формирование МС, так и в его прогрессирование, причем, ключевая роль в этих процессах принадлежит повышению ЧСС и САД.

Литература

- Боровков Н.Н., Сидорова Н.В. Вегетативная регуляция артериального давления у больных артериальной гипертонией с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Клиническая медицина. 1999. № 12. С. 40-42.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение // М. 1999. С. 70-73.
- Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность — факторы риска и составная часть метаболического синдрома // Терапевтический архив. 2001. № 12. С. 5-8.
- Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Анализ суточных профилей «двойного произведения» в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств // Российский кардиологический журнал 2000. N 4.(24). С.52-55.
- Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. и др. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертонией: атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов // Российский кардиологический журнал. 2001. № 5 (31). С. 16-20.
- Петрова Т.В., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. и др. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертонии, гиперинсулинемии и нарушения толерантности к глюкозе // Кардиология. 2001. № 2. С. 30-33.
- Bassiouny H.S., Zarina C.K., Kadowaki M.H. et. al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis // J. Vasc. Surg. 1994. V.19. P. 426-434.
- Devereux R.B., Dahlof B., Levy D. et al. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (The PRESERVE Trial) // Am. J. Cardiol 1996. V. 79. P. 61-65.
- European Diabetes Policy Group 1998. A desktop guide to Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // Diabetic Med. 1999. V.16. P. 253-266.
- Falk E. Why do plaques rupture? Circulation // 1992. V. 86. P. 11140-11142.
- Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability // J. Hypertens. 1993. V.11. P. 1133-1137.
- Lund-Johansen P. Blood pressure and heart rate responses during physical stress in hypertension — modifications by drug treatment // Eur. Heart J. Suppl. 1999. Suppl. B. P. 10-17.
- Metabolic Aspects of Hypertension / Ed. Norman M. Kaplan. Science Press. 1994. London, UK.
- Nabel E.G., Selwyn A.P., Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate // Circulation. 1990. V 81. P. 850-859.
- Sihm I., Schroeder P., Aelkjaer C. et. al. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure in essential hypertension // Amer. J. Hypertens. 1995. V. 8, Pt. 1. P. 987-996.

Abstract

The trial included 56 patients (mean age 51.8±0.8) with metabolic syndrome (MS): arterial hypertension — AH (mean stage of AH 11.45±1.1 yrs), non-insuline-dependent diabetes mellitus (mean stage 6.7±0.7 yrs), abdominal adiposity, and dyslipidemia. The control group consisted of 22 patients (mean age 49.27±1.78) without metabolic abnormalities. 24-hour BP monitoring was performed in both groups. AH patients with MS demonstrated abnormalities in daily profile of heart rate (HR) and double product (DP, BP x HR / 100) during all temporal intervals (whole day, day- and nighttime). This enhanced hemodynamic load on the heart and facilitated progression of left ventricular myocardial hypertrophy (LVMH). Advanced stage of high BP made MS more severe: Stage III AH patients with MS demonstrated significantly greater increase in systolic BP (SBP) (whole day, day- and nighttime) and SBP variability (whole day, day- and nighttime). Therefore, AH is an important factor in MS pathogenesis and progression.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, 24-hour blood pressure monitoring.

Поступила 12/04-2002

СПЕЦИФИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АЛЕКСИТИМИЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Бурлова Е.С., Провоторов В.М.

Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н.Бурденко, кафедра факультетской терапии.

Резюме

В последнее время внимание исследователей привлечено к поиску психологических и поведенческих факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) и возможности их коррекции для первичной или вторичной профилактики ИБС. В исследование были включены 147 больных стабильной стенокардией напряжения (ФК II-III) старше 55 лет. Критерием установления алекситимии и разделения больных на группы был индекс более 74 баллов по Торонтской алекситимической шкале. Больные были разделены на три группы. Первую группу составили пациенты с алекситимией, которым, в дополнение к базовой терапии стенокардии напряжения, был назначен двухнедельный курс мелатонина (М); вторую группу — с алекситимией, не получавшие М; третью группу — пациенты без алекситимии, получавшие М наряду с базовой терапией. После двух недель комбинированной терапии М отмечено статистически достоверное улучшение всех оцениваемых нами критериев психологического состояния и большинства критериев объективного состояния.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, алекситимия, базовая терапия, мелатонин.

В 70-е годы XX столетия J.Nemiah и P.Sifneos для описания определенной совокупности эмоциональных, когнитивных и личностных признаков у пациентов психосоматических клиник предложили термин «алекситимия» (от греческого *α* — отсутствие, *lexis* — слово, *thymos* — чувство). Алекситимия характеризуется затруднением или неспособностью человека точно описать собственные эмоциональные переживания, трудностями определения различий между чувствами и телесными ощущениями, фиксацией на внешних событиях, в ущерб внутренним переживаниям, бедностью фантазии и воображения [1].

За прошедшие годы исследователи оценили роль алекситимии в развитии психосоматических заболеваний [1-3]. Оказалось, что она определяет многие моменты в клинических проявлениях артериальной гипертензии [4]. Среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца различной степени выраженности, алекситимия встречается более чем у 50% [2, 3].

В последнее время возрос интерес к коррекции психологических изменений у соматических больных. Один из препаратов, влияющих на эмоциональную сферу — мелатонин (М) — является основным гормоном, синтезируемым эпифизом в pinealocytes. Синтез М происходит ритмично и зависит от режима цикла свет-темнота. Максимум продукции М приходится на темное время суток. М обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами [7]. Установлено, что синтез М с возрастом снижается, достигая минимума у пожилых и старых людей [6].

Применение М у пожилых больных артериальной гипертензией в дополнение к гипотензивной терапии позволило достичь лучших результатов лечения [5]. Эти данные послужили основанием для применения

М в дополнение к антиангинальной терапии у пожилых больных стабильной стенокардией напряжения и высоким уровнем алекситимии, чтобы оценить динамику психологического и соматического состояния.

Материал и методы

Обследованы 147 больных стабильной стенокардией напряжения (ФК II-III) старше 55 лет. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с верификацией диагноза ИБС. Диагноз стенокардии напряжения устанавливался на основании клиники, ЭКГ в покое, нагрузочной пробы на велоэргометре, Холтеровского мониторирования ЭКГ.

В начале госпитализации все пациенты проходили психологическое тестирование. При оценке исходного статуса мы использовали 26-пунктовую Торонтскую алекситимическую шкалу (ТАШ — 26), анкету «Качество жизни при ИБС» (по методике Зайцева, Айвазян), анкету признаков вегетативных изменений (по методике Вейна), госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS.

Базовая терапия стенокардии была назначена или скорректирована больным до начала психологического тестирования и не менялась в течение последующих двух недель.

Критерием установления алекситимии и разделения больных на группы был индекс более 74 баллов по Торонтской алекситимической шкале (ТАШ — 26) [1] в адаптации Психоневрологического института имени В.М.Бехтерева. У 97 пациентов, отнесенных к группе с алекситимией, индекс был от 74 до 93 баллов, а у 50 пациентов без алекситимии — индекс был от 52 до 62 баллов. Среди больных было 67 женщин и 80 мужчин, средний возраст — 65 ± 6 лет. Больные с алекситимией после анкетирования были разделены на 2 группы.

Таблица 1

Основные исходные данные по группам

Показатель	Больные с алекситимией		Больные без алекситимии
	Мелатонин (48 больных)	Без Мелатонина (49 больных)	Мелатонин (50 больных)
Частота приступов стенокардии: несколько раз в неделю;	8	8	23
несколько раз в сутки	40	41	27
Количество нитроглицерина: 1-2 таб в сутки;	17	18	32
более 2 таб в сутки	31	31	18
Эффект нитроглицерина: полный;	18	14	27
неполный	30	35	23
Анамнез стенокардии: до 1 года;	9	8	8
1 – 5 лет;	23	22	26
свыше 5 лет	16	19	16
Инфаркт миокарда в анамнезе	31	29	25
Артериальная гипертензия	42	42	35
Среднее АД, мм рт.ст.	158±15/92±9	153±15/90±9	142±12/84±7
Прием гипотензивных препаратов	42	42	35
Частая желудочковая экстрасистолия	7	9	4
Мерцательная аритмия	8	6	4
Сердечная недостаточность	48	49	50
Одышка при нагрузке	17	16	9
Гиперхолестеринемия	25	25	19

Первой группе – 48 пациентов (26 мужчин и 22 женщины), в дополнение к базовой терапии стенокардии с применением нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, был назначен двухнедельный курс М в ежедневной дозе 3 мг перед сном. Во второй группе – 49 больных (28 мужчин и 21 женщина) проводилось лечение стенокардии без М. Остальные 50 пациентов (26 мужчин и 24 женщины) без алекситимии, которые составили третью группу, получали двухнедельный курс М. После лечения пациенты были повторно анкетированы, им также проводилось контрольное исследование объективного состояния.

Исходные данные и результаты лечения обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики. Значимыми считались значения $p < 0,05$. Значения по группам представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Обе группы больных с алекситимией чаще отмечали приступы стенокардии, применяли больше нитроглицерина и его эффект исходно был менее выражен при сопоставимом классе стенокардии. Одышка у них возникала достоверно чаще, чем у больных без алекситимии. Основные исходные данные по группам представлены в табл. 1.

Достоверных различий в исходном психологическом статусе между группами пациентов с алекситимией не было. У больных без алекситимии отклонения всех показателей были достоверно меньше, нежели при наличии последней. Исходный психологический статус представлен в табл. 2.

При контрольном психологическом тестировании оказалось, что максимальная положительная динамика всех показателей была в группе пациентов с

Таблица 2

Исходный психологический статус

Показатель	Больные с алекситимией		Больные без алекситимии
	Мелатонин (48 больных)	Без Мелатонина (49 больных)	Мелатонин (50 больных)
Уровень алекситимии	80,3±5,5	79,4±5,0	57,7±3,5
Уровень депрессии	9,1±2,7	9,3±2,7	5,9±2,4
Уровень тревожности	9,2±2,6	8,9±2,6	6,2±2,0
Качество жизни	-22,1±3,0	-21,4±2,8	-18,6±2,5
Уровень сна	12,6±2,6	13,3±3,0	16,8±3,0
Вегетативный статус	22,5±9,2	21,8±8,5	15,5±4,9
Уровень стресса	44,3±17,4	41,6±18,1	33,6±17,2

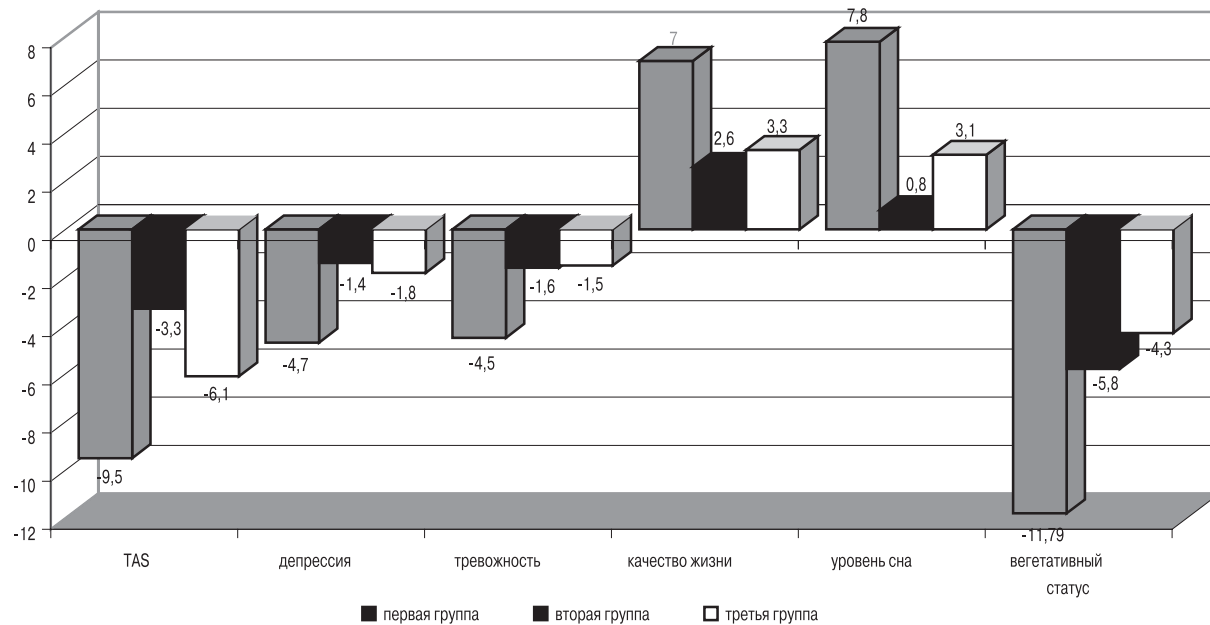


Рис. 1. Динамика психологических показателей.

алекситимией, получавших М. Наименьшие сдвиги были у больных с алекситимией без терапии М. Эти изменения представлены на рис. 1.

Динамика объективного статуса в течение 2 недель была оценена дисперсионным анализом повторных измерений и Z-критерием (рис. 2). Оказалось, что потребность в нитроглицерине (НТГ) уменьшилась у 88% пациентов с алекситимией после М; у 69% — с алекситимией, не получавших М, и у 60% — без алекситимии, получавших М. Усиление эффекта принимаемого НТГ отметили 54% пациентов с алекситимией после М, 33% — с алекситимией, не получавших М, и 38% — без алекситимии, получавших М.

Главным критерием положительной динамики стало уменьшение частоты и изменение условий возникновения приступов стенокардии, которое наблюдалось у 98% пациентов с алекситимией после М, по сравнению с 59% — с алекситимией, не получавших М, и 62% — без алекситимии, получавших М. Снижение и нормализация артериального давления было отмечено у 88% пациентов с алекситимией после М, у 76% — с алекситимией, не получавших М, и у 66% — без алекситимии, получавших М. Проявления сердечной недостаточности, отмечаемые исходно у 100% пациентов, уменьшились у 50% пациентов с алекситимией после М, у 33% — с алекситимией, не получавших М, и только у 8% — без алекситимии, по-

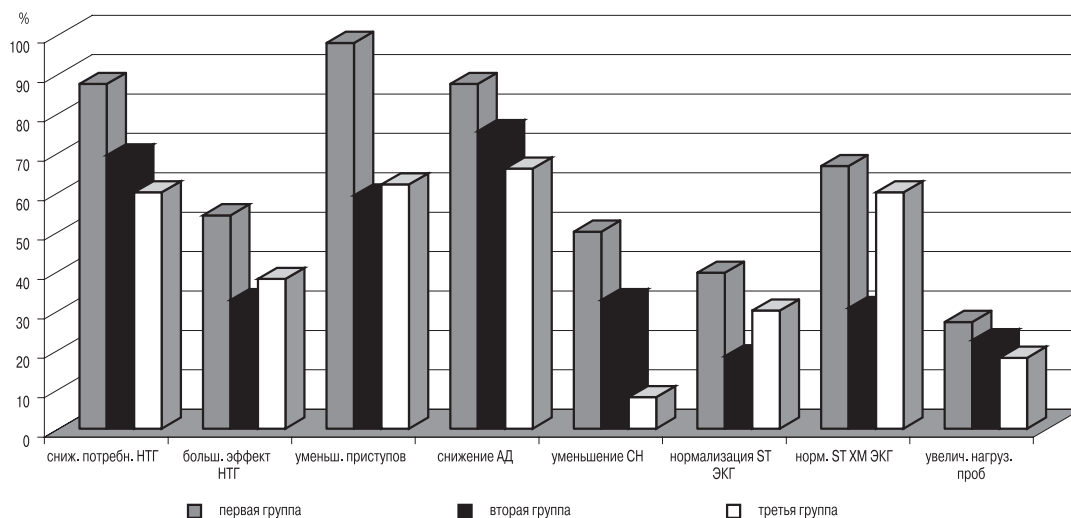


Рис. 2. Доля больных с улучшением объективного состояния после 2-х недельного лечения.

лучавших М. Доля положительной динамики ЭКГ при обычной записи и суточном мониторинговании была в 2 раза выше после применения М.

Эмоциональная сфера у больных с алекситимией ИБС является наиболее чувствительным адаптивным механизмом, через который реализуется влияние комплекса факторов внешней среды. Как известно, алекситимия является универсальной личностной характеристикой, обуславливающей психосоциальную неконгруэнтность личности, ее повышенную подверженность стрессовым воздействиям и более тяжелое течение ИБС [2].

В настоящем исследовании показано, что добавление М к базовой терапии стенокардии у больных ИБС и алекситимией на протяжении двух недель вызвало достоверное улучшение всех оцениваемых критериев психологического состояния и большинства критериев объективного состояния. Изменения психологи-

ческого и объективного статуса у не получавших М пациентов с алекситимией и у пациентов без алекситимии, получавших М, были менее выраженными, а у части больных отсутствовали.

Выводы

У больных ИБС алекситимия проявляется учащением эпизодов стенокардии и увеличением суточной дозы нитроглицерина, принимаемого во время приступов.

Применение мелатонина у больных ИБС с алекситимией в дополнение к базовой терапии приводит к улучшению психологических и объективных показателей.

Эффективность психофармакологической коррекции у больных со стабильной стенокардией напряжения и алекситимией означает возможность проведения вторичной профилактики ИБС и снижения доз антиангинальных препаратов.

Литература

1. Taylor G.J. Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment// Am. J. Psychiat. — 1984;141:6:725-732.
2. Грекова Т.И., Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В. Алекситимия в структуре личности больных ишемической болезнью сердца// Клин. мед. — 1997;11:32-34.
3. Провоторов В.М., Будневский А.В. Кравченко А.Я., Грекова Т.И. Психосоматические соотношения у больных ишемической болезнью сердца с алекситимией// Кардиол. — 2001;2:46-49.
4. Лышова О.В., Провоторов В.М., Чернов Ю.Н. Особенности клинических проявлений гипертонической болезни при алекситимии//Кардиол. — 2002;6:47-50.
5. Заславская Р.М., Комаров Ф.И., Гончаров Л.Ф., и др. Сравнительная оценка эффективности монотерапии козааром и сочетанной терапии козааром и мелатонином больных пожилого возраста с гипертонической болезнью//Клин. мед. — 1998;12:49-51.
6. Рапопорт С.И., Шаталова А.М. Мелатонин и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы// Клин. мед. — 2001;6:4-7.
7. Диге Г.П., Дятлов Р.В., Диге А.А., и др. Тиреоидные гормоны и мелатонин как средства антиоксидантной терапии//Анестезия и реаниматология — 2001;4:43-49.

Abstract

Recently investigators' attention has been focused on searching psychological and behavioural risk factors for coronary heart disease (CHD), and on perspectives of their modification in primary and secondary CHD prevention. The study included 147 patients with stable effort angina (functional class II-III) older than 55. The main criterion for diagnosing alexithymia and dividing participants into groups was the score greater than 74, by Toronto Alexithymia Scale. All participants were divided into three groups. Group I included patients with alexithymia, who received basic treatment for effort angina, together with two-week course of melatonin (M). Group II consisted of alexithymia patients not receiving M. Group III included alexithymia-free patients receiving basic therapy and M. After two weeks of combined M treatment, a significant improvement of all assessed psychological and objective parameters was observed.

Keywords: effort angina, alexithymia, basic treatment, melatonin.

Поступила 21/03-2004

ВКЛАД РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 55 ЛЕТ (КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКОЕ И ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Вардугина Н.Г., Волкова Э.Г.

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск

Резюме

В популяционном и клиническом исследовании с применением «золотого» стандарта — коронароангиографии проведен анализ распространенности и вклада различных факторов в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в возрасте до 55 лет. Всего обследовано 121 женщина, из них основную группу составили 69 женщин с ИБС и 52 женщины — контрольную группу. Выявлена большая распространенность артериальной гипертензии, липидных нарушений, заболеваний щитовидной железы, анемии, гинекологических заболеваний и других факторов в обеих исследуемых группах. Определены частота и вклад в развитие ИБС изучаемых факторов на фоне неизменных коронарных сосудов, при их атеросклеротическом поражении и наличии неспецифических изменений в виде дистального типа поражения, извитости сосудов и мышечных мостиков.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, женщины, факторы риска.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у женщин в возрасте до 55 лет, причины, особенности ее развития и течения, патогенетические механизмы заболевания в последние годы обсуждаются очень активно [2,3,5,7,11]. Как известно, научно-обоснованной концепцией, объясняющей причины развития ИБС, в настоящее время является концепция факторов риска. В то же время, вклад различных факторов риска в развитие болезни неоднороден и во многом детерминирован возрастом, в котором развивается заболевание. Особенно это положение существенно для женской популяции [8,10]. Среди значимых факторов в развитии ИБС у женщин «молодого» возраста ряд исследователей на первый план выдвигают, кроме широко известных, основных факторов (курение, ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет) также и другие факторы, которые вносят диссонанс в эндокринную и метаболическую системы организма [4]. К ним относят заболевания щитовидной железы, анемию, раннюю менопаузу, опухолевые процессы, связанные с эндокринопатиями. В то же время, принципы доказательной медицины диктуют необходимость не только идентификации факторов риска, но и стратификации их.

Целью настоящего исследования явилось определение вклада различных факторов риска в развитие ИБС у женщин возрастных групп 44–54 лет.

Материал и методы

Контролируемое исследование проведено у женщин ($n=121$) в возрасте до 55 лет (средний возраст — $48 \pm 1,2$): 69 женщин составили основную группу и 52 — контрольную. В основную группу были включены женщины с ИБС, из них 32 перенесли острый инфаркт миокарда: Q-ИМ — 10 и не Q-ИМ — 22; 37 женщин имели стенокардию. Верификация диагноза

ИБС во всех 69 случаях наблюдения, наряду с клиническими и функциональными методами, включала обязательное проведение диагностической коронароангиографии (КАГ). Определялись также холестерин, глюкоза и гемоглобин венозной крови. Результаты КАГ оценивались по классификации Ю.С. Петросяна и Л.С. Зингермана (1974). По данным КАГ были сформированы следующие группы: АО — лица, имеющие ангиографически неизменные сосуды, АА — объединенная группа больных с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов

($A1+A2+A3+A4$),

где А1 — больные с атеросклеротическим поражением одного сосуда, А2 — двух сосудов, А3 — трех сосудов и А4 — четырех сосудов. Больные с извитостью коронарного русла, мышечными мостиками, дистальным типом поражения коронарных сосудов были выделены в отдельную группу прочих поражений — ПП.

Формирование контрольной группы осуществлялось следующим образом: среди случайной выборки женщин ($n=366$) (неорганизованная популяция одного из районов г. Челябинска в возрасте от 18 лет до 70 лет), был проведен скрининг всех женщин в возрасте от 40 до 55 лет, что составило 116 человек. Из них, по методу случайных чисел, было отобрано 62 человека (53,4%). Для исключения ИБС эти женщины были опрошены по стандартной схеме на выявление стенокардии и ее эквивалентов, им проводилась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, после чего число женщин, включенных в контрольную группу, составило 52 человека.

Наличие факторов риска у всех обследуемых выявлялось при терапевтическом осмотре, а также использовались медицинские документы, результаты инструментальных исследований и заключения уз-

Таблица 1

Распространенность факторов риска среди обследуемых женщин

Факторы риска	Контрольная группа		Ишемическая болезнь сердца		Всего	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Артериальная гипертензия	30	57,7	53	80,3**	83	70,3
Избыточная масса тела	21	40,4	27	47,4	48	44,0
Курение	5	9,6	7	14,9	12	12,1
Липидные нарушения	8	18,2	43	67,2**	51	47,2
Гинекологические заболевания	1	19	9	20,9	28	30,4
	2	-	5	11,6*	5	5,4
	3	-	8	18,6**	8	8,7
	всего	19	22	51,2	41	44,6
Заболевания щитовидной железы	1	20	7	19,4*	27	30,7
	2	0	11	30,6*	11	12,5
	3	0	3	8,3	3	3,4
	всего	20	21	58,3*	41	46,6
Желчнокаменная болезнь	3	5,8	10	24,4*	13	14,0
Анемия	28	53,8	27	54,0	55	54,5
Гликемия	8	16,0	17	27,0	25	22,1
Патологическая менопауза	9	17,3	20	39,2*	29	28,2
Курение+менопауза	0	-	4	9,5*	4	4,3
Курение+гликемия	0	-	5	11,4*	5	5,3

Примечание: (*) - $p < 0,01$, (**) - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой.

ких специалистов (эндокринолога, гинеколога, хирурга). Регистрировались следующие основные факторы риска: избыточная масса тела (ИМТ) при индексе > 25 , курение (КУР) (при регулярном выкуривании одной и более сигареты в день), АГ при систолическом давлении ≥ 140 и/или диастолическом ≥ 90 мм рт.ст, липидные нарушения (ЛН) при повышении холестерина $\geq 5,2$ ммоль /л, гликемия (ГЛ) при повышении глюкозы крови $\geq 5,5$ ммоль/л. Анемия (АН) регистрировалась при снижении гемоглобина меньше 120 г/л (И.К. Дворецкий, 1997) на момент осмотра или при наличии в анамнезе анемии средней и тяжелой степени на протяжении последних трех лет, подтвержденной документально. Изучались также заболевания половой сферы, щитовидной железы и гепатобилиарной системы. В частности, учитывалось наличие патологической менопаузы (МЕН) — ранней, до 45 лет, или искусственной менопаузы. Гинекологические заболевания (ГИН) классифицированы по трем группам: в первую группу включены хронические опухолевые процессы женской половой сферы (фибромиомы) без хирургического лечения, вторую группу составили кистозные изменения и другая патология придатков, по поводу которых проведены полостные гинекологические операции без кастрации, в третью группу вошли лица с экстирпацией матки и/или придатков с развитием искусственной менопаузы. К заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ) отнесены хронические тиреоидиты, диффузные увеличения щитовидной железы первой степени (1 группа) и второй и более степеней (2 группа) без

признаков гипер- и гипопункции. В третью группу отнесены лица с хирургическими вмешательствами на щитовидной железе по поводу ее различных заболеваний, с медикаментозной коррекцией, в стадии компенсации. Наличие желчнокаменной болезни (ЖКБ) устанавливалось анамнестически и по данным УЗИ брюшной полости.

Наличие и частота факторов риска в исследуемых группах определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента при статистической значимости $p < 0,05$. Для сравнения качественных признаков использовались непараметрические методы — критерий Kruskal-Wallis, тест медиан. Для определения вклада и значимости каждого фактора риска в развитие ИБС, использовались факторный и дискриминантный анализы. Достоверность модели определялась тестом Bartlett на уровне значимости $p < 0,05$. Множественное сравнение средних осуществлялось с помощью критериев Scheffe и Duncan. В корреляционном анализе использовался ранговый коэффициент корреляции Kendell.

Результаты и обсуждение

У всех обследуемых женщин выявлена высокая распространенность АГ (70,3%), АН (54,5%), ЛН (47,2%), ЩЖ (46,6%), ГИН (44,6%) и ИМТ (44,0%), другие факторы риска встречались реже (табл. 1). Среди лиц с ИБС ($n=69$) при учете только одиночных факторов риска, по сравнению с контрольной группой ($n=52$), достоверно чаще регистрировались АГ ($p=0,009$), ЛН ($p \leq 0,001$), МЕН ($p=0,013$), ГИН ($p \leq 0,001$), ЩЖ ($p \leq 0,001$), ЖКБ ($p=0,01$) (табл. 1).

Таблица 2

Сравнительная характеристика удельного веса факторов риска у женщин с ИБС в зависимости от степени поражения коронарного русла (по данным коронароангиографии)

Факторы КАГ риска		АГ	ИМТ	КУР	ЛН	ГИН	ЩЖ	ЖКБ	АН	ГЛ	МЕН	КУР+МЕН	КУР+ГЛ
Неизмененные коронарные сосуды	абс.ч.	16	10	1	10	8	8	2	10	6	5	1	1
	%	94,1	62,5	7,1	55,6	57,1	72,7	15,4	71,4	33,3*	38,5	7,1	7,1
Дистальный тип, извитость коронарного русла, мышечные мостики	абс.ч.	15	7	2	11	6	3	2	3	1	5	0	1
	%	83,3	43,8	22,2	64,7	60,0	42,9	28,6	37,5	5,9	35,7	-	12,5
Атеросклеротические изменения сосудов	абс.ч.	22	10	4	22	8	10	6	14	10	10	3	3
	%	71,0	41,7	17,4	75,9	42,1	55,6	28,6	50,0	35,7*	35,7	13,0	13,6
Всего	абс.ч.	53	27	7	43	22	21	10	27	17	20	4	5
	%	80,3	48,2	15,2	67,2	51,2	58,3	24,4	54,0	27,0	39,2	9,5	11,4

Примечания: (*) - $p < 0,01$ в сравнении с группой «дистальный тип, извитость сосудов и мышечные мостики».

АГ – артериальная гипертония; ИМТ – избыточная масса тела; КУР – курение; ЛН – липидные нарушения; ГИН – гинекологические заболевания; ЩЖ – заболевания щитовидной железы; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; АН – анемия; ГЛ – гликемия; МЕН – патологическая менопауза; КУР+МЕН – курение в сочетании с патологической менопаузой; КУР+ГЛ – курение в сочетании с гликемией.

Из различных вариантов сочетания факторов риска среди лиц с ИБС достоверно чаще наблюдались КУР+МЕН ($p=0,032$) и КУР+ГЛ ($p=0,014$).

Для стратификации факторов, определяющих наличие ИБС, у женщин обследуемых групп ($n=121$) применен дискриминантный анализ. Из двенадцати изучаемых факторов методом пошагового анализа определены четыре значимых фактора и их сочетаний – КУР+ГЛ, ЛН, ГИН, ЩЖ. Дискриминантные коэффициенты факторов представлены в уравнении:

$$D = 1,491 + 1,923(\text{КУР} + \text{ГЛ}) + 1,638\text{ЛН} + 0,643\text{ЩЖ} + 0,178\text{ГИН}.$$

Значение надежности прогноза составило 79,5%, при каноническом коэффициенте корреляции $r=0,636$ ($p<0,001$). Среднее значение дискриминантной функции для контрольной группы было равным – 0,723, для больных ИБС + 0,910. Анализ переменных в группе лиц без АГ ($n=35$) выявил один значимый фактор – ЛН. Для этой группы получено следующее уравнение: $D = -1,304 + 3,651\text{ЛН}$. Канонический коэффициент корреляции был равен $r=0,876$, ($p=0,02$) и точность прогноза – 97,1%. Среднее значение дискриминантной функции для контрольной группы было равным – 0,939, для лиц с ИБС + 2,347. Следовательно, отличительными факторами у лиц с ИБС, в сравнении с лицами контрольной группы, являются ЛН во взаимосвязи с КУР+ГЛ, ЩЖ и ГИН. Последние три фактора у женщин с ИБС ассоциировались с АГ.

Проведенный отдельно анализ в группе лиц с ИБС, в зависимости от степени изменений коронарного русла (по данным КАГ), показал, что к группе АО отнесены 18 человек (26,1%), к группе АА – 31 человек (44,9%) и к группе ПП – 20 человек (29,0%).

Атеросклеротическое поражение сосудов достоверно чаще регистрировалось у женщин с Q-ИМ, в сравнении с лицами с не Q-ИМ, на уровне значимости $p=0,01$ и со стенокардией ~ $p=0,04$. Среди лиц с Q-ИМ и не Q-ИМ значительно реже встречались мышечные мостики ($p=0,02$) по сравнению со стенокардией, Дистальные поражения коронарного русла, извитость сосудов регистрировались достоверно чаще у лиц с не Q-ИМ ($p=0,05$) в сравнении с женщинами, перенесшими Q-ИМ.

При изучении распределения ангиографических групп АО, АА и ПП среди лиц с изучаемыми факторами, получены достоверные различия у больных с фактором риска ЛН: группа АА регистрировалась чаще в сравнении с АО (51,2% и 23,3%, $p=0,014$) и ПП (51,2% и 25,6%, $p=0,026$). Среди лиц с фактором ГЛ группа АА наблюдалась чаще только в сравнении с ПП (58,8% и 5,9%, $p=0,003$), как и среди лиц с фактором ЩЖ (47,6% и 14,3%, $p=0,045$) и среди больных с фактором АН (51,9% и 11,1%, $p=0,003$).

При сравнении встречаемости всех двенадцати изучаемых факторов отдельно в группах АО, АА, А1, А2, А3, А4 и ПП (табл. 2) выявлено, что в группе АО почти все лица имели АГ – 94,1%, что было значимым в сравнении с группой А4 ($p=0,024$), а также наблюдалось достоверное увеличение ГЛ, в сравнении с группой ПП ($p=0,042$). У лиц АА чаще регистрировалась ГЛ, в сравнении с лицами ПП ($p=0,02$). Среди лиц группы А4 достоверно чаще наблюдались ГЛ ($p=0,015$) и КУР ($p=0,045$), по сравнению с группой АО.

Эти результаты дополняются данными факторного анализа, проведенного в трех группах – АО, АА и

ПП. В группе АО (n=18) выделено два компонента, объясняющие 85,0% ($p=0,048$) рассеяния переменных. Первый компонент включал три переменные: КУР, МЕН и ГИН с вкладом 47,7%. Второй компонент содержал одну переменную — АН со вкладом 37,2%. При анализе группы АА (n=31) получено два компонента, объясняющие 89,3% ($p=0,022$) дисперсии переменных. В первый компонент вошли переменные КУР и ГЛ, составившие вклад 48%. Во второй компонент вошли КУР и МЕН, составившие вклад 41,3%. В группе ПП получен один компонент, включающий ИМТ и ГИН, объясняющий 88,7% ($p=0,025$) дисперсии выборки. Следовательно, группы АО и АА объединяли такие факторы, как КУР и МЕН, но группа АО отличалась по фактору АН, группа АА — по вкладу фактора ГЛ. Группы АО и ПП объединял один фактор — ГИН, а отличал ПП — вклад фактора ИМТ. Следовательно, общими независимыми предикторами развития ИБС в группах лиц с АО и АА можно назвать такие факторы, как КУР и МЕН.

Таким образом, достоверное увеличение числа изучаемых факторов риска и их комбинаций среди лиц с ИБС указывает на метаболические, гормональные и эндокринные нарушения, которые могут определять развитие ИБС и вносить различный вклад в

степень и характер изменений коронарного русла у женщин «молодого» возраста.

Выводы

1. Среди популяции женщин в возрасте до 55 лет и выборки женщин этого же возраста, больных ишемической болезнью сердца, имеют место высокая распространенность таких факторов риска, как артериальная гипертония, анемия, липидные нарушения, заболевания щитовидной железы, гинекологические заболевания и желчнокаменная болезнь.

2. Существенный вклад в развитие ИБС у женщин в возрасте до 55 лет вносят такие факторы, как курение в сочетании с гликемией, липидные нарушения, гинекологические заболевания и болезни щитовидной железы. Все эти факторы ассоциируются с наличием артериальной гипертонии, без АГ значимым фактором являются только липидные нарушения.

3. При отсутствии изменений в коронарных сосудах, развитие ИБС у женщин определялось основным вкладом таких факторов, как курение, патологическая менопауза, гинекологические заболевания и анемия. При атеросклеротическом поражении коронарных сосудов определяющими факторами являлись курение в сочетании с гликемией и патологической менопаузой.

Литература

1. Волкова Э.Г., Левашов С.Ю., Ободзинская Т.А. и др., Распространенность артериальной гипертонии и избыточной массы тела в городской популяции населения Челябинской области (по результатам репрезентативной выборки) / Новые технологии профилактики, диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. Челябинск, 2002. С.5-8.
2. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors // J. Cardiovasc. Risk. 2002 Dec;9(6):315-22.
3. Cardiovascular Disease in Women: An Update S. MacD Hunter, TA. Nicklas, SR. Srinivasan, GS, Berenson // J. La State med. Soc. 1991, Vol.143, 5:23-30.
4. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Субклинический гипотиреоз - независимый фактор риска инфаркта миокарда у пожилых женщин // Ann. Intern. Med., 2000, Vol. 132, N 4. P. 270-278.
5. Holdright Diana R. Распространенность, этиология и прогноз ишемической болезни сердца у женщин // Сердце и метаболизм, №7, 2002, 7-12.
6. Mielke CH Jr, Schields JP, Broemeling LD. Risk factors and coronary disease for asymptomatic women using electron beam computed tomography // J. Cardiovas. Risk, 2001 Apr;8(2):81-6.
7. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al., Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Womens ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory) // Am. J. Cardiol. 2001 Apr 15; 87(8):937-41; A3.
8. M. Zanchetti A. // Hypertension after Menopause, 1997. — С. 1-123.
9. Sullivan A.K, Holdright DR, Wright CA, et al., Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features // BMJ 1994 Apr 2;308(6933):883-6.
10. Tonstad S, Hjermann I. A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome in 40-year-old men and women // J. Cardiovasc. Risk. 2003 Apr; 10(2): 129-35.
11. Volkova E.G., Vardugina N. G. Results of coronaryangiographies in women with ischemic heart disease // Women's health and menopause; 4-th International Symposium, Washington, D.C. (USA), May 19-23, 2001.

Abstract

This population and clinical study, including so called "golden standard" - coronaroangiography, analyzed the prevalence and etiopathogenic role of various risk factors for coronary heart disease (CHD) in women under 55. Total number of participants was 121. The main group consisted of 69 women with CHD, another 52 women formed the control group. The prevalence of arterial hypertension, dyslipidemia, thyroid pathology, anemia, gynecologic diseases and other factors was high in both groups. For the factors assessed, their prevalence and role in CHD etiopathogenesis was analyzed among individuals with undamaged coronary arteries, coronary atherosclerosis, and unspecific changes like distal damage, spiral vessels, and muscle cross-bridges.

Keywords: coronary heart disease, women, risk factors.

Поступила 30/04-2003

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

КОМПРЕССИОННО - ДЕКОМПРЕССИОННАЯ РЕАНИМАЦИЯ НОВОГО
ЗАПАТЕНТОВАННОГО УСТРОЙСТВА С ПРИМЕНЕНИЕМ В КАРДИОЛОГИИ

Кошелев Ю.Н., Усков В.М., Радушкевич В.Л., Данков И.В.

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №9,

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Резюме

Проведено исследование эффективности компрессионно-декомпрессионной реанимации при применении нового устройства и методики в кардиологии — у больных с остановкой кровообращения. Установлено, что по сравнению с традиционной методикой реанимации [2], эффективность применения представляемого устройства и методики достоверно выше, что позволяет избежать интравентикулярной травматизации костных составляющих грудной клетки и внутренних органов.

Ключевые слова: компрессионно—декомпрессионная реанимация, новое устройство.

Реанимация методом активной компрессии-декомпрессии (АКД) техническим устройством cardiopump фирмы Ambu International A/S имеет десятилетнюю историю. За этот период накопился большой экспериментальный и клинический материал, который обобщен и проанализирован многими исследователями [1, 3-4].

Наряду с очевидными достоинствами метода АКД, само устройство cardiopump имеет следующие недостатки: 1) физическая нагрузка на реаниматора при выполнении непрямого массажа сердца с помощью указанного устройства возрастает в 2-2,5 раза, по сравнению с традиционной сердечно-легочной реанимацией (СЛР) [2]; 2) дозирование усилия компрессии (К) и декомпрессии (ДК) производится в килограммах и не позволяет учитывать индивидуальные размеры грудной клетки (ГК), что не предотвращает таких осложнений, как переломы ребер, грудины, травмы внутренних органов [5-7]; 3) отсутствует индивидуальный подбор параметров компрессии и декомпрессии, что делает невозможным достижение максимального объема искусственного кровотока для каждого конкретного больного.

Применение нового устройства компрессионно-декомпрессионной реанимации (УКДР), для выполнения реанимации методом АКД позволяет избежать этих недостатков. УКДР повышает эффективность закрытого массажа сердца, делает его безопасным для пациента, а также снижает физическую нагрузку реаниматора.

Материал и методы

Реанимация проводилась представленным на рис. компрессионно—декомпрессионным устройством (Радушкевич В. Л., патент на изобретение № 2180827 от 27.03.02.), которое содержит опорную площадку, размещаемую под грудной клеткой пациента; штангу с нанесенной на нее шкалой в единицах длины, позво-

ляющую определить переднезадний размер грудной клетки (ПЗРГК); подвижный блок регулировки параметров компрессии и декомпрессии грудины в проекции ее нижней трети, с ограничителями избыточной экскурсии; рычаг с подвижным контактным элементом-присоской, внутри которой имеется площадка для компрессии грудной клетки, а также номограмму для определения оптимальных параметров компрессии и декомпрессии грудины, полученную экспериментальным путем.

Присоска УКДР располагается на грудной клетке пациента таким образом, чтобы площадка для компрессии находилась на границе нижней и средней трети грудины.

Оптимальная частота ритма АКД во время реанимации, установленная нами по максимально достигаемой величине минутного объема кровообращения (МОК) и сердечному индексу (СИ), составляла 74/мин. Величины компрессии и декомпрессии, в зависимости от ПЗРГК, при которых достигалось максимальное систолическое артериальное давление (АД), представлены в табл. 1.

Сердечно-легочная реанимация (СЛР) с использованием УКДР выполнялась у 25 пациентов, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии кардиологического отделения с острым инфарктом миокарда (ОИМ) различной локализации и распространенности, из них 11 мужчин и 14 женщин, (средний возраст — $59 \pm 1,9$ года). Применялась усовершенствованная методика СЛР — это касалось применяемой во время реанимации частоты ритма АКД (74/мин.) и оптимальных величин компрессии и декомпрессии (табл. 1).

В контрольной группе, составленной методом случайной выборки, было 27 пациентов, из них 13 мужчин и 14 женщин (средний возраст — $60 \pm 1,7$ года). СЛР проводилась традиционным методом [2].

Таблица 1

Величины компрессии и декомпрессии грудной клетки

ПЗРГК в см	Величина К в см	Величина ДК в см
14	3,5	3,5
15	3,7	3,7
16	3,9	3,9
17	4,2	4,2
18	4,4	4,4
19	4,7	4,7
20	4,9	4,9
21	5,2	5,2
22	5,4	5,4
23	5,7	5,7
24	5,9	5,9

Состояние больных по тяжести ОИМ в группах было примерно одинаковым.

При проведении сравнительного анализа эффективности методов СЛР, учитывали следующие важные факты: 1) время от момента остановки кровообращения до начала реанимационных мероприятий; 2) продолжительность СЛР; 3) механизм остановки кровообращения — фибрилляция или асистолия; 4) проводилась или нет дефибрилляция; 5) применялось или нет внутрисердечное введение адреналина; 6) наличие неврологического дефицита у больных, выписанных из стационара после успешной СЛР и последующего лечения; 7) наличие интравентикулярных повреждений грудной клетки и внутренних органов.

Результаты и обсуждение

В группе из 25 пациентов, где проводилась компрессионно — декомпрессионная реанимация УКДР, первичное восстановление эффективных самостоятельных сердечных сокращений наблюдалось у 16 пациентов, что составляло 64%, из них 8 больных после проведенного лечения были выписаны из стационара, что составляло 32%, у 8 больных произошла повторная остановка сердца, и реанимационные мероприятия оказались безуспешны. В контрольной группе из 27 человек, где реанимационное пособие выполнялось традиционным методом, аналогичные данные составляли 9 (33,3%) и 3 (11,1%), соответственно.

Другие данные, учитываемые при проведении сравнительного анализа, представлены в табл.2.

Примечание: в случае отсутствия эффекта реанимационных мероприятий, СЛР проводилась в течение 30 минут.

У 8 больных, которым была проведена успешная реанимация УКДР, при выписке из стационара значительный неврологический дефицит отсутствовал. При оценке неврологического статуса по неврологической шкале Е.И. Гусева и В.Н. Скворцовой (1991 г.), от 0 (смерть мозга) до 49 баллов (норма) их состояние оценивалось в $47,4 \pm 0,6$ баллов.

Таблица 2

Данные, учитываемые при проведении сравнительного анализа эффективности различных методов реанимации

Учет данных	Основная группа (25 пациентов)	Контрольная группа (27 пациентов)
Время от остановки кровообращения до начала СЛР во всей группе	1,20,1 мин.	1,30,1
Время от остановки кровообращения до начала СЛР у выживших пациентов	1,20,1	1,30,1
Продолжительность СЛР во всей группе	13,53 мин.	16,72,5 мин.
Продолжительность СЛР у выживших пациентов	5,41,3 мин.	6,91,5 мин.
Механизм остановки кровообращения	Фибрилляция у 9; асистолия у 7; не установлен у 9	Фибрилляция у 11; асистолия у 8; не установлен у 8
Проведено дефибрилляций	18 пациентам	19 пациентам
Внутрисердечное введение адреналина	15 пациентам	20 пациентам

В контрольной группе у 3 больных, выписанных из стационара после успешной реанимации традиционным методом, эта величина составляла $43,5 \pm 1,1$ баллов.

Таким образом, нами установлено, что при проведении СЛР по усовершенствованной методике новым устройством первичное восстановление сердечной деятельности происходило на 30,7% больше, а количество выписанных из стационара больных после успешной реанимации на 20,9% больше, чем при проведении реанимации по традиционной методике ($p < 0,05$). Это обусловлено тем, что во время реанимации с помощью УКДР применялись полученные нами экспериментально оптимальные величины компрессии и деком-

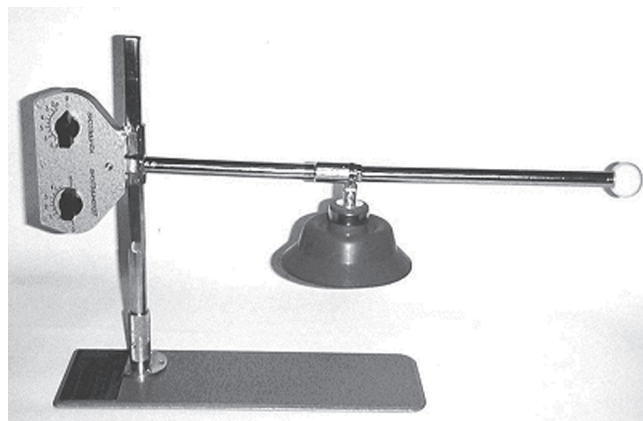


Рис. Устройство компрессионно-декомпрессионной реанимации.

рессии, а также частота ритма АКД, при которых обеспечивается максимальная объемная скорость принудительного кровотока и сердечного индекса. При этом, в отличие от традиционной реанимации, фаза декомпрессии обеспечивала больший венозный возврат и кровенаполнение всех внутригрудных структур, что способствовало выбросу в магистральные сосуды большего объема крови в фазу компрессии.

При оценке неврологического статуса больных, перенесших успешную компрессионно-декомпрессионную реанимацию, неврологический дефицит достоверно ниже, чем у пациентов, получавших традиционную реанимацию ($p < 0,05$).

Патологоанатомическое исследование 17 умерших из первой группы не выявило интравентикулярных

повреждений. Исследование 23 умерших во второй группе выявило у 21 из умерших интравентикулярные переломы ребер, из них в одном случае имелся разрыв правого легкого и в одном случае — повреждение миокарда.

Выводы

Реанимация, проведенная новым компрессионно-декомпрессионным устройством по усовершенствованной методике, показала улучшение результатов в отношении: а) количества оживленных больных; б) уменьшения неврологического дефицита у пациентов после успешной реанимации; г) отсутствия интравентикулярного травматизма грудной клетки и внутренних органов.

Литература

1. Зильбер А.П., Иванова А.А. Активная компрессия-декомпрессия (АКД) при сердечно-легочной реанимации // Вестник интенсивной терапии. Москва. 1995, №1, с. 3-7.
2. Jude J.R., Kouwenhoven W.B., Knickerbocker Y.Y. Cardiac arrest: report of application of external cardiac massage on 118 patients // JAMA, 1961, v. 178, p. 1063-1070.
3. Lars Wik, Dietmar Mauer, Colin Robertson. The first European prehospital active compression-decompression (ACD) cardiopulmonary resuscitation workshop: a report and a review of ACD-CRP // Resuscitation, 1995, v.30, p.191-202.
4. Baubin M., Rabl W., Schwirmer M. Critical aspects of active compression-decompression CPR // Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.- 1996.-Vol. 109, № 1.-P. 109 — 111.
5. Ornato J. P. Efficacy vs. Effectiveness: the case of active compression-decompression (ACD) CPR [editorial] // Resuscitation.- 1997.-Vol. 34, № 1.-P. 3 — 5.
6. Rabl W., Baubin M., Broinger G. Serious complications from active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation // Int. J. Legal Med.-1996.-Vol. 109, № 2. —P.84 — 89.
7. Rabl W., Baubin M., Haid C. Review of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation (ACD — CPR). Analysis of iatrogenic complications and their biomechanical explanation // Forensic sci. Int.- 1997.-Vol. 89, № 3. —P.175 — 183.

Abstract

The efficacy of compressive-decompressive resuscitation with new device and method in cardiac patients after circulatory arrest was investigated. Comparing to traditional resuscitation methods (Jude J.R., Kouwenhoven W.B., Knickerbocker Y.Y., 1961), efficacy of our original device and methodics was significantly higher. Moreover, it prevented intra-resuscitation traumas of chest osseal components and internal organs.

Keywords: Device for compressive-decompressive resuscitation.

Поступила 01/09-2003

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ У КУРЯЩИХ
И НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шальнова С.А., Вихирева. О.В.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Резюме

Исследование предпринято с целью оценки и сравнения влияния селективного и неселективного бета-адреноблокаторов (ББ) у курящих и некурящих пациентов с ИБС на показатели спирограммы. В исследование было набрано 15 некурящих пациентов (средний возраст — $62 \pm 8,6$ года) и 16 курящих (средний возраст — $57 \pm 8,1$ лет) с доказанной ИБС, страдающих стенокардией напряжения II-III ФК (все мужчины). Для распределения больных в группы, в зависимости от фактора курения, применялся метод СО-метрии. До и через 4 недели регулярного лечения каждым препаратом всем пациентам выполнялась спирография. Определялись следующие показатели спирограммы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), моментные объемные скорости (МОС) при выдохе — 25%, 50%, 75% от ЖЕЛ (средний показатель МОС — 25-75%).

При лечении подобранными эффективными дозами бисопролола (5-10 мг/сут) на фоне хорошей антиангинальной активности препарата не отмечено статистически значимого ухудшения показателей спирографии в обеих исследуемых группах. На фоне терапии подобранными дозами пропранолола (160-320 мг/сут) и отмечающейся более низкой антиангинальной эффективности, выявлено ухудшение показателей механики внешнего дыхания, характеризующих бронхиальную проходимость: ОФВ1 и ФЖЕЛ у некурящих и ОФВ1 — у курящих.

У некурящих больных ИБС, по сравнению с курящими пациентами, зарегистрировано большее снижение ФЖЕЛ при лечении ББ. Различие между группами по изменению показателя ФЖЕЛ на фоне терапии бисопрололом было статистически значимым ($p=0,04$).

Таким образом, неселективный ББ пропранолол вызывает ухудшение бронхиальной проходимости, независимо от фактора курения, с приблизительно одинаковым снижением показателей спирограммы и у некурящих больных, и у скомпрометированных по бронхиальным изменениям курящих пациентов. Селективный бисопролол не оказывает отрицательного влияния на параметры бронхиальной проходимости у курящих, вызывая их снижение у некурящих пациентов (статистически незначимое).

Ключевые слова: селективные и неселективные бета-адреноблокаторы, спирограмма, курение.

На сегодняшний день бета-адреноблокаторы (ББ) — одни из основных антиангинальных препаратов. По рекомендациям Американской Ассоциации Сердца от 1999 года β -адреноблокаторы являются основными препаратами для лечения ИБС. Даже при отсутствии предшествующего инфаркта миокарда, Комитет по выработке рекомендаций вышеупомянутой ассоциации поддерживает применение β -адреноблокаторов в качестве начальной терапии ИБС [1]. В зависимости от способности блокировать только β_1 или β_1 - и β_2 -адренорецепторы, ББ делятся на селективные и неселективные. Индекс кардиоселективности, характеризующий ее степень, неодинаков для разных препаратов и составляет для пропранолола 1,8:1, для метопролола это соотношение 1:20, для атенолола и бетаксолола — 1:35, для бисопролола — 1:75 [2]. Следует учитывать, что такая селективность относительна: в тка-

нях содержатся рецепторы обоих типов, но преобладает лишь один из видов. Поэтому, при применении больших доз кардиоселективных (β_1 -селективных) β -адреноблокаторов проявление селективности может снижаться или полностью исчезать [3].

Однако результаты ряда исследований [4, 5] свидетельствуют, что ББ используются неоправданно мало, что объясняется, прежде всего, опасением развития побочных реакций. Одним из противопоказаний к назначению ББ являются хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма, так как препараты могут спровоцировать бронхоспазм у таких больных [1, 3, 6]. Курение, как фактор риска, сближает такие патологические состояния, как ХОБЛ и ИБС. В 80-90% случаев ХОБЛ главным фактором риска является курение [7].

Таким образом, возникает дилемма: назначение ББ таким пациентам необходимо, но может быть

затруднено на фоне совместного неблагоприятного влияния курения и блокады β_2 -рецепторов на проходимость бронхиального дерева. В практической медицине этот вопрос чаще всего решается не в пользу ББ.

Целью настоящего исследования явилось сравнение влияния селективного ББ бисопролола и неселективного пропранолола на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) у курящих и некурящих больных с доказанной ИБС со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В исследование был включен 31 человек — все мужчины, страдающие стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, с доказанной ИБС, в возрасте от 46 до 76 лет. Средний возраст некурящих больных составил $62 \pm 8,6$ года, курящих — $57 \pm 8,1$ лет ($p=0,10$). По протоколу исследования для выявления статистических различий между курящими и некурящими больными ИБС решено было сформировать две группы с одинаковым количеством человек (по 15 пациентов в каждой). Больные распределялись в ту или другую группу, в зависимости от анамнеза курения и показателей СО-метрии (измерение концентрации угарного газа — СО в выдыхаемом воздухе): в группу курящих было набрано 16 человек, у которых продолжительность и интенсивность курения составляла 10 пачек/лет и более, а содержание СО превышало 6 р.р.т., что свидетельствует об отсутствии влияния активного курения у данного больного [8]. Один пациент в дальнейшем был исключен из исследования в связи с нарушением протокола. В группу некурящих пациентов были включены 15 некурящих или бросивших курить более одного года назад мужчин с показателями СО-метрии ≤ 6 р.р.т.

Исследование было выполнено с использованием рандомизированного двойного слепого перекрестного метода. Для лечения применялись селективный ББ бисопролол — конкор («Мерк КГаА», Германия для Никомед) и неселективный — пропранолол (анаприлин, ОАО «Акрихин», Россия) в подобранных суточных дозах: 5-10 мг/сут бисопролола или 160-320 мг/сут пропранолола. Эффективность каждого препарата оценивалась с помощью фармакодинамического исследования (ФДИ), которое заключалось в проведение проб с физической нагрузкой на тредмиле до приема препарата и через 2 часа после приема ББ (пик действия обоих препаратов) [3]. До и после четырех недель регулярной терапии всем больным на аппарате SP-100 «Schiller» проводилась спирография с оценкой основных параметров механики внешнего дыхания: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекса

Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), моментных объемных скоростей (МОС) при выдохе 25%, 50%, 75% от ЖЕЛ (рассчитывался средний показатель МОС — 25-75%).

Наибольшее значение при оценке данных и заключении отводилось скоростным показателям спирограммы: ФЖЕЛ, ОФВ1, индексу Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), характеризующим бронхиальную проводимость. Заключение о типе и выраженности вентиляционных нарушений основывалось на сопоставлении фактических величин с их должными значениями [9].

Оценка результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. При нормальном распределении количественных данных результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение), при отличном от нормального распределении количественных признаков и для качественных признаков — в виде Me (25-й/75-й процентиля) (Me — медиана). Различия расценивались, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

По основным антропометрическим, клиническим, возрастным показателям группы не отличались друг от друга. Однако в группе курящих хронический обструктивный бронхит встречался в 2 раза чаще, чем у некурящих ($p=0,16$), значения основных показателей бронхиальной проходимости были ниже, среди них отличия в значениях ФЖЕЛ были статистически значимы ($p=0,049$).

Статистически значимого изменения спирографических показателей после 4 недель лечения бисопрололом в подобранной суточной дозе у некурящих больных ИБС (5 человек получали бисопролол в дозе 5 мг/сут, а 10 — в дозе 10 мг/сут) обнаружено не было. После 4 недель регулярной терапии пропранололом, получаемым 9-ю больными в суточной дозе 160 мг/сут, а 6-ю пациентами — 320 мг/сут, отмечалось статистически значимое ухудшение показателей бронхиальной проходимости: ОФВ1 ($p=0,03$), ФЖЕЛ ($p=0,02$), индекса Тиффно ($p=0,03$), табл. 1.

Курящим пациентам для достижения антиангинального эффекта в 2 раза чаще требовалось назначение удвоенных доз ББ: бисопролол в дозе 10 мг/сут (10 человек) и пропранолол в дозе 320 мг/сут (10 человек). Анализ показателей спирограммы на фоне регулярного лечения бисопрололом в течение 4 недель в группе курящих не выявил отрицательного действия препарата на показатели бронхиальной проходимости. Это подтверждает высокую селективность бисопролола и его незначимое влияние на проходимость бронхов, как у некурящих, так и у курящих больных, скомпрометированных по нарушениям функции внешнего дыхания (ФВД). Лечение пропранололом у курящих пациентов так же, как и у некурящих, вызва-

Таблица 1

Влияние лечения бисопрололом и пропранололом на показатели ФВД в группе некурящих больных ИБС

Данные группы некурящих	Бисопролол			Пропранолол		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ЖЕЛ, % от должного	109 (84;117)	95 (83;103)	0,10	96 (91;105)	102 (93;115)	0,11
ОФВ1, % от должного	93 (73;103)	87 (77;96)	0,08	92 (77;104)	83 (68;94)	0,03*
ФЖЕЛ, % от должного	92 (74;104)	83 (72;88)	0,06	88 (71;100)	76 (70;89)	0,02*
ОФВ1/ЖЕЛ, % от должного	92 (80;94)	88 (82;97)	0,83	92 (74;97)	82 (66;89)	0,03*
МОС 25-75 % от должного	109 (66;131)	103 (70;150)	0,23	95 (85;108)	92 (77;123)	0,75

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблица 2

Влияние лечения бисопрололом и пропранололом на показатели ФВД в группе курящих больных ИБС

Данные группы курящих	Бисопролол			Пропранолол		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ЖЕЛ, % от должного	92 (79;104)	89 (81;96)	0,46	95 (89;103)	94 (84;100)	0,05
ОФВ1, % от должного	79 (71;88)	82 (73;100)	0,51	84 (80;93)	79 (76;88)	0,02*
ФЖЕЛ, % от должного	73 (65;80)	77 (72;92)	0,22	81(68;83)	79 (71;85)	0,07
ОФВ1/ЖЕЛ, % от должного	84 (76;94)	88 (78;97)	0,55	84 (78;88)	89 (77;91)	0,84
МОС 25-75% от должного	96 (70;119)	93 (63;131)	0,65	93 (73;108)	93 (72;114)	0,37

Примечание: * – $p < 0,05$

ло нарушение механики внешнего дыхания по обструктивному типу, способствуя статистически значимому снижению одного из основных показателей бронхиальной проходимости – объема форсированного выдоха за первую секунду ($p=0,02$), табл. 2.

При сравнении влияний препаратов в каждой группе обнаружено, что у курящих пропранолол приводил к статистически значимому снижению ОФВ1 по сравнению с влиянием на этот показатель бисопролола ($p=0,03$). По остальным показателям влияние двух ББ на показатели ФВД статистически значимо не различалось.

Отличие в эффектах препаратов между группами курящих и некурящих было обнаружено только в воздействии лечения бисопрололом на ФЖЕЛ ($p=0,04$): у некурящих бисопролол вызывал большее снижение ФЖЕЛ (в среднем, на 4%), а у курильщиков – незначительный прирост данного показателя (рис.).

Четверо курящих жаловались на возникновение или усиление имевшейся одышки и при лечении бисопрололом, и при терапии пропранололом. Среди некурящих пациентов только у одного человека при лечении пропранололом появилась одышка.

Обсуждение

По данным проведенного исследования выявлено, что курящим больным со стабильной стенокардией напряжения для достижения выраженного антиангинального эффекта в 2 раза чаще требуется назначение больших доз ББ: 10 мг/сут бисопролола или 320 мг/сут пропранолола. Следует учитывать, что негативное действие ББ на бронхиальную проходимость связано с наличием кардиоселективности и степенью ее выраженности у препарата, а, следовательно, с воздействием на бета2-адренорецепторы бронхов. Индекс кардиоселективности для пропранолола составляет 1,8:1, а для бисопролола – 1:75 [2]. При увеличении дозы препаратов степень их селективности сни-

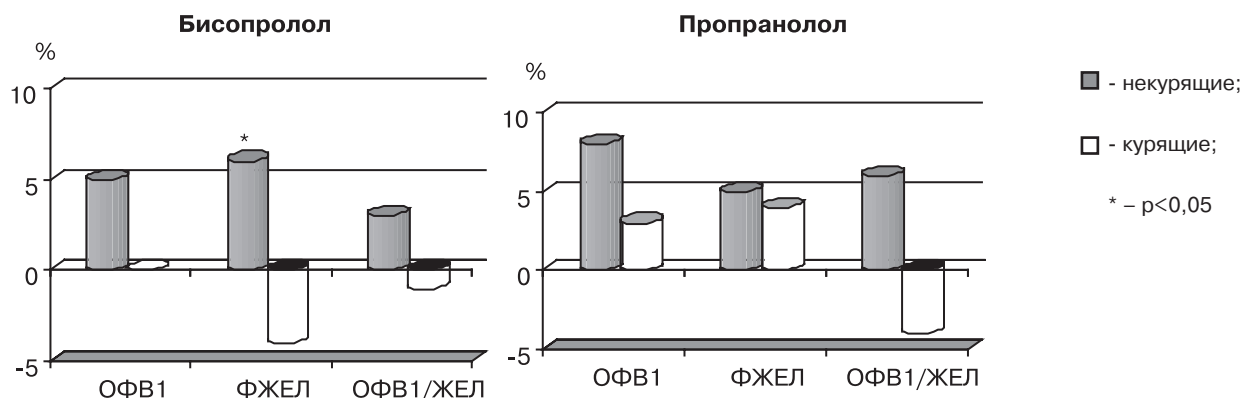


Рис 1. Сравнение групп курящих и некурящих пациентов по влиянию ББ на показатели бронхиальной проходимости.

жается [3]. Пропранолол — неселективный бета-адреноблокатор, бисопролол — высокоселективный. Это подтверждается данными нашего исследования, которые доказывают высокую селективность бисопролола в дозах 5–10 мг/сут. В связи с этим, препарат хорошо переносился пациентами обеих исследуемых групп, не вызывал статистически значимого ухудшения показателей спирогаммы.

При сравнении действия бисопролола и пропранолола у курящих пациентов с ИБС выявлено статистически значимое различие по изменению одного из основных показателей бронхиальной проходимости, — ОФВ₁: неселективный пропранолол вызывал ухудшение бронхиальной проходимости по сравнению с бисопрололом. Следует подчеркнуть, что у некурящих больных оба ББ вызывали снижение показателей бронхиальной проходимости, которое было статистически значимым лишь на фоне лечения пропранололом. У курящих, изначально имевших более низкие показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ и индекса Тиффно, прием бисопролола не оказывал негативного влияния на проходимость бронхов, а лечение пропранололом приводило к значимому снижению ОФВ₁, что подчеркивает необходимость применения селективного ББ при лечении курящих больных ИБС. Это согласуется с данными других исследований, установивших безопасность применения селективного ББ бисопролола у больных с ХОБЛ [10, 11].

Кроме того, у курящих значительно чаще, чем у некурящих пациентов, при приеме ББ (и селективного, и неселективного) развивалась одышка. По-видимому, это связано с тем, что курящие в большем числе случаев скомпрометированы по различным нару-

шениям механики внешнего дыхания. По представленным данным, хронический бронхит у последних встречается приблизительно в два раза чаще, чем у некурящих, а параметры спирогаммы, характеризующие бронхиальную проходимость, имеют более низкие значения (ФЖЕЛ отличается статистически значимо), чем у некурящих пациентов. Следовательно, курящим больным особенно показаны селективные ББ.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что применение высокоселективного ББ бисопролола имеет ряд преимуществ перед использованием пропранолола, особенно у курящих больных с хронически протекающей ИБС. Бисопролол в применяемых дозах (5–10 мг/сут) обладает высокой кардиоселективностью, не вызывает значимых нарушений механики внешнего дыхания и хорошо переносится, независимо от фактора курения. Неселективный пропранолол вызывает ухудшение показателей бронхиальной проходимости, что является нежелательным, особенно у курящих больных, скомпрометированных по ХОБЛ. Так как статистически значимого отличия между группами не выявлено, то всем больным с хронической ИБС рекомендовано применение селективных ББ, а курящим больным — только высокоселективных препаратов.

При назначении ББ курящим следует учитывать, что таким пациентам в 2 раза чаще требуется назначение более высоких доз препаратов под тщательным врачебным контролем за течением имеющихся ХОБЛ, появлением симптомов бронхоспазма, состоянием ФВД.

Литература

1. ACC/AHA/ACP — ACIM.Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines// J.Amer.Coll.Cardiol. 1999; 33: 2092–198
2. Wellstein A., Palm D., Belz G.G. et al. Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype-selective beta-adrenoreceptor assay// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8, Suppl.11:S41–S45
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — 2-е изд., перераб. и доп./ М., Изд-во “БИНОМ” — СПб.: Невский диалект, 2002: 134–159.
4. Terol I., Plaza L., Rodrigo F. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 16, Suppl.5: S208–S212
5. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice//J. Amer. Coll. Cardiol. 1995; 25: 1327–32
6. Gottlieb S.S., McCarter R.G., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction// N. Engl. J. Med. 1998; 339: 489–97
7. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа МЗ РФ. Всероссийское научное общество пульмонологов. М. 1999: 3–15
8. Middleton E.T., Morice A.H. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit//Chest. 2000; 11793: 758–63
9. Клиническая интерпретация данных исследования функции внешнего дыхания. Методические рекомендации (под ред. акад.РАМН, проф.Чучалина А.Г.) М. 1999: 3–47.
10. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effect of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstruction lung disease and angina pectoris// Eur. J. Clin. Pharmacol. 1986; 31: 143–147
11. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И. и др. Применение селективного β-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом//Кардиология; 2000; 9: 42–44

Поступила 12/01-2004

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МОЭКСИПРИЛА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЕМКОСТНО-РЕЗИСТИВНОЙ МОДЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Суворова С. С.², Евсиков Е. М.¹, Бороненков Г. М.², Баукина И. А.²

Российский государственный медицинский университет¹; городская клиническая больница № 15²

Оценка эффективности воздействия различных методик на состояние кровеносной системы — одна из важнейших клинических задач современной кардиологии. Выбор оптимальной терапии значительно облегчается при выявлении индивидуальных особенностей течения патологического процесса у определенного больного. Не менее важным является объективизация сдвигов, возникающих в организме при применении различных схем медикаментозной терапии и комплексов немедикаментозного лечения.

Упруго-вязкие свойства миокарда и сосудов играют значительную физиологическую роль в гемодинамике. Обеспечение адекватного кровотока при различных изменениях гомеостаза в значительной мере зависит от способности камеры левого желудочка и стенки крупных артерий к растяжению, адекватному текущему изменению ударного объема [3, 5, 6]. Взаимовлияние механических свойств миокарда и стенок крупных артерий и входного сопротивления артериального русла (с учетом тонуса его дистального отдела) является физиологической основой емкостно-резистивной модели кровообращения, предложенной нами ранее [1, 2]. Математическое обеспечение модели позволяет оценить депонирующие (емкостные) свойства комплекса «левый желудочек-артериальное русло», по величинам податливости стенки левого желудочка, крупных артерий и «емкостного коэффициента» и резистивные — по величинам характеристического импеданса и периферического сопротивления дистального отдела артериальной системы. Комплекс полученных характеристик, определяющий индивидуальный тип гемодинамики, позволяет объективно оценить степень влияния проводимой медикаментозной и/или немедикаментозной терапии на состояние артериального кровообращения конкретного пациента [7-10]. Эти показатели являются также чувствительными и к изменению гормонального фона [4]. Данное исследование посвящено гемодинамическому эффекту моэксиприла (моэкса) — препарата, специально разработанного для лечения артериальной гипертонии в постменопаузе.

Материал и методы

Обследовано 27 женщин в возрасте $58,6 \pm 7,1$ лет с артериальной гипертонией средней тяжести (систолическое АД — 160-179, диастолическое — 95-104 мм рт. ст.) или тяжелой (180-199/105-114 мм рт. ст.)

(в период естественной ($n=22$) или постхирургической ($n=6$) менопаузы), длительность которой составляла $8,0 \pm 5,9$ лет. Всем пациенткам регистрировалась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, проводилась ЭхоКГ и доплерэхокардиография на аппарате «Hewlett-Packard 1000» (измерялись толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, размеры полостей сердца и аорты, длительность фазы изгнания). Синхронно проводилось трехкратное измерение артериального давления методом Н. С. Короткова, в положении лежа. При биохимическом исследовании крови определялись общий холестерин, триглицериды, липидный профиль, микроэлементы, глюкоза, фибриноген, мочевины, креатинин.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью амбулаторного монитора «Shiller BP-102» (Швейцария). Измерение начиналось в 12.00-13.00. В дневное время измерения проводились каждые 15 минут, ночью — каждые полчаса. Оценивались средние дневные и ночные значения систолического и диастолического давления, дневные и ночные индексы времени, суточный индекс систолического и диастолического АД, вариабельность САД и ДАД днём и ночью. Эффективность терапии оценивали через 3 и 26 недель (в случае неэффективности лечения при первом визите — дополнительно через 8 недель) по нескольким параметрам: динамике АД, наличию или отсутствию жалоб, дневнику пациентки, динамике показателей ЭхоКГ, СМАД, а также по состоянию гемодинамики в артериальном отрезке сосудистого русла, описываемого параметрами емкостно-резистивной модели [2]. Лечение считалось эффективным, если диастолическое АД было меньше 90 мм рт. ст.; удовлетворительным, если значение диастолического АД составляло больше 90 мм рт. ст., но снизилось от исходного, более чем на 10 %; все остальные случаи расценивались как отсутствие эффекта.

В качестве контрольной группы обследовано 10 женщин сопоставимого возраста ($56,6 \pm 8,96$ лет) в постменопаузе, получавших длительное (не менее 6 мес.) лечение каптоприлом в адекватной дозе (25/50 мг 3 раза в сутки).

Схема назначения препарата и контроль эффективности. Первоначальная доза, однократно назначаемая в утренние часы, составила 7,5 мг моэксип-

Таблица 1

Состояние артериального русла до и после лечения мозексиприлом ($M \pm m$)

Момент исследования	P s, мм рт. ст.	P d, мм рт. ст.	Cv, мл/мм рт. ст.	Ca, мл/мм рт. ст.	Ca/Cv	Z, дин·с·см ⁻⁵	R, дин·с·см ⁻⁵
До лечения	177,0	97,2	0,43	0,69	1,61	204,2	1766
	3,45	1,34	0,01	0,03	0,05	9,31	66,5
Мозкс, 3 недели лечения (p<0,05)	154,8	89,1	0,49*	0,84	1,69	171,5	1640 (н/д)
	3,86	1,39	0,02	0,05	0,05	22,2	60,8
Мозкс, 26 недель лечения (p<0,001)	141,8	86,2	0,53	0,96	1,80	142,7	1565**
	1,87	1,87	0,01	0,04	0,03	4,92	52

Примечание: *p<0,01; **p<0,05

рила в сутки. Во избежание ортостатического коллапса первая доза составляла половину начальной, и АД контролировалось через 30 мин после первого приёма лекарства. Контроль эффективности лечения проводился через 3, 8 и 26 недель применения. При отсутствии гипотензивного эффекта или его недостаточности в течение трех недель с начала терапии, доза препарата увеличивалась до 15 мг в сутки. Продолжительность лечения составляла не менее 6 месяцев.

Расчет величин параметров емкостно-резистивной модели и статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft Excel 97.

Результаты и обсуждение

Исходный уровень АД, в среднем, составил $177,6 \pm 4,4 / 103,6 \pm 2,5$ мм рт.ст. Через 3 недели лечения хороший гипотензивный эффект был зарегистрирован у 13 (46,4 %), удовлетворительный — у 7 (25 %) пациенток, в целом достаточный гипотензивный эффект был у 20 (71,4 %) пациенток. У 6 (21,4 %) пациенток лечение было неэффективным: у 4 диастолическое АД снизилось на 5-9 мм рт. ст. и у 2 — менее, чем на 5 мм рт. ст. У пациенток со снижением диастолического АД менее 10 мм рт. ст. доза препарата была увеличена до 15 мг в сутки при однократном приёме. У двух пациенток из-за возникновения побочных эффектов в виде сухого кашля препарат был отменён.

Через 26 недель гипотензивный эффект был признан достаточным у 24 (85,7 %) пациенток, хорошим — у 17, удовлетворительным — у 7.

Динамика результатов суточного мониторирования АД. Большинство показателей СМАД в группе достоверно изменилось при сравнении с исходными данными. Систолическое АД за сутки снизилось, в среднем, на $11,9 \pm 1,5$ мм рт.ст. (p<0,05). Ночное систолическое АД снизилось на 1,1 мм рт. ст. (недостоверно) больше, чем дневное систолическое АД. Диастолическое АД за сутки снизилось на $6,0 \pm 0,5$ мм рт. ст. (p<0,05). Ночное ДАД снизилось, в среднем, на $7,8 \pm 0,7$ мм рт.ст. (p<0,01), что оказалось на 3,4 мм рт.ст. больше изменения дневного

ДАД ($4,4 \pm 0,3$ мм рт. ст.). Почти в 2 раза (на 23,2 %) снизился индекс времени систолического АД днем (p<0,001), почти в 2,5 раза (на 27,7 %) снизился этот же показатель в ночное время. Также значительно снизился индекс времени диастолического АД как днем (более чем в 2 раза или на 27,1 %), так и ночью (в 1,75 раза или на 19,9 %). Значительно меньше подверглись изменению вариабельность систолического АД и вариабельность систолического АД. Вариабельность систолического АД днем и вариабельность диастолического АД ночью практически не изменились. Значительно увеличились средние значения суточных индексов САД и ДАД, а также значительно возросло количество пациенток с благоприятными типами суточного профиля АД.

Изменения гемодинамики в артериальном русле. Терапия мозексиприлом оказывает значительный гемодинамический эффект на состояние гемодинамики как в сосудах аортальной компрессионной камеры (АКК), так и в отделе артериального русла, вызывая значимые изменения параметров резистивной модели кровообращения (табл. 1). Уже после трех недель применения препарата податливость стенки левого желудочка (Cv) увеличилась до $0,49 \pm 0,02$ мл/мм рт. ст. (исходно — $0,43 \pm 0,01$ мл/мм рт. ст.), что составило 14,9 % от исходного уровня (p<0,01); артериальная податливость (Ca) возросла с $0,69 \pm 0,03$ до $0,84 \pm 0,05$ мл/мм рт. ст. (+17,9 %, p<0,05).

Снижение «емкостного коэффициента» (Ca/Cv), характеризующего степень соответствия растяжимости стенок АКК податливости камеры левого желудочка, при обследовании испытуемых до лечения указывало на явный дисбаланс в пользу избыточного увеличения жесткости артериальной стенки. Величина «емкостного коэффициента» при первичном обследовании составляла $1,61 \pm 0,05$ при средней величине этого показателя в норме $1,99 \pm 0,06$ [2]. Терапия мозексом в значительной мере устраняла указанные нарушения: увеличение «емкостного коэффициента» составило 4,5 и 4,7 % после трех и 26 недель терапии, соответственно (p<0,01).

Снижение резистивных показателей после трех недель терапии также свидетельствует об оптимизации

Таблица 2

Сравнительная динамика емкостных и резистивных параметров кровообращения при лечении мозексом и капотеном (%)

Препарат	ΔC_v	ΔC_a	$\Delta C_a/C_v$	ΔZ	ΔR
Мозекс, 3 недели лечения	14,9	17,9	4,52	-29,3	-10,8
	2,78	4,52	3,03	9,26	3,94
Мозекс, 26 недель лечения	15,1	18,1	4,7	-32,7	-10,5
	2,8	4,5	3,0	8,7	3,9
Капотен, 24-26 недель лечения	6,82	15,2	8,9	-24,0	-5,05
	5,9	6,14	3,7	9,78	9,16

ции гемодинамики: уменьшение общего сопротивления артериальной системы по величине характеристического импеданса (Z) -29,3 % (с $204,2 \pm 9,31$ до $171,5 \pm 22,2$ дин·с·см⁻⁵), снижение сопротивления периферического русла (R) — -10,8% (с $1766 \pm 66,5$ до $1640 \pm 60,8$ дин·с·см⁻⁵).

После 26-й недели лечения описанные тенденции сохранились: отмечено дальнейшее увеличение емкостных (C_a и C_v) и снижение резистивных показателей (Z , R) (табл. 2).

Формирование сбалансированного типа кровообращения, также являющееся свидетельством положительного эффекта терапии, на четвертой неделе лечения наблюдалось у 47 % обследованных (до лечения сбалансированный тип был выявлен только в 11 % случаев). При длительной терапии мозексом этот тип гемодинамики сформировался у 67 % женщин (табл. 3).

При сравнении гемодинамического эффекта мозексиприла с АПФ первого поколения (капотен) можно заметить, что интенсивность гемодинамического влияния мозекса является более значительной во всех отделах артериального русла. Наиболее интересным является тот факт, что мозексиприл в значительной мере влияет на растяжимость стенки камеры левого желудочка, что не является характерным для группы ингибиторов АПФ. Обычно при лечении препаратами этой группы указанный эффект небольшой или умеренный; нормализация гемодинамики происходит, преимущественно, за счет снижения резистивных показателей (Z и R), что отражает специфику их механизма действия. Тем не менее, при длительном лечении капотеном показатель C_v увеличился всего на 6,82 %, в то время как при применении мозекса — почти в 2 раза больше (14,9 %).

По влиянию на состояние стенки крупных артерий преимущество мозекса не было столь значительным: 18,1 и 15,1 %, соответственно (табл. 2).

Нормализация сосудистого тонуса при применении адекватных доз мозексиприла также является более значительной, по сравнению с иАПФ первого поколения. Это подтверждается снижением характеристического импеданса и периферического сопротивления: при длительном лечении отмечает-

Таблица 3
Типы гемодинамики до и после лечения мозексиприлом (в % от общего числа)

Тип гемодинамики	До лечения	После лечения	
		3 недели	26 недель
Резистивный	89	53	33
Сбалансированный	11	47	67

ся снижение Z более чем на треть (-32,7 %; для сравнения: при применении капотена — (-24,0 %); по степени влияния на дистальный отрезок артериального русла мозекс превосходит капотен практически вдвое (-10,8 и -5,05 %, соответственно, табл. 2).

Таким образом, при терапии мозексом оптимизация кровотока в артериальном звене сосудистого русла происходит не только за счет постнагрузки (прежде всего, периферического сопротивления), но и за счет более интенсивного (по сравнению с иАПФ первого поколения) вовлечения пассивного растяжения стенки камеры левого желудочка и артерий аортальной компрессионной камеры в пропульсивную деятельность «левого сердца», что отражается выраженным ростом депонирующих показателей емкостно-резистивной модели кровообращения.

Выводы

Терапия мозексиприлом оказывает эффект на состояние гемодинамики как в артериях АКК, так и в дистальном отделе артериального русла, что подтверждается достоверной динамикой параметров емкостно-резистивной модели кровообращения.

Выраженное влияние мозекса на эластические свойства камеры левого желудочка является фармакологической особенностью препарата, так как в целом такое действие нехарактерно для ингибиторов АПФ.

По сравнению с препаратами первого поколения гемодинамический эффект мозексиприла на все отделы артериального русла значительно выше.

Формирование сбалансированного типа кровообращения, являющееся критерием оптимизации гемодинамики, при применении мозекса наблюдалось в большинстве случаев (67 %).

Литература

1. Епифанов В. А., Суворова С. С. Емкостные и резистивные параметры сердечно-сосудистой системы спортсменов и их динамика при регулярной тренировке//Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2001; № 1, с. 12-15.
2. Суворова С. С., Задионченко В. С. Новый подход к оценке состояния гемодинамики в артериальном отрезке сосудистого русла//Рос. кард. ж., 2001; № 5, с. 98-99.
3. Frank O. Die Grundformen des Arteriellen Pulses. Z. f. Biol., 1899; s. 483-526..
4. Hayward C., Kelly R., Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function// Cardiovasc. Res., 2000; 46(1): 28-49.
5. Hunter W. C., Janicki J. S., Weber K. T., et al. Systolic mechanical properties of the left ventricle. Effects of volume and contractile state// Circ. Res. 1983, Mar; 52(3): 319-327.
6. Ikeda M., Morita C., Mizuno M., et al. PDGF-BB decreases systolic blood pressure through an increase in macrovascular compliance in rats// Am. J. Physiol., 1997; 273(4): H1719-H1726.
7. Maiorana A., O'Driscoll G., Dembo L., et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure// Am. J. Physiol., 2000; 279(4): H1999-H2005.
8. Manolis A., Beldekos D., Handanis S., et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on regression and arrhythmogenic property//Am. J. Hypertens., 2000; 11(6 Pt 1): 640-648.
9. Mottram P., Shige H., Nestel P. Vitamin E improves arterial compliance in middle-aged men and women//Atherosclerosis, 1999; 145(2): 399-404.
10. Mounier-Vehier C., Bernaud C., Carri A, et al. Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release// Am. J. Hypertens., 1998; 11(4 Pt 1): 478-486.

*Поступила 25/12-2003***M E D I . R U****ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Ведущий русскоязычный Web-сайт о лекарствах для профессионалов здравоохранения.
Постоянно обновляемый массив полнотекстовой профессиональной информации, снабженный развитой навигацией и контекстным поиском.

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

Адрес в Интернет — **http://medi.ru**

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

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

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИЛТИАЗЕМА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Подзолков В.И., Бартиева Д.М., Маколкин В.И.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета

Многие десятилетия заболевания сердечно-сосудистой системы доминируют в структуре заболеваемости и смертности. Ведущее место среди болезней системы кровообращения занимает гипертоническая болезнь (ГБ) [1, 2]. Доказано, что адекватные терапевтические мероприятия способны улучшить течение заболевания и прогноз пациентов. До 1950 года средний возраст умерших больных ГБ составлял 52 года. Ситуация начала кардинально изменяться со второй половины XX века, когда интернистам стали доступны первые препараты, снижающие артериальное давление (АД) [2].

В конце 60-х годов получает известность новая группа лекарственных препаратов, названных антагонистами кальция (АК), согласно механизму их действия. АК стали применять в клинике как антиангинальные средства, несколько позже они заняли место в ряду антиаритмических препаратов. В 1969 году был синтезирован нифедипин, а в 1971 году появился дилтиазем. С того же времени АК стали применяться в качестве антигипертензивных препаратов. В 90-е годы АК претерпели, по ряду причин, и «взлет», и «падение», однако к 1999 г. они вновь заняли место в качестве препаратов начального выбора для лечения АГ [4]. Своих позиций АК не утратили и к началу XXI века, занимая прочное положение среди антигипертензивных препаратов [5-7]. Препараты этой группы характеризуются высокой гипотензивной эффективностью, хорошей переносимостью и возможностью использования в качестве монотерапии и в комбинациях с препаратами других классов. Помимо того, в ряде многоцентровых рандомизированных исследований (в том числе, HOT, Stop-Hypertension-2, INSIGHT, VHAS, NORDIL) показано, что АК уменьшают не только частоту сердечно-сосудистых осложнений, но также и смертность больных ГБ [3, 8].

Значительно меньшее внимание до последнего времени уделялось изучению влияния АК на состояние микроциркуляторного русла, или микроциркуляции. Между тем, микрососуды претерпевают значительные изменения в процессе эволюции ГБ и, вероятно, являются «органом-мишенью» артериальной гипертензии (АГ). Более того, по мнению многих исследователей, микроциркуляторные изменения играют одну из основных ролей в формировании и прогрессировании органических изменений при ГБ (гипертрофии миокарда левого желудочка, поражении почек, церебральных осложнениях) [9-11]. Можно предположить, что благоприятное

воздействие антигипертензивных препаратов на структурно-функциональное состояние микроциркуляции является одним из ключевых моментов, лежащих в основе их органопротективных свойств, а также объясняющих позитивное влияние на прогноз больных ГБ.

Не следует забывать и о том, что у больных ГБ имеет место выраженная гетерогенность типов и параметров центральной и периферической гемодинамики, во многом связанная с естественным развитием заболевания [12]. Возможно, учет этой гетерогенности, оценка особенностей центрального и регионарного кровообращения у конкретного пациента может оказать помощь в дифференцированном назначении лекарственных средств с целью увеличения эффективности терапии.

Целью исследования явилась комплексная оценка антигипертензивной эффективности новой пролонгированной формы АК - дилтиазема резината - у больных ГБ, изучение влияния препарата на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции.

Материал и методы

Обследовано 30 больных ГБ I-II стадии (средний возраст — $48,9 \pm 11,4$ лет) мягкой (САД 140-159 и/или ДАД 90-99 мм рт. ст.) или умеренной (САД 160-179 и/или ДАД 100-109 мм рт. ст.) формами. Критериями исключения являлись ГБ III стадии, тяжелая АГ (САД ≥ 180 и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.), клапанные пороки сердца, брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин), недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по NYHA. Поскольку протокол исследования включал исследование микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), из исследования также исключали пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий, экстрасистолией высоких градаций и мерцательной аритмией, изменениями формулы крови (лейкопения, лейкоцитоз, анемия, эритроцитоз), лихорадкой, болезнью и синдромом Паркинсона, поражениями кожи, сосудов или нервов в месте наложения датчика.

По итогам тщательного общеклинического и лабораторно-инструментального обследования принимали решение о возможности включения больного в исследование. После этого на 7-10 день отменяли всю антигипертензивную терапию. АД контролировали ситуационно приемом клонидина сублингвально. По истечении «отмывочного» периода проводили суточное мониторирование АД (СМАД), на следующий день — исследование центральной гемодинамики и

микроциркуляции с последующим назначением дилтиазема пролонгированного действия (Алтиазем® PP, Berlin-Chemie / Menarini Group, Германия / Италия) в начальной дозе 180 мг 1 раз в день. При недостаточной эффективности терапии в течение 4 недель дозу препарата увеличивали до достижения 360 мг 1 раз в день. В последующий период наблюдения доза препарата оставалась фиксированной. Дополнительную антигипертензивную терапию не проводили. По истечении 12 недель вновь проводили СМАД, исследование центральной и периферической гемодинамики.

СМАД выполняли с помощью монитора АВРМ-02 (Meditech, Венгрия). Измерения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялись каждые 20 минут в дневной период (6:00-22:00) и каждые 30 минут — ночью (22:00-6:00). По данным СМАД анализировали средние показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС в периоды бодрствования, покоя и за сутки в целом, вариабельность АД (стандартное отклонение САД и ДАД), степень ночного снижения АД (процент снижения АД ночью), гипертоническую нагрузку (доля измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем числе регистраций). За верхние границы нормы считали среднесуточное АД 130/80 мм рт. ст., 140/90 мм рт. ст. — в период бодрствования и 120/70 мм рт. ст. — в период покоя. При статистическом анализе учитывали только те протоколы исследований, которые соответствовали критериям успешно проведенного мониторингирования (Space Labs, США):

Центральную гемодинамику исследовали эхокардиографическим методом с помощью аппарата Acuson (Sequoia, США). По результатам исследования рассчитывали среднегемодинамическое АД (срАД), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Периферическую гемодинамику оценивали методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). ЛДФ-грамму записывали в положении пациента лежа на спине. Датчик помещали на заднюю поверхность левого предплечья в точку на 3-4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей по срединной линии [13]. В ходе компьютерной обработки ЛДФ-граммы вычисляли средний показатель микроциркуляции (ПМ), производили анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС). Исследование дополняли рядом функциональных проб: дыхательной (ДП), постуральной (ПП) и окклюзионной (ОП). Во время ДП регистрировали степень снижения ПМ на высоте вдоха в течение 20 секунд. При проведении ПП оценивали степень снижения ПМ во время опускания руки ниже уровня тела на 1 минуту. В процессе ОП регистрировали исходное значение

ПМ, минимальное значение ПМ во время 3-минутного сдавления плеча с силой не менее 250 мм рт. ст. (Mmin), максимальное значение ПМ после снятия окклюзии (Mmax). На основании этих параметров рассчитывали резерв капиллярного кровотока (РКК). По результатам ЛДФ определяли тип микроциркуляции: гиперемический, нормоциркуляторный, спастический и застойно-стазический. Основными критериями считали соотношение ПМ в покое и РКК в ОП [9].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS-10.0. Данные представлены в виде средних величин $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность различий оценивали t-тестом Стьюдента. Различия, касающиеся распространенности, оценивали методом χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Субъективное самочувствие пациентов

На фоне проводимого лечения отмечено значительное улучшение в субъективном состоянии пациентов. Уменьшилась частота головных болей (с 76,7 до 33,3%) и головокружений (с 60 до 20%). Многие пациенты сообщили об улучшении работоспособности, улучшился сон. Кардиалгии, беспокоившие 46,7% больных, к концу 12-й недели сохранялись у 16,7%, ощущение учащенного сердцебиения и перебоев в работе сердца — у 13,3%. Доля больных, не предъявлявших никаких жалоб, увеличилась с 13,2 до 56,7%. Обращает внимание уменьшение частоты встречаемости отекающего синдрома (с 40 до 20%). Механизм подобного эффекта может быть опосредован вазодилатацией почечных сосудов и последовательным увеличением клубочковой фильтрации, а также прямым воздействием на уровне канальцев.

Динамика показателей СМАД

По данным СМАД, на фоне приема дилтиазема среднесуточное, среднедневное и средненочное САД/ДАД достоверно снизилось на 9,5/12,2%, 11,7/10,7% и 10,2/13,1%, соответственно. Важным показателем при анализе результатов СМАД является доля измерений, превышающих нормальные показатели (ДИПН), так называемая «гипертоническая нагрузка». ДИПН не только является важнейшим прогностическим фактором, но также может служить критерием эффективности антигипертензивной терапии. На фоне приема дилтиазема ДИПН САД уменьшилась и достигла уровня $25,6 \pm 9,3\%$ за сутки, $24,8 \pm 11,1\%$ — за день, $13,2 \pm 8,5\%$ — за ночь; для ДАД, соответственно, — $23,4 \pm 8,1\%$, $22,3 \pm 9,1\%$ и $11,4 \pm 7,8\%$.

Большой интерес представляет изучение циркадного ритма АД и его изменения на фоне лечения. Доказано, что недостаточное ночное снижение АД взаимосвязано с поражением органов-мишеней, повы-

шенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Исходно у обследованных пациентов преобладал нормальный циркадный ритм АД — «dipper» (63,3%). Среднее значение СНС САД составляло 11,2%, СНС ДАД — 13,0%. На фоне проводимого лечения число «dipper's» возросло до 83,4%. СНС САД достоверно не изменилась, тогда как СНС ДАД возросла, достигнув 15,3%. Мы не отметили чрезмерного снижения АД в период сна. Таким образом, можно говорить о позитивном влиянии исследуемого препарата на суточный ритм АД при однократном утреннем приеме.

Следует обратить внимание еще на один показатель, характеризующий колебания АД в течение суток, — вариабельность АД. Доказано негативное прогностическое значение как повышенной, так и сниженной вариабельности АД. У обследованных больных исходно повышенная вариабельность АД в результате приема дилтиазема за все периоды, мониторингирования достоверно снизилась и достигла уровня $14,7 \pm 4,5 / 11,7 \pm 4,0$, $15,0 \pm 4,3 / 11,6 \pm 3,6$ и $13,8 \pm 4,6 / 8,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. за сутки, дневной и ночной периоды, соответственно.

На фоне приема дилтиазема отмечено достоверное уменьшение среднесуточной ЧСС на 7,1%. При этом наибольшие изменения претерпела ЧСС в дневной период, т.е. во время максимальной физической и умственной активности (-9,3%). ЧСС в ночной период изменилась недостоверно (-1,3%).

Динамика показателей центральной гемодинамики

На фоне лечения дилтиаземом отмечено достоверное снижение сРАД. Уменьшилась ЧСС (на 7,1%), что объясняется брадикардическим действием препарата. На 15,7% снизилось ОПСС в результате вазодилатирующего эффекта дилтиазема. УИ увеличился на 10%, вероятно, за счет уменьшения постнагрузки при практически не изменившемся СИ.

Динамика показателей микроциркуляции

У обследованных пациентов наиболее часто встречался спастический тип микроциркуляции (43,3%). Несколько реже мы выявляли нормоциркуляторный (20%), гиперемический (16,7%) и застойный (20%) типы. Через 12 недель лечения дилтиаземом отмечена отчетливая положительная динамика. До 56,7% увеличилось число больных с нормоциркуляторным типом микроциркуляции. При этом уменьшилось число пациентов со спастическим, гиперемическим и застойным типами до 13,3, 13,3 и 16,7%, соответственно.

Показатель микроциркуляции (ПМ) характеризует скорость и объем периферического кровотока. Чем выше ПМ, тем больше приток крови к периферическим тканям. Исходное значение ПМ у обследованных пациентов не достигало нижней границы нормы, свидетельствуя об уменьшении интенсивности периферического кровотока. На фоне 12-недельного при-

ема дилтиазема ПМ достоверно возрос на 4,2% и достиг нормы. Это, прежде всего, может быть объяснено вазодилатирующим действием препарата. Важно отметить, что ПМ не превысил верхней границы нормы, то есть достигнутый вазодилатирующий эффект является адекватным.

Амплитуда медленных колебаний (АМК) отражает ритмическую активность собственных компонентов микроциркуляторного русла (эндотелия, прекапиллярных сфинктеров). Исходно АМК была несколько повышенной. Прием дилтиазема привел к уменьшению этого показателя на 15,8% и его нормализации. Можно предположить, что дилтиазем улучшает работу различных компонентов микроциркуляторного русла, в том числе, благоприятно влияет на эндотелиальную дисфункцию.

Амплитуда пульсовых колебаний (АПК) напрямую связана с состоянием артериолярного звена микроциркуляции. На фоне проводимой терапии дилтиаземом исходно сниженная АПК увеличилась на 32,3%, что свидетельствует об улучшении проведения пульсовых волн на периферические микрососуды.

Окклюзионная проба позволяет оценить уровень биологического нуля (т.е. уровень кровообращения в периферических тканях в отсутствие артериального притока), а также резервные возможности микроциркуляторного русла увеличивать интенсивность периферического кровотока после снятия окклюзии. На фоне проведенного лечения произошло недостоверное уменьшение исходно повышенного уровня биологического нуля. Резерв капиллярного кровотока (РКК), представляющий собой отношение максимального значения ПМ во время реактивной постокклюзионной гиперемии к исходному значению ПМ (до окклюзии), снизился до нормального уровня. Полученные результаты могут свидетельствовать о разрешении исходного спазма приносящих сосудов, а также об уменьшении выраженности реактивной постокклюзионной гиперемии.

Проба с задержкой дыхания, или дыхательная проба (ДП), позволяет судить о состоянии приносящего звена микроциркуляции и, косвенно, об уровне активности симпатической нервной системы. Исходно степень снижения ПМ в ДП выходила за рамки нормы, что может говорить о наличии исходного спазма приносящих сосудов, либо о явлениях стаза в венозном колене микроциркуляторного русла. На фоне лечения дилтиаземом данный показатель несколько снизился. Возможным тому объяснением может быть улучшение состояния приносящих микрососудов (разрешение спазма), а также некоторое подавление симпатической активности.

Постуральная проба (ПП) дает возможность оценить веноулоартериолярные реакции, осуществляющие регуляцию кожного кровотока. Исходно у обслед-

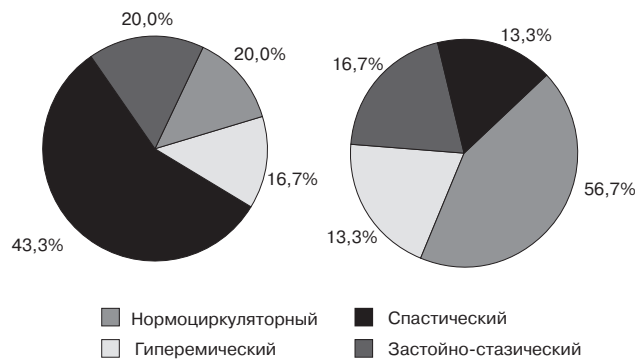


Рис. Частота встречаемости типов микроциркуляции на фоне лечения алтиаземом РР

дованных больных реакция микрососудов на «нагрузку венозным давлением» в виде степени снижения ПМ в ПП была ослабленной. Через 12 недель приема дилтиазема наблюдался достоверный прирост этого показателя на 24,7%, что может свидетельствовать об улучшении функционирования прекапиллярных сфинктеров, уменьшении явлений спазма и застоя в приносящем звене микроциркуляции.

Эффективность терапии в зависимости от параметров СМАД, состояния центральной гемодинамики и микроциркуляции

Эффективность лечения считали удовлетворительной («responders») при нормализации САД и/или ДАД, либо его снижении на 10% и более от исходного уровня. В остальных случаях эффективность терапии признавали неудовлетворительной («non-responders»). К концу 12-й недели удовлетворительного гипотензивного эффекта удалось добиться у 23 (76,7%) больных: 18 (78,3%) принимали 360 мг в сутки, 5 (21,7%) пациентов — 180 мг в сутки.

«Responders» были недостоверно моложе ($47,5 \pm 11,3$ vs $50,2 \pm 10,6$ лет) и отличались меньшей длительностью заболевания ($5,3 \pm 3,9$ vs $8,1 \pm 3,1$ лет), чем «non-responders». По половому составу, наличию наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям группы не различались.

При анализе результатов СМАД было отмечено, что ответившие на лечение характеризовались более высокими усредненными значениями САД, ДАД за все периоды мониторингирования, чем больные, у которых лечение было неэффективным. Однако только для среднесуточных показателей различия оказались достоверными ($147,2 \pm 7,2/94,2 \pm 7,2$ vs $140,4 \pm 7,8/86,3 \pm 7,6$ мм рт. ст.).

При анализе ответа на лечение исследуемым препаратом, в зависимости от исходного состояния центральной гемодинамики, выявлено, что «responders» отличались более высоким уровнем срАД ($119,7 \pm 6,4$ vs $110,3 \pm 6,2$ мм рт. ст.). Кроме того, ОПСС было значи-

тельно выше у «responders» в сравнении с «non-responders» ($1790,5 \pm 379,1$ vs $1610,4 \pm 312,6$ дин·с·см⁵). Значения ЧСС, УИ и СИ достоверно не различались. Таким образом, наибольшей эффективности дилтиазема можно ожидать у лиц с повышенным срАД преимущественно за счет высокого ОПСС. ЧСС практически не оказывает прогностического значения на эффективность препарата.

Четкая взаимосвязь была показана между исходным состоянием микроциркуляции и эффективностью дилтиазема. Среди «responders» достоверно чаще встречался спастический тип микроциркуляции (47,8%), что имеет естественное объяснение, принимая во внимание вазодилатирующее действие препарата. Значительно реже исследуемый препарат был эффективным у пациентов с нормоциркуляторным, застойно-стазическим и гиперемическим типами (по 17,4%). Таким образом, пролонгированная форма дилтиазема — Алтиазем® РР — в первую очередь, показана больным со склонностью к сосудистым спазмам, что отражается в преимущественно спастическом типе микроциркуляции (рис.).

Исходные значения параметров микроциркуляции у «responders» и «non-responders» в целом совпадали с преобладающим типом микроциркуляции. «Responders» характеризовались меньшими значениями ПМ ($4,14 \pm 1,22$ vs $4,82 \pm 1,30$ перф. ед.), АМК ($1,31 \pm 0,06$ vs $1,53 \pm 0,08$ перф. ед.) и АПК ($0,30 \pm 0,04$ vs $0,32 \pm 0,05$ перф.). В целом, можно говорить о большей наклонности к спазму приносящих сосудов у больных, ответивших на лечение. При проведении окклюзионной пробы «responders» отличались меньшими значениями уровня биологического нуля и повышенным РКК. Степень снижения ПМ в ДП у «responders» оказалась меньше, чем среди «non-responders» ($19,42 \pm 11,81$ vs $27,31 \pm 12,42\%$), что также отражает большую «готовность» периферических микрососудов к развитию спазма.

Спектр побочных эффектов

При анализе жалоб, вновь возникших на фоне приема исрадипина, мы получили спектр побочных реакций дилтиазема. Наиболее часто возникали головные боли (13,3%), несколько реже — запоры (6,7%) и периферические отеки (3,3%). Следует подчеркнуть, что нами не отмечено ни одного случая развития артериальной гипотензии и брадикардии.

Выводы

Пульсурежающий антагонист кальция пролонгированного действия — дилтиазема резинат (Алтиазем® РР) — высокоэффективно и в равной степени снижает как САД, так и ДАД, улучшая суточный ритм АД.

Антигипертензивный эффект Алтиазема® РР обусловлен преимущественно вазодилатирующим

действием (что подтверждается значительным уменьшением ОПСС) и мягким урежением ЧСС.

Дилтиазема резинат улучшает состояние микроциркуляции, главным образом, за счет разрешения явлений спазма приносящих сосудов.

На основании полученных результатов СМАД,

показателей центральной и периферической гемодинамики, наибольшей эффективности от применения Алтиазема® РР можно ожидать у больных с более высоким уровнем среднесуточного САД и ДАД, повышенным ОПСС и спастическим типом микроциркуляции.

Литература

1. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертоническая болезнь. М.; 2000.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.; 1997.
3. Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension. In: Epstein M. (ed.). Calcium antagonists in clinical medicine, 2-nd ed. Philadelphia; 1997: P. 155-176.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension// J. Hypertens. 1999; 17: 151-183.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). РМЖ 2000; 8: 318-346.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Cushman W.C., et al. The Seventh Report of the National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report// JAMA. 2003; 289: 2560-2572.
7. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
8. Маколкин В.И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии// РМЖ 2003; 11: 511-513.
9. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни// Кардиология 2003; 5: 60-67.
10. Levy B.I. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment?// Circulation 2001; 104: 735-740.
11. Struijker Boudier H.A.J. Hypertension and the microcirculation. In: Kaplan N., ed/Hypertension, microcirculation and organ damage. London.; 2002: 49-55.
12. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Богданова Э.А., Камшилина Л.С., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология. 2002; 7: 36-40.
13. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э. А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. М.; 1999.

Поступила 06/02-2004

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

НЕИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ МЕТОДОМ
АПЕКСКАРДИОГРАФИИКозинский Н.А.¹, Люсов В.А.¹, Странин В.Г.², Андреев Э.Ф.², Пестерева Л.Ф.²Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1¹, ВНИИССХ им. А.Н. Бакулева²

Резюме

Обследован 101 пациент с ишемической болезнью сердца в возрасте от 28 до 65 лет: из них у 23 пациентов был инфаркт миокарда в анамнезе, остальные 78 имели стабильную стенокардию (II ФК).

Всем больным проводилось ЭКГ, ВЭМ, ЭхоКГ, съемка апекскардиограммы (АКГ) и коронарография с вентрикулографией. Динамика АКГ под действием нитроглицерина у 89 больных с окклюзией коронарных артерий ограничилась лишь незначительным уменьшением асинергии систолической волны, предсердного комплекса.

У 7 пациентов с ИБС без поражения коронарных артерий действие нитроглицерина приводило к нормализации апекскардиограммы. При анализе исследований АКГ и коронарографии получено диагностическое совпадение с высокой степенью точности, которое составило 95%.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, апекскардиография, уровень диагностики

Возможность анализа изменяющегося контура апекскардиограммы в выявлении нарушений сократительной функции сердца было отмечено рядом авторов [1, 2, 3, 7, 8, 13].

При этом всегда возникает необходимость правильной оценки ее характера в каждом отдельном случае.

Как известно, независимо друг от друга, двумя группами американских ученых [5, 14] в начале 70-х годов был получен эталон нормы АКГ при исследовании на большой группе здоровых лиц.

Материал и методы

Обследован 101 пациент с абсолютно достоверными признаками ИБС в возрасте от 28 до 65 лет (средний возраст — 47 лет): из них у 23 пациентов был инфаркт миокарда в анамнезе. Остальные 78 пациентов имели стабильную стенокардию (II ФК).

Всем больным проводилось обследование: ЭКГ, ВЭМ, ЭхоКГ, коронарография с вентрикулографией и съемка апекскардиограммы (АКГ).

Апекскардиографическое исследование (регистрация верхушечного толчка с частотой колебаний 0,1–50 Гц) производилось на мингографе 82 фирмы «Сименс-Элемма» с помощью стандартного «860» заводского пульсового датчика синхронно с ЭКГ (запись 2-го стандартного отведения) и ФКГ.

Съемка апекскардиограммы производилась больным через каждые две минуты в течение 30 минут после приема под язык 1-й таблетки нитроглицерина.

Апекскардиограмма. В норме апекскардиограмма представляет собой кривую, состоящую из предсе-

рдной волны, систолического и диастолического комплексов (рис. 1).

Кривая начинается с предсердной волны **а**, возникающей при синхронной записи в среднем через 0,11 с после начала волны **р** на АКГ. Предсердная волна — это пик длительностью от 0,02 до 0,05 с. Волна **а** переходит в систолический комплекс, состоящий из компонента предизгнания, систолической волны, компонента расслабления. Переход графически выражается в резком подъеме кривой вверх, где систолический комплекс образует острый пик в точке открытия аортальных клапанов (**Е**). По времени этот период соответствует изометрическому сокращению и равен, в среднем, 0,094 с. Точка **Е** совпадает с низкочастотными осцилляциями I тона фонокардиограммы при синхронной записи. После точки **Е** кривая, устремляясь книзу (напоминает вид «тента»), представляет собой систолическую волну, обусловленную сокращением левого желудочка. В процессе систолы кривая систолической волны переходит в плато — медленное желудочковое изгнание; продолжительность систолической волны варьирует, в среднем, от 0,28 до 0,32 с.

Плечо в конце систолы (**ЕСС**) — начало второго быстрого отклонения книзу, наблюдаемое, в среднем, за 0,036 с до II тона фонокардиограммы, к точке открытия митрального клапана (**О**). По времени это отклонение является фазой изометрического расслабления и составляет, в среднем, 0,06 с. После точки **О** фаза сердечного цикла представлена диастолическим комплексом, состоящим из волны быстрого наполнения, которая после точки **О** идет наклонно вверх, за-

канчиваясь часто острым пиком. Продолжительность волны быстрого наполнения, в среднем, 0,08 с. За волной быстрого наполнения следует волна медленного наполнения, переходящая в предсердный комплекс следующего цикла. Продолжительность этой волны зависит от частоты ритма сердца.

У больных с ИБС, по наблюдению, обычно изменение контура систолической волны представлено выбуханием (асинергией), которое составляет, по данным авторов [1, 10, 11] от 83 до 88,5%, а также предсердным комплексом, который превышает по амплитуде 8,5%.

В настоящее время различают 4 типа выбуханий систолической волны [13].

I тип — на систолической волне отмечается наружное выбухание, которое начинается в ранней систоле и сливается с плохо определяемой точкой Е (последняя обычно бывает нечеткой и сопровождается значительно укороченной отрицательной волной). Это, так называемое, пансистолическое выбухание (bulgus), известное и описанное в литературе.

II тип — на апекскардиограмме имеется хорошо очерченная точка Е и острое начальное отрицательное отклонение, сопровождающееся затем положительным отклонением в середине систолы. Этот тип известен под названием медиального.

III тип — апекскардиограммы имеют хорошо очерченные точки Е; в начале регистрируется отрицательная волна без плато в середине систолы, затем появляется систолическое выбухание, именуемое латеральным.

IV тип — имеется отчетливая точка Е, острое начальное отклонение, переходящее, примерно в середине систолы, в повторяющееся дважды систолическое выбухание. Этот тип кривой известен под названием смешанного выбухания, состоящего из медиального и латерального.

Генез этих изменений на апекскардиограмме подтверждается рядом исследователей [13, 11], которые показали, что отклонения в сокращении миокарда отражают снижение скорости подъема напряжения стенки, так как происходит замедление движения систолической волны быстрого изгнания книзу, что выражается в появлении парадоксального выбухания.

Результаты и обсуждение

В настоящее время единственным методом точно установления поражения коронарных артерий атеросклеротическим процессом является коронарографический метод — метод инвазивный и дорогостоящий. Других методов до сих пор не существовало.

Однако, учитывая полученные данные исследований ряда авторов [7, 11, 12], занимавшихся проблемами апекскардиографии, было установлено, что

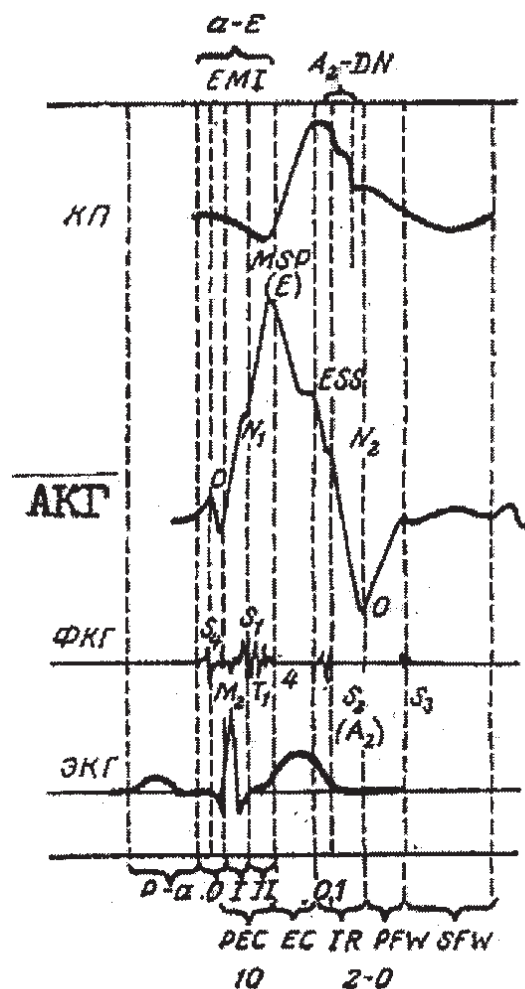


Рис. 1 Синхронная запись апекскардиограммы (АКГ), каротидного пульса (КП), фонокардиограммы (ФКГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) в норме [по 5, 14].

АКГ дает четкую информацию о внутренней гемодинамике сердца, что существует прямопропорциональная связь между степенью окклюзии коронарных артерий и величиной косвенно определяемого конечно-диастолического давления (КДД). Вместе с тем, обращено внимание на то, что АКГ хорошо реагирует на действие нитроглицерина, который нормализует или уменьшает амплитуду предсердного комплекса и уменьшает или приводит к исчезновению зоны асинергии систолической волны [2, 3].

Прослеживая в своей работе выраженную положительную динамику АКГ под действием нитроглицерина у больных с ИБС, мы провели сопоставление между ангиографическим исследованием коронарных артерий и изменениями контура АКГ у тех же больных. Динамика АКГ под влиянием нитроглицерина у 89 больных с окклюзией коронарных артерий ограничилась лишь незначительным уменьшением предсердного комплекса, уменьшением асинергии (выбухания) систолической волны.

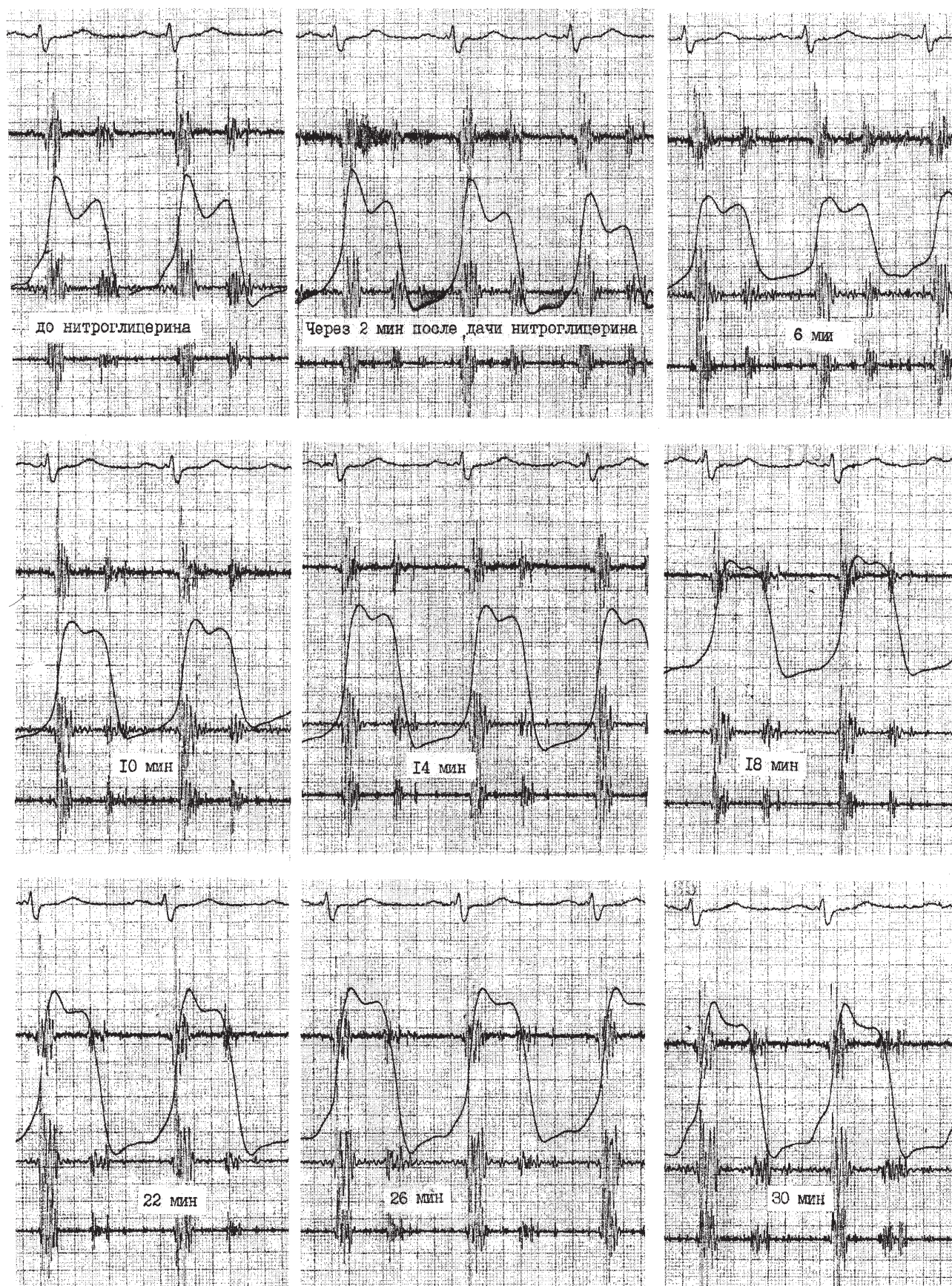


Рис. 2

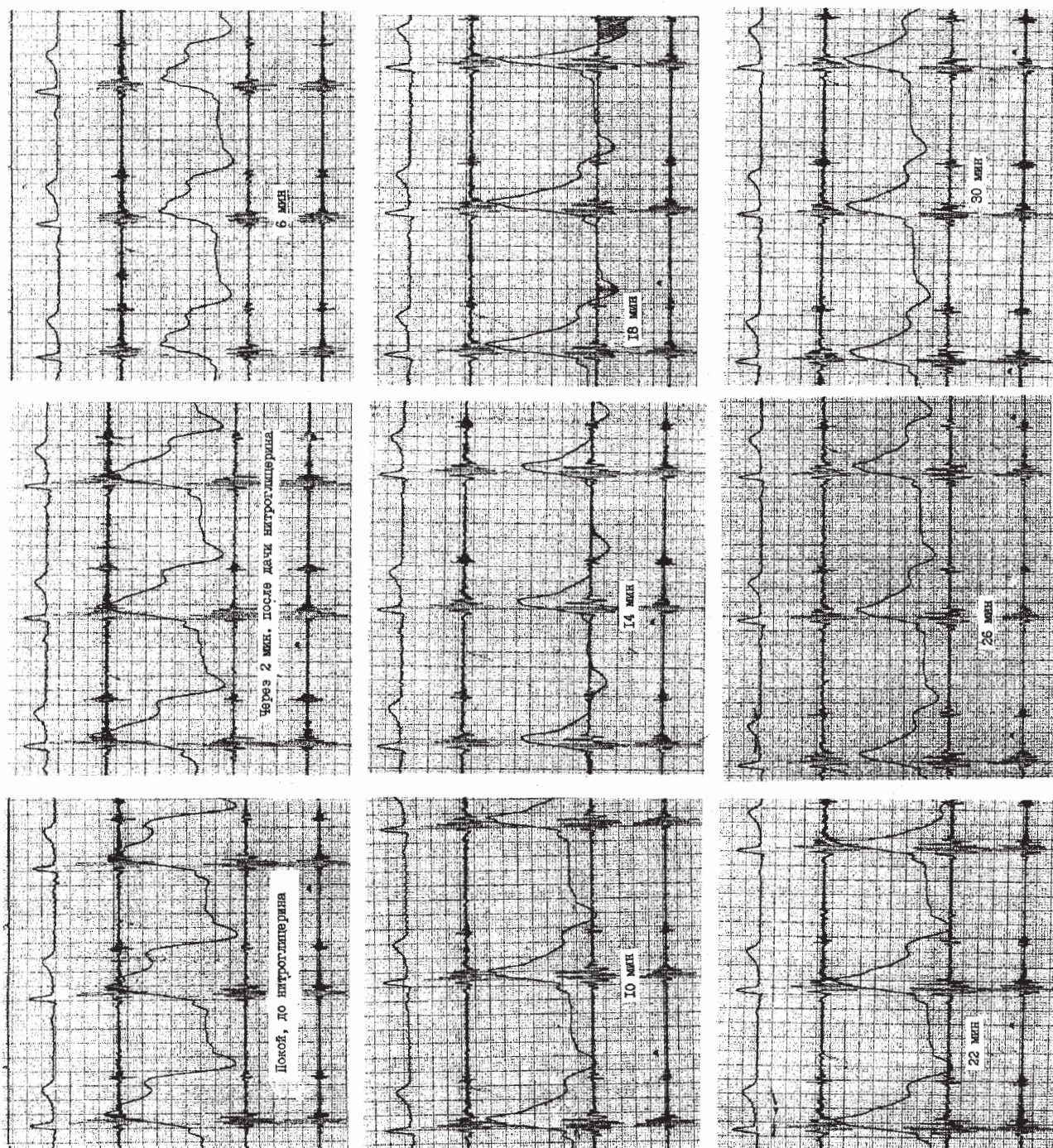


Рис. 3

У 7 пациентов с ИБС без поражения коронарных артерий (без окклюзии) действие нитроглицерина приводило к нормализации апекскардиограммы, т.е. предсердный комплекс уменьшался до 6,5 – 8,5%, полностью исчезала зона асинергии (выбухания).

Необходимо отметить, что нормализация АКГ в группе без окклюзии коронарных артерий могла произойти на 4-й, 6-й, 8-й минуте, вплоть до 24-й. Как правило, у большинства больных восстановленная до нормы АКГ удерживалась до 6 – 8 минут, а иногда и больше, а затем вновь начинался обратный процесс появления и восстановления асинергии систолической волны, увеличения предсердного комплекса до прежних величин.

При анализе исследований мы с высокой точностью получили совпадение данных на апекскардиограммах с результатами исследований при коронарографии. Диагностическое совпадение составило 95%.

По нашим предположениям, 4,9% несовпадения, указывающего на отсутствие полной нормализации АКГ, можно отнести за счет тех больных, у которых при полной проходимости основных стволов коронарных артерий (без окклюзии) имеется окклюзия артерий 3-4-го порядка («Болезни малых сосудов»). Такого же мнения придерживается в своих исследованиях ряд российских и зарубежных авторов [4]. В качестве иллюстрации приводим пример.

Больной Б., 49 лет, страдал болями в прекардиальной области в течение 2-х лет. Наблюдался и лечился в поликлинике. Ухудшение наступило за 10 дней до поступления, когда после больших эмоциональных переживаний появились давящие боли в области сердца; лечился нитратами без улучшения. Был госпитализирован с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения (II ФК). На ЭКГ, ВЭМ, ЭхоКГ указаний на патологию не было. На апекскардиограмме определялся увеличенный и деформированный предсердный комплекс (23,6%), обнаружена выраженная асинергия систолической волны. Больному проведена нитроглицериновая проба в течение 30-ти минут (проба ЛСКАП – название по первым буквам фамилий авторов изобретения) (рис. 2). Нитроглицерин лишь несколько улучшил динамику АКГ в течение первых 15 минут: предсердный комплекс уменьшился с 23,6% до 13% на 4-й минуте, выбухание уменьшилось. Последующие 15 минут динамика несколько остановилась, появились признаки возвращения к исходному виду кривой до приема нитроглицерина. Было высказано мнение о наличии окклюзии в системе коронарных артерий. Больной был направлен на коронарографию, в ре-

зультате которой выявили окклюзию коронарных артерий: правый тип коронарных артерий; регургитация +++. Поражение папиллярных мышц. Окклюзия ПМЖВ в устье, стеноз >III степени ОВ в ср/3, стеноз АТК II ст. в пр/3, стеноз ДВ на грани окклюзии в пр/3; из ОВ переток в ПМЖВ, слабо выраженный.

Пациенту была предложена операция аорто-коронарного шунтирования, от которой он отказался. Вскоре больной выписался из стационара, а спустя 20 дней после выписки, вновь поступил в стационар после приступа стенокардии с обширным инфарктом миокарда.

Другой иллюстрацией может служить следующий пример.

Больной Н., 54 лет, поступил в стационар с жалобами на давящие боли за грудиной. Болен около 3-х лет. Периодически проводил лечение нитратами, седативными средствами. После умеренной физической работы наступило ухудшение самочувствия, появились сжимающие боли в прекардиальной области. В связи с повторением болевых ощущений был госпитализирован в стационар с диагнозом ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (II ФК). В процессе обследования патологии со стороны ЭКГ, ЭхоКГ, ВЭМ не обнаружено. На апекскардиограмме (АКГ) выявлен большой предсердный комплекс (18,5%), выраженная асинергия систолической волны. Больному проводили нитроглицериновую пробу в течение 30 минут и осуществляли запись АКГ каждые 2 минуты в течение 30 минут.

На рис. 3 показана динамика АКГ. Под действием нитроглицерина кривая АКГ быстро менялась: уменьшился предсердный комплекс в динамике – до нормы к 7-й минуте. Парадоксальная пульсация исчезла между 2 – 14 минутами. Затем АКГ медленно стала возвращаться к первоначальному виду. К 30-й минуте полного возвращения по контуру к исходной кривой еще не наступило. Было высказано предположение об отсутствии окклюзии в коронарном русле. Проведенная коронарография окклюзии в коронарном русле не выявила.

Как известно, впервые разработанный и прошедший испытания на большой группе лиц с ИБС между 1984 и 1987 годами, на базе Городской клинической больницы №15, способ нашел широкое применение в клинике для определения окклюзии коронарных артерий.

Этот способ характеризуется высокой степенью точности (до 95%) и может служить тестом в отборе больных на коронарографию с целью уточнения необходимости оперативного лечения.

Литература

1. Н.А. Козинский. Апекскардиография в оценке некоторых признаков раннего нарушения сократительной способности миокарда//Кардиология №1, 1980, том XX, С. 83 – 86.
2. Н.А. Козинский, Е.Н. Иванова. Оценка действия нитроглицерина методом апекскардиограммы у больных ишемической болезнью сердца// Российский кардиологический журнал №5, 2002, С. 66 – 68.
3. Е.И. Чазов, А.Н. Климов. Кн. Дислипотеинемия и ишемическая болезнь сердца – апикальная кардиография как диагностический метод при ишемической болезни сердца - М. Медицина, 1980, С. 221 – 222.
4. С.К. Чурина, А.Д. Смирнов. Особенности коронарной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с неизменёнными коронарными артериями (к диагностике «Болезни малых сосудов»)// Кардиология. 1993, №6.
5. A. Benchimol, C. Dimond. The normal and abnormal Apex cardiogram, it's physiologic variation and it's Relation to Intracardiac Events// Am. J. Card., 1963, sept. part I, P. 368 – 382.
6. C. Dimond. Apex cardiography// Adv. Cardiol., 1973 v. 8 P. 174 – 192.
7. A. Benchimol, C. Dimond. The Apex cardiogram in ischemic Heart Disease//Brit. Heart J., 1962, vol. XXIV, №5 P. 581 -594.
8. S.R. Jain, I. Lindahl. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction// Brit. Heart J., 1971 v. 33 P. 578 - 584.
9. Э. Кордэй, Х. Свон, Дж. К. В. кн. «Инфаркт миокарда», М., 1977 г. стр. 50 – 55.
10. Mc Ginn F.X., Gould I., Lyon A.F. The Phonocardiogram and Apexcardiogram in Patient with Ventricular Aneurysm// Am. J. Cardiol., 1968, v. 21 P. 467 – 477.
11. Lane F.I., Carrol S.M., Levine H.D. et al. The Apexcardiogram in Myocardial Asynergy// Circulation, 1968, v. 37 P. 890 – 899.
12. Saltrus A., Mc Callister B., Wallace R. Left ventricular hemodynamics in patients with coronary artery disease and in normal subjects// Am. J. Cardiol., 1970, v. 25 P. 125 – 126.
13. Wayne H.H. The Apexcardiogram in Ischemic Heart Disease// Calif. Med., Jan. 1972, v. 116 P. 12 – 20.
14. B.E. Tafur, M.D. Lawrence, S. Chohen, M.D. et al. The Normal Apex Cardiogram// Circulations, 1964, v. XXX № 3, sept. P. 381 – 391.

Abstract

One hundred one patients with coronary heart disease, aged 28-65, were examined: 23 had a myocardial infarction in anamnesis, another 78 had stable angina (functional class II).

ECG, veloergometry (VEM), EchoCG, apex cardiography (ACG), ventriculo- and coronaroangiography were performed in each participant. Nitroglycerin-induced ACG dynamics in 89 patients with coronary occlusion was limited to insignificant reduction in asynergia of systolic wave, atrial complex.

In 7 patients with CHD, but intact coronary arteries, nitroglycerin administration caused ACG normalization. Analyzing ACG and coronarography results, high-precision diagnostic coincidence (95%) was demonstrated.

Keywords: coronary heart disease, apex cardiography, diagnostic level.

Поступила 22/05-2003

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДАПАМИДА И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И АУТОРЕГУЛЯЦИЮ ТОНУСА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Белокопытова Н.В., Мордови В.Ф., Рупп Т.М.
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Резюме

Целью нашей работы было изучение гипотензивной эффективности индапамида и его влияние на структурно – функциональные изменения сердца, ауторегуляцию тонуса сосудов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Участвовало 20 пациентов с гипертензивной болезнью I – II стадии, в возрасте $50,3 \pm 6,7$ лет. Проводилось суточное мониторирование артериального давления, магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковое исследование сердца, оценивалась эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии (ПА) с использованием пробы с реактивной гиперемией и приемом нитратов. Проведено лечение индапом в течение 24 недель (6 месяцев). Было обнаружено достоверное снижение артериального давления – по данным суточного мониторирования. После 6 месяцев терапии отмечалось уменьшение массы миокарда левого желудочка сердца от $178,3 \pm 49,3$ г до $165,7 \pm 75,1$ г, что составило 7%. Улучшились показатели вазодилаторной функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, дисфункция эндотелия, индап.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии в России и в мире, являясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности. Распространенность АГ ($>140/90$ мм рт. ст.) в России составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин – 41,1 %. Длительное повышение артериального давления (АД) приводит к поражению органов-мишеней и развитию сердечно-сосудистых осложнений: сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и почечной недостаточности [1].

Лечение артериальной гипертензии предполагает не только снижение артериального давления, но и предотвращение заболеваемости и смертности, связанных с высоким АД и поражением органов-мишеней.

В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999г), наиболее безопасным для терапии артериальной гипертензии является использование пяти основных групп гипотензивных препаратов: диуретиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов кальция, альфа-блокаторов. Препаратами первого ряда, по-прежнему, остаются диуретики и бета-блокаторы.

Среди современных диуретических препаратов, специально предназначенных для лечения артериальной гипертензии, выделяется индапамид. Индапамид – тиазидоподобный диуретик, обладающий умеренной салуретической активностью, что связано с

ингибированием реабсорбции Na^+ , Cl^- , H^+ и в меньшей степени – K^+ и Mg^{2+} в кортикальном сегменте петли Генле и проксимальном извитом канальце нефрона. Одновременно индапамид устраняет избыточное содержание ионов Na^+ в сосудистой стенке (вследствие его высокой липофильности), повышает синтез простагландина E_2 и простаглицлина I_2 , угнетает приток ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, что вызывает их дилатацию и снижает их чувствительность к прессорным агентам (катехоламинам, тромбоксану). Суммарный гемодинамический эффект индапамида проявляется в виде вазодилатирующего действия, уменьшения ОПСС, снижения системного артериального давления, изменения вязкостных свойств крови за счет ингибирования агрегационной активности тромбоцитов [2].

При АГ гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с сопутствующими нарушениями сократительной способности сердца и увеличением частоты возникновения аритмий является одной из основных причин высокого уровня неблагоприятных исходов данного заболевания. На сегодняшний день ценность антигипертензивного препарата определяется не только возможностью влиять на показатели артериального давления, но и его способностью снижать степень ГЛЖ. Одним из достоинств индапамида является способность уменьшать массу гипертрофированного миокарда левого желудочка (LIVE) [6].

Состояние эндотелий-зависимой ауторегуляции сосудистого тонуса при АГ, как одного из основных

адаптационных механизмов, который регулирует просвет магистральных сосудов при изменении интенсивности регионарного кровотока, обеспечивая адекватную регионарную перфузию; определяет уровень периферического сопротивления и нагрузку на сердце, в настоящее время вызывает пристальный интерес [7] и представляется логичным, что медикаментозная коррекция гипотензивными препаратами функциональных нарушений сосудистого русла располагает к началу позитивных процессов в пораженных органах-мишенях.

Важным аспектом действия гипотензивного препарата являются его метаболические эффекты. Именно неблагоприятное влияние у части больных на уровень электролитов крови (калий), уровни холестерина и глюкозы в крови ограничивает применение тиазидных диуретиков. Индапамид оказывает минимальное влияние на содержание глюкозы, липидный состав крови и уровень электролитов крови [4, 5].

Целью нашей работы была оценка влияния данного препарата на показатели АД, по данным суточного мониторирования артериального давления, на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий.

Материалы и методы

Исследование было простым открытым контролируемым. В него вошли 20 пациентов (16 мужчин, 4 женщины), в возрасте от 41 до 62 лет (средний возраст – $50,3 \pm 6,7$ лет), с неосложненной артериальной гипертензией I-II стадии, с показателями САД 140-180, ДАД – 90-110 мм рт. ст., без тяжелых сопутствующих заболеваний; продолжительность артериальной гипертензии, в среднем, $9,7 \pm 10,2$ лет. Длительность исследования – 6 месяцев.

Протокол исследования включал период «вымывания» – за 10 дней до включения отменялись ноотропные, сосудистые препараты, предшествующая гипотензивная терапия; период наблюдения – через 1, 3, 6 месяцев терапии.

Всем пациентам исходно, через 3 и 6 месяцев, проводили биохимическое исследование крови.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли с помощью монитора SpaceLabs Med.- 90207 (USA), интервал измерения – 15 минут в течение суток. Рассчитывали показатели суточного, дневного, ночного уровней АД, их временные индексы (ВИ), как показатели нагрузки повышенным давлением, показатели вариабельности АД, а также суточного индекса (СИ), как степени относительного ночного снижения АД.

При ультразвуковом исследовании измерение параметров левого желудочка проводилось в В- и М-режиме, в соответствии с соглашением ASE – conven-

tion. Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле Devereux R. В.

Исследование эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации проводили с использованием проб: поток-зависимой вазодилатации и нитроглицериновой (по методу D. Celermajer et al.)

Схема лечения: все пациенты получали препарат Индап (капсулированная форма индапамида, производитель – фирма «ПРО. МЕД. ЦС Прага», Чехия) в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула), 1 раз в сутки (утром).

Обработку полученных данных проводили, используя программы «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 97 – 2000». Результаты представлены как М (среднее значение) $\pm$ SD (стандартное отклонение). Достоверность различий определяли с помощью парного и непарного критерия t Стьюдента для параметрических переменных.

Результаты и обсуждение

При оценке полученных данных хорошим результатом лечения считалась нормализация ДАД (снижение до 90 мм рт. ст. и ниже), удовлетворительным – снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более (но не до нормальных значений), неудовлетворительным – снижение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. или повышение АД.

У 14 пациентов (70%), получавших монотерапию индапом, гипотензивный эффект расценивался как хороший, у 6 пациентов (30%) – как удовлетворительный.

При анализе средних показателей суточного мониторирования артериального давления хороший гипотензивный эффект отмечался к 1-му месяцу терапии, стойко сохранялся к 3-у месяцу терапии и не изменялся в течение следующих 3-х месяцев. Было отмечено, что препарат больше влияет на показатели систолического АД.

Немаловажным показателем является вариабельность АД, которая рассматривается как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, в связи с чем одним из требований к гипотензивным препаратам является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД [3]. Существенного влияния терапии индапом на вариабельность артериального давления отмечено не было; это свидетельствовало о том, что препарат не вызывал резких колебаний АД в течение суток. Показатели стандартного отклонения АД за сутки были равны: исходно (САД/ДАД) $14,9 \pm 3,4 / 14,9 \pm 2,2$ и через 6 месяцев – $14,7 \pm 1,9 / 11,7 \pm 1,6$.

Лечение индапом привело также к достоверному снижению индекса времени, отражающего нагрузку давлением в течение суток, для систолического артериального давления, в среднем, на 15%, для диастолического артериального давления – 13,8%.

На фоне терапии нами было отмечено равномерное снижение показателей как систолического, так и диастолического артериального давления на протяжении суток: показатели суточного индекса под влиянием терапии, в среднем по группе, существенно не изменялись: исходно $10,9 \pm 5,7$ / $14,5 \pm 6,9$ и через 6 месяцев — $11,9 \pm 4,8$ / $15,1 \pm 5,6$. Выявлено различное влияние препарата при нарушении циркадных ритмов. Исходно в группе было 13 (65%) пациентов с нормальным снижением давления в ночные часы (dipper), 6 (30%) — с недостаточным снижением давления (non — dipper) и один пациент (5%) с ночной гипертензией (night — peaker).

Через 6 месяцев терапии число пациентов в группе с нормальным снижением давления увеличилось на 5% (за счет «перехода» одного пациента из группы «non — dipper») и составило 70%, из группы «night — peaker» пациент «перешел» в группу «non — dipper».

После 6 месяцев лечения индапом, по результатам ультразвукового исследования сердца, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) уменьшилась с $178,3 \pm 49,3$ г до $165,7 \pm 75,1$ г, что составило 7% ($p=0,2$). У 11 пациентов исходно отмечалась ГЛЖ (межжелудочковая перегородка (МЖП), задняя стенка (ЗС) > 11 мм). К 6-ти месяцам терапии у двух (18,2%) из них отмечалась регрессия ГЛЖ, у четырех (36,4%) человек сохранились признаки только гипертрофии МЖП, у 5 (45,4%) — наблюдалось уменьшение ГЛЖ, в среднем до 5 мм, тем не менее показатели МЖП и ЗС превышали верхнюю границу нормы. Обратное развитие ГЛЖ было более выраженным у пациентов с исходно нормальным суточным ритмом АД. В одном случае у пациента, относящегося к группе с недостаточным снижением ночного АД, при нормализации суточного профиля была также отмечена регрессия ГЛЖ.

Анализ нарушения эндотелий-зависимой ауторегуляции сосудистого тонуса заключался в оценке способности артерии увеличивать свой диаметр в ответ на раздражение клеток эндотелия увеличенным потоком крови. Оценка вазодилатационной способности производилась по основным параметрам: прирост диаметра плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией, выраженной в процентном отношении к исходному диаметру артерии, изменение скорости ответа ПА на ускорение потока при регистрации времени максимального прироста динамики ПА.

У всех пациентов способность артерии увеличивать диаметр, при проведении пробы с реактивной гиперемией, была снижена до $4,3 \pm 2,2\%$, что в два раза меньше показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у здоровых пациентов [7]. На фоне терапии мы получили достоверное улучшение ЭЗВД: через 3 мес. прирост диаметра увеличился до $7,4 \pm 4,2\%$ ($p=0,008$) и стойко сохранялся до 6 месяцев наблюдения — до $7,7 \pm 4,2\%$ ($p=0,002$). При этом, вре-

мя максимальной дилатации артерии составляло 72 ± 10 с и практически не изменялось в процессе лечения. Это позволило заключить, что индап обладает способностью увеличивать эндотелий-зависимую вазодилатацию артерий при регулярном лечении уже через 3 мес. терапии и сохраняет данную способность неизменной при дальнейшем наблюдении, в ответ на увеличение напряжения сдвига. Было установлено, что препарат не влиял на неизмененную эндотелий-независимую вазодилатацию, которая оценивалась после приема донатора NO (нитроглицерин 500 мкг): исходно $16,8 \pm 1,4\%$; через 6 мес. — $18,1 \pm 4,5\%$ $p=0,76$.

Через 24 недели терапии индапом в биохимическом анализе крови отмечено недостоверное увеличение уровня натрия (с $146,5 \pm 5,0$ до $147,4 \pm 4,3$ ммоль/л, $p=0,32$) и снижение уровня калия (с $4,4 \pm 0,5$ до $3,86 \pm 0,5$ ммоль/л, $p=0,01$) в сыворотке крови. Но ни у одного больного, что особенно важно, содержание калия не опустилось ниже нормальных значений. Исходно в наблюдаемой группе у 7 (35%) пациентов в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня глюкозы крови, в среднем, до $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л (по данным нашей лаборатории, за верхнюю границу нормы принят уровень глюкозы $5,7$ ммоль/л). На фоне лечения индапом отмечено недостоверное снижение уровня глюкозы до $5,9 \pm 0,6$ ммоль/л.

Что касается влияния препарата на липидный обмен, то шестимесячная терапия индапом не оказала существенного влияния на уровень общего холестерина (ОХ) у пациентов с исходно повышенным уровнем общего холестерина (за верхнюю границу нормы нами был принят уровень $6,2$ ммоль/л), которых оказалось 13 человек (65%). Уровень ОХ исходно составил $7,6 \pm 0,9$ ммоль/л, после 6-ти месяцев лечения — $7,2 \pm 1,9$ ммоль/л.

Выводы

Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения пациентов с гипертонической болезнью I — II стадии.

Гипотензивный эффект индапа отмечается после одного месяца терапии, становится максимальным к третьему месяцу, достигнутый уровень АД сохраняется при более длительном лечении.

Препарат позитивно влияет на показатели суточного профиля АД — уменьшает индекс времени гипертензии, не увеличивает вариабельность АД в течение суток.

Индап оказывает положительное влияние на ауторегуляцию тонуса артерий, улучшая показатели вазодилататорной функции эндотелия и не изменяя ее скорости.

Метаболическая инертность индапа позволяет рекомендовать его больным гипертонической болезнью в сочетании с нарушениями обмена веществ.

Литература

1. Подзолков В. И., Платонова М. В., Булатов В. А. Клиническая эффективность индапамида у больных гипертонической болезнью // Русский медицинский журнал.- 2001. - Т.9, № 10.
2. Шилов А. М., Чубаров М. В., Князева С. А., Мельник М.В. Диуретики в лечении сердечно-сосудистой патологии // Русский медицинский журнал. – 2002. - Т. 9, № 10.
3. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение./ «Сервье», Москва 1999: 99.
4. Ames R. P. // Am. J. Hypertens. - 1995. - V.8 (4, part 2) – P.77.
5. Leonetti G. et al. // Am. J. Cardiol. - 1990. - V. 65 (17) - P.67 - 71.
6. Gosse P., Sheridan D.J., Dubourg O. et al. Diuretics versus angiotensin – converting enzyme inhibitors in the regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIVE study. // Am. J. Hypertens. - 1999. - V.17 (S.3) - S. 73.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.// «Медицина», Москва 2002: 86.

Abstract

The aim of the study was to investigate indap hypotensive efficacy, its influence on cardiac structural and functional changes, as well as on vascular tonus autoregulation, among patients with essential arterial hypertension. The participants were 20 patients with essential hypertension, Stage I-II, aged $50,3 \pm 6,7$. Twenty-four-hour blood pressure monitoring, brain magnetic resonance tomography, heart ultrasonography were performed. Endothelium-dependent and independent vasodilatation of a. brachialis (AB) was measured in reactive hyperemia and nitrate administration tests. After 24-week (6 months) indap therapy, a significant decrease in blood pressure level (24-hour monitoring results) and in left ventricular myocardial mass (from $178,3 \pm 49,3$ g to $165,7 \pm 75,1$ g, or by 7%), was registered.

The parameters of endothelial vasodilatory function improved: AB diameter increase risid from $4,3 \pm 2,2\%$ to $7,7 \pm 4,2\%$ ($p=0,002$).

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, left ventricular myocardial mass, endothelial dysfunction.

Поступила 05/03-2004

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОРЕАКТИВНОСТИ МИОКАРДА ЛЯГУШКИ
ПОД ВЛИЯНИЕМ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А.

Кафедра нормальной физиологии и кафедра акушерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии; кафедра анатомии, физиологии и валеологии Вятского государственного гуманитарного университета; кафедра медико-биологических дисциплин Вятского социально-экономического института.

Резюме

В опытах с изолированными сердцами 31 лягушки (*R. ridibunda*) ацетилхолин (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл) с дозо-зависимым эффектом уменьшал амплитуду сокращений, вызванных электростимуляцией (30 сек, 1 Гц, 5 мсек, 5–10 В), не изменяя при этом время достижения максимальной амплитуды, т.е. оказывал отрицательный инотропный эффект и снижал хроно-инотропные взаимоотношения. Сыворотка пуповинной крови в разведении 1:100 (СПК-1:100) не влияла на амплитуду сокращений и хроноинотропные отношения, но за счет наличия в ней эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР) снижала М-холинореактивность миокарда, т.е. проявляла М-холиноблокирующую активность. В частности, она сдвигала кривую «доза — эффект» вправо и вниз, повышая при этом K_D для ацетилхолина более, чем в 3 раза, т.е., уменьшала сродство ацетилхолина к М-ХР и снижала эффективность М-холинергического воздействия на сердце. Она также снижала способность ацетилхолина (10^{-7} и 10^{-6} г/мл) уменьшать хроно-инотропные отношения. В отдельных случаях СПК-1:100 за счет наличия эндогенного сенситизатора М-холинорецепторов (ЭСМХР) повышала отрицательный инотропный эффект ацетилхолина. Обсуждается вопрос о природе ЭБМХР и ЭСМХР и их возможном участии в регуляции деятельности сердца в условиях нормы и патологии.

Ключевые слова: миокард лягушки, ацетилхолин, сыворотка пуповинной крови, динамика М-холинореактивности.

В 90-е годы было установлено, что эпителий дыхательных путей ряда животных продуцирует фактор, снижающий способность ацетилхолина активировать миоциты трахеи и бронхов; такой фактор, выделенный из слизистой дыхательных путей телят, имел олигопептидную природу [11]. В 70-е годы в опытах с изолированным сердцем лягушки было установлено, что сыворотка крови лягушки (в разведении 1:5), крысы (1:30) и кролика (1:30) препятствует проявлению отрицательного инотропного и хронотропного эффектов ацетилхолина, т.е. проявляет М-холиноблокирующее действие. В последующем было показано [9, 14], что М-холиноблокатором, вероятнее всего, является лизофосфатидилхолин (ЛФХ), так как в экспериментах с изолированным сердцем лягушки это вещество в концентрациях 1–25 мкМ оказывало такой же М-холиноблокирующий эффект, как и сыворотка крови. На продольных полосках рога матки небеременных крыс в нашей лаборатории также обнаружено, что 50-, 100- и 500-кратные разведения сыворотки венозной крови мужчин и женщин [6], сыворотки пуповинной крови новорожденных [13], 10- и 50-кратные разведения ликвора мужчин и женщин способны блокировать стимулирующее влияние ацетилхолина, т.е. проявляют М-холиноблокирующую активность. Кроме того, 100-кратные разведения сыворотки пуповинной крови

препятствовали стимулирующему влиянию ацетилхолина в опытах с продольными полосками трахеи коровы и коронарной артерии свиньи [9]. Все эти факты объясняются наличием в крови эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР), основным компонентом которого, возможно, является ЛФХ. Вопрос о влиянии сыворотки крови человека на чувствительность М-холинорецепторов сердечной мышцы до настоящего времени не изучался, хотя это представляет большой интерес, так как показано, что при гипертонической болезни и сердечной недостаточности снижена эффективность холинергических воздействий на сердце [4]. Перспективность изучения вопроса о действии ЭБМХР на миокард демонстрируют результаты работы [6], свидетельствующие о том, что при инфаркте миокарда М-холиноблокирующая активность 100-, 500- и 1000-кратных разведений сыворотки крови увеличена (возможно, вследствие интенсивного образования ЛФХ при перекисном окислении), а на этапе реабилитации, при использовании физических нагрузок параллельно с улучшением состояния больных, эта активность снижается. Таким образом, это исследование впервые показало, что содержание ЭБМХР в крови у больных может существенно меняться, и, тем самым, может меняться эффективность М-холинергических влияний на сердце. Все сказанное послужило основа-

нием для постановки цели данной работы: изучить влияние 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови (СПК-1:100) новорожденных на чувствительность М-холинорецепторов изолированного сердца лягушки при ее оценке с помощью трех концентраций ацетилхолина (10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл).

Материал и методы

Влияние СПК-1:100 на чувствительность М-холинорецепторов миокарда на ацетилхолин в концентрации 10^{-7} (серия 1), 10^{-6} (серия 2) и 10^{-5} г/мл (серия 3), изучали в опытах на изолированных сердцах 31-й озерной лягушки (*Rana ridibunda*). Сыворотку получали путем 15-минутного центрифугирования пуповинной крови (при 2000 об/мин) и последующего ее разведения раствором Рингера (в мМ: NaCl -114,4; KCl-1,6; CaCl₂-1,80; NaHCO₃-2,4; pH-7,4). Регистрацию сократительной активности изолированного сердца, а также оценку его М-холинореактивности проводили при 16-22°C по методике [12], адаптированной для работы с миокардом холоднокровных, на «Миоцитографе», состоящем из механотрона 6MX1C, самопишущего прибора Н-3020 и шприцевого дозатора, с помощью которого раствором Рингера перфузировали рабочую камеру объемом в 1 мл со скоростью 0,7 мл/мин. Во всех сериях опыты проводили по следующей схеме (табл.): раствор Рингера > ацетилхолин (в одной из исследуемых концентраций) > раствор Рингера > сыворотка (1:100) > сыворотка + ацетилхолин > раствор Рингера > ацетилхолин. Продолжительность каждого из 7 этапов эксперимента составляла 10 минут. Сокращения сердца, автоматия которого была подавлена наложением лигатуры в области венозного синуса, вызывали 30-секундными пачками импульсов от электростимулятора ЭСЛ-1 (1Гц, 5мс, 5-10В). Их на каждом из семи этапов эксперимента наносили дважды — в конце 1-го и в конце 2-го 5-минутных отрезков (наличие 1-й и 2-й электростимуляции позволяло оценить динамику сократимости на каждом этапе эксперимента). По механограммам для 1-й и 2-й электростимуляций рассчитывали абсолютные (в мН) и относительные (в %) значения амплитуды минимального и максимального сокращения, а также время достижения максимальной амплитуды (сек, %). Достоверность различий оценивали по критериям Фишера-Стьюдента и Уилкоксона, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Показано (табл.), что во всех трех сериях на каждом из 7 этапов эксперимента в ответ на 30-секундную электростимуляцию возникали сокращения. При этом изменение амплитуды сокращений соответствовало лестнице Боудича: амплитуда первого из них всегда была минимальной, амплитуда последующих сокращений постепенно возрастала, достигая за 8-15 сек макси-

мальных значений. Так, на 1-м этапе экспериментов в серии 1 минимальная амплитуда сокращений ($A_{\min}$) при 1-й и 2-й электростимуляциях составила, соответственно, $4,94 \pm 1,01$ мН и $4,77 \pm 1,11$ мН, максимальная амплитуда сокращений ($A_{\max}$) — соответственно, $12,70 \pm 2,26$ мН и $13,14 \pm 2,33$ мН, а время достижения $A_{\max}$ — соответственно, $13,8 \pm 1,7$ сек и $11,1 \pm 1,8$ сек; в серии 2 $A_{\min}$ при 1-й и 2-й электростимуляциях составила, соответственно, $5,49 \pm 0,44$ мН и $5,24 \pm 0,69$ мН, $A_{\max}$ — $13,82 \pm 1,45$ мН и $14,16 \pm 1,45$ мН, а время достижения $A_{\max}$ — $15,1 \pm 1,6$ сек и $11,7 \pm 1,51$ сек; в серии 3 $A_{\min}$ при 1-й и 2-й электростимуляциях составила, соответственно, $2,35 \pm 0,16$ мН и $3,82 \pm 1,20$ мН, $A_{\max}$ — $10,14 \pm 1,28$ мН и $12,05 \pm 1,53$ мН, а время достижения $A_{\max}$ — $13,1 \pm 2,3$ сек и $8,6 \pm 1,6$ сек (как видно из представленных данных, в серии 3 исходная сократимость миокарда оказалась более низкой, чем в сериях 1 и 2). При этом, судя по $A_{\min}$, $A_{\max}$ и времени достижения $A_{\max}$, различия между 1-й и 2-й электростимуляциями, наносимыми на 1-м этапе эксперимента (как и на других этапах), в большинстве случаев носили недостоверный характер, что свидетельствует о стабильности сократимости миокарда на 10-минутном отрезке эксперимента.

Как показали результаты 2-х и 3-х этапов экспериментов (табл.) ацетилхолин (1×10^{-7} , 1×10^{-6} и 1×10^{-5} г/мл) при 1-м тестировании, т.е. до воздействия сыворотки крови, дозо-зависимо и обратимо снижал $A_{\min}$ (соответственно, до 65,6-98,4%, 52,7-55,4% и 40,1-45,2% от исходного уровня) и $A_{\max}$ (до 90,1-90,5%, 67,7-71,2% и 47,0-51,8%), т.е. проявлял отрицательный инотропный эффект, не изменяя при этом время достижения $A_{\max}$. Косвенно это указывает на то, что ацетилхолин уменьшал хроно-инотропные взаимоотношения.

Как показали результаты 4-го этапа экспериментов (табл., рис. 1), СПК-1:100 в серии 1 и 2 не влияла достоверно на $A_{\min}$ и $A_{\max}$, а в серии 3, т.е. при использовании ацетилхолина в концентрации 10^{-5} г/мл повышала $A_{\min}$ (до 118,6% — 144,4% от фонового уровня) и $A_{\max}$ (до 144,2% — 137,6%), что, скорее всего, является отражением восстановления сократимости после удаления ацетилхолина. Все это позволяет утверждать, что сама по себе сыворотка крови не влияет на сократимость миокарда.

В то же время, СПК-1:100 достоверно и обратимо снижала М-холинореактивность миокарда и снижала эффективность М-холинергического воздействия, т.е. проявляла М-холиноблокирующую активность, что особенно выражено при использовании ацетилхолина в высокой концентрации (10^{-5} г/мл). В серии 1 эта активность отмечена в 45,5-72,7% опытов, в серии 2 — в 80,0-90,0% опытов, а в серии 3 — в 80,0-100,0% опытов. Так, ацетилхолин (10^{-5} г/мл) при 1-м тестировании снижал $A_{\min}$ и $A_{\max}$, соответственно, в 80,0-100,0% и в 100% опытов, при 2-м тестировании — лишь в 10-50% и

Таблица

Показатели вызванной сократительной активности изолированного сердца лягушки при воздействии ацетилхолина и 100-кратно разведенной сыворотки пуповинной крови (в процентах)

Показатели сократительной активности	№ Электро- стиму- ляции	Этапы эксперимента						
		1	2	3	4	5	6	7
		Раствор Рингера	Ацетил- холин	Раствор Рингера	Сыворотка	Сыворотка + ацетилхолин	Раствор Рингера	Ацетилхолин
Серия 1. Ацетилхолин 10-7 г/мл (n=11)								
Amin	1	100	65,6±7,4 *	81,9±12,6	119,9±17,3	96,1±14,0	105,7±16,0	75,6±6,7***
Amax	1	100	90,1±8,2	93,3±14,0	102,5±6,8	99,9±10,5	118,5±15,4	79,2±5,3 ***
ВД Amax	1	100	106,2±19,1	108,6±18,1	110,9±10,2	103,0±5,0	126,5±18,9	96,1±8,1
Amin	2	100	98,4±14,8	125,3±18,8	132,0±17,8	87,7±13,3	106,4±15,8	84,3±13,0
Amax	2	100	90,5±10,0	99,1±8,4	113,3±8,0	86,3±6,3 **&	111,2±13,7	77,6±5,6 ***
ВД Amax	2	100	120,7±15,4	106,2±16,3	97,2±15,8	115,7±11,3	118,0±31,5	121,9±23,3
Серия 2. Ацетилхолин 10-6 г/мл (n=10)								
Amin	1	100	52,7±10,9 *	76,3±7,5 *	115,9±26,1	129,8±32,1 a	114,7±18,9	64,3±15,4***
Amax	1	100	71,2±5,8 *	86,8±4,2 *	111,1±6,0	90,5±7,7&a	111,4±8,5	69,6±4,1 ***c
ВД Amax	1	100	91,2±10,9	88,4±8,9	96,1±7,7	130,7±34,0	117,1±23,9	94,1±11,8
Amin	2	100	55,4±6,8 *	118,5±22,2	102,5±12,1	94,7±15,1 a	80,2±10,8	55,5±8,3*** c
Amax	2	100	67,7±6,9 *	92,6±5,2	104,4±3,4	96,4±2,7 a	96,3±3,2	73,7±5,1 ***c
ВД Amax	2	100	105,5±4,5	98,7±17,6	103,8±4,8	91,7±7,5	119,6±30,7	93,4±22,2
Серия 3. Ацетилхолин 10-5 г/мл (n=10)								
Amin	1	100	45,2±3,0 *	93,2±14,8	118,6±17,3	130,0±10,2**a	133,9±15,7**	59,9±10,0 ***c
Amax	1	100	51,8±5,7 *	99,5±11,9	144,2±26,4**	105,8±1,9**&a	129,6±11,5**	53,3±4,2 ***c
ВД Amax	1	100	87,9±12,8	118,9±21,2	106,7±10,7	147,9±32,0a	124,5±18,6	93,1±9,9
Amin	2	100	40,1±7,2 *	109,7±21,6	144,4±19,6 **	115,3±15,7 a	128,0±17,1	43,6±12,6 ***c
Amax	2	100	47,0±4,3 *	94,1±8,8	137,6±25,8**	106,2±3,3 a	120,3±9,9	48,8±4,4 ***c
ВД Amax	2	100	94,3±14,5	98,1±11,5	120,3±8,1**	157,5±34,0	163,2±28,8**	105,0±17,9
Д по Amin	1	Z	p ₁₋₃	Z	Z	Z	Z	Z
Д по Amax	1	Z	p ₁₋₃ p ₂₋₃	Z	Z	Z	Z	p ₁₋₃ p
Д по ВДАmax	1	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
Д по Amin	2	Z	p ₁₋₂ p ₂₋₃	Z	Z	Z	p ₂₋₃	p ₁₋₂ p ₁₋₃
Д по Amax	2	Z	p ₁₋₃ p ₂₋₃	Z	Z	p ₁₋₃ p ₂₋₃	p ₂₋₃	p ₁₋₃ p ₂₋₃
Д по ВДАmax	2	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z

Примечания: Показатели этапов 2 и 3 выражены в % к показателям этапа 1; этапов 4, 5 и 6 - в % к этапу 3, а этапа 7 - в % к этапу 6. Символы указывают на достоверные различия (p<0,05) между 1 и 2, 3 этапами (*), 3 и 4, 5 (**), 6 и 7 (***), 4 и 5 (&); 2 и 5 (a), 2 и 7 (b), 5 и 7 (c). Д – наличие достоверных различий (p<0,05) между сериями 1, 2 и 3; Z – достоверные различия отсутствуют; Amin – минимальная и Amax – максимальная амплитуды сокращений; ВД Amax – время достижения максимальной амплитуды.

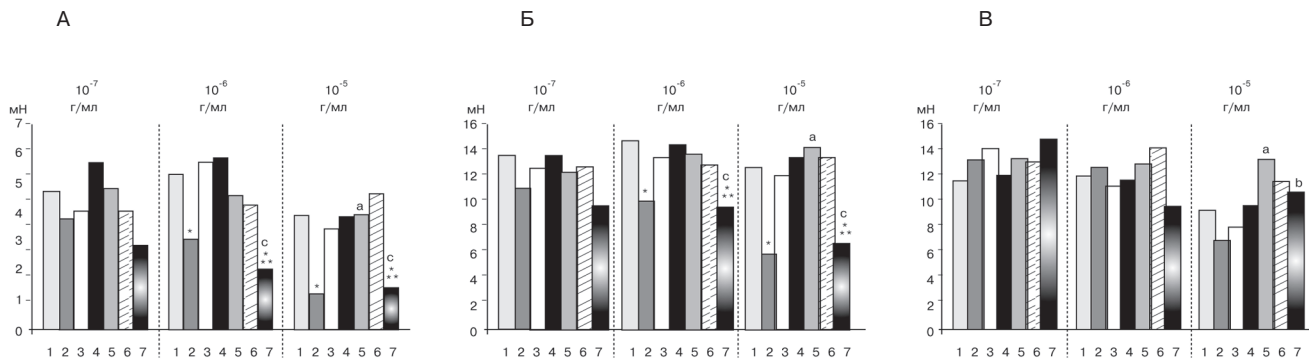


Рис. 1. Изменение минимальной (панель А) и максимальной (панель Б) амплитуды сокращений и времени достижения максимальной амплитуды (панель В) изолированного сердца лягушки в экспериментах по изучению М-холиноблокирующей активности сыворотки (1:100) пуповинной крови при использовании ацетилхолина в трех концентрациях (10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл). Этапы эксперимента: 1 - раствор Рингера, 2 – ацетилхолин, 3 - раствор Рингера, 4 – сыворотка крови, 5 - сыворотка крови + ацетилхолин, 6 - раствор Рингера, 7 – ацетилхолин. Символы указывают на достоверные различия (p<0,05) 2-го и 3-го этапов от 1-го (*), 4-го и 5-го от 3-го (**), 7-го этапа от 6-го (***), 5-го от 4-го (&), 5-го от 2-го (a), 7-го от 2-го (b) и 7-го от 5-го (c).

в 0,0-10% опытов, а при 3-м тестировании — в 70,0-80,0% и в 100,0%.

Количественный анализ результатов исследования (табл.) также демонстрирует способность СПК-1:100 проявлять М-холиноблокирующую активность, особенно при использовании ацетилхолина в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} г/мл. Так, в серии 1 показано, что при действии ацетилхолина до, на фоне и после удаления СПК-1:100 (т.е., соответственно, при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях) $A_{\min}$ при 1-й электростимуляции составила, соответственно, 65,6%, 96,1% и 75,6% от фонового уровня ($p_{1-2-3} > 0,1$), а при 2-й электростимуляции — соответственно, 98,4%, 87,7% и 84,3%, ($p_{1-2-3} > 0,1$); $A_{\max}$ при 1-й электростимуляции составила, соответственно, 90,1%, 99,9% и 79,2% ($p_{1-2-3} > 0,1$), а при 2-й электростимуляции — 90,5%, 86,3% и 77,6% ($p_{1-2-3} > 0,1$). В серии 2 $A_{\min}$ при 1-й электростимуляции составила, соответственно, 52,7%, 129,8% и 64,3% ($p_{2-1} < 0,05$), а при 2-й электростимуляции — соответственно, 55,4%, 94,7% и 55,5% ($p_{2-1,3} < 0,05$); $A_{\max}$ при 1-й электростимуляции составила, соответственно, 71,2%, 90,5% и 69,6% ($p_{2-1,3} < 0,05$), а при 2-й электростимуляции — соответственно, 67,7%, 96,4% и 73,7% ($p_{2-1,3} < 0,05$). В серии 3 $A_{\min}$ при 1-й электростимуляции составила, соответственно, 45,2%, 130,0% и 59,9% ($p_{2-1,3} < 0,05$), при 2-й электростимуляции — соответственно, 40,1%, 115,3% и 43,6% ($p_{2-1,3} < 0,05$); $A_{\max}$ при 1-й электростимуляции составила, соответственно, 51,8%, 105,8% и 53,3% ($p_{2-1,3} < 0,05$); а при 2-й электростимуляции — соответственно, 47,0%, 106,2% и 48,8% ($p_{2-1,3} < 0,05$). В целом, все эти изменения отразились на сдвиге кривой «доза-инотропный эффект ацетилхолина» (рис. 2) и на почти трехкратном повышении K_d для ацетилхолина (с 295,25 нг/мл до значений, превышающих 1000 нг/мл). Это означает, что СПК-1:100 уменьшает сродство М-холинорецепторов к ацетилхолину и выраженность М-холинергического воздействия на миокард. Блокируя отрицательный инотропный эффект ацетилхолина, СПК-1:100 одновременно уменьшала способность ацетилхолина снижать хроно-инотропные отношения, но при условии его использования в низких (10^{-7} г/мл) или средних (10^{-6} г/мл) концентрациях; высокие (10^{-5} г/мл) концентрации ацетилхолина сохраняли способность уменьшать хроно-инотропные отношения даже на фоне СПК-1:100. В целом, все это свидетельствует о том, что сыворотка пуповинной крови содержит ЭБМХР, который способен снижать М-холинореактивность миокарда лягушки.

В отдельных случаях (в серии 1 — в 27,3-45,5%, в серии 2 — в 10,0-20,0%, а в серии 3 — в 20,0% опытов) сыворотка проявляла М-холиносенсибилизирующую активность, т.е. усиливала отрицательный инотропный эффект ацетилхолина. Это указывает на наличие в крови ЭСМХР и его способность повышать М-холинореактивность миокарда лягушки.

Обсуждение

Таким образом, в опытах с миокардом лягушки впервые установлено, что СПК-1:100 препятствует проявлению отрицательного инотропного эффекта ацетилхолина (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл), а также уменьшает способность ацетилхолина (10^{-7} , 10^{-6} г/мл) снижать хроно-инотропные отношения. Все это можно объяснить наличием в крови ЭБМХР. При этом мы не исключаем, что ЭБМХР может также препятствовать проявлению других (хроно-, батмо- и дромотропного) эффектов ацетилхолина. В целом, данные литературы и результаты наших исследований позволяют заключить, что содержащийся в крови человека и животных ЭБМХР, представляет собой универсальный фактор, снижающий М-холинореактивность не только гладких мышц матки, сосудов, трахеи, как это было установлено ранее [6, 9, 13], но и миокарда. Можно предположить, что в условиях целостного организма ЭБМХР снижает эффективность М-холинергических влияний на деятельность всех структур, которые содержат М-холинорецепторы (сердце, гладкие мышцы дыхательных путей, матки, сосуды половых органов, сосуды ротовой полости, миоциты и glanduloциты пищеварительного тракта). Это означает, что эффективность М-холинергических влияний на деятельность различных органов в условиях целостного организма зависит не только от интенсивности парасимпатических воздействий, но и от содержания в крови ЭБМХР.

Природа ЭБМХР до настоящего времени не установлена. С одной стороны, известно, что фосфорилирование М-холинорецепторов с участием различных киназ может препятствовать передаче сигнала «вниз по течению», т.е. от рецепторов к внутриклеточным эффекторам [8]. С другой стороны, имеются сведения о способности ряда веществ снижать М-холинореактивность различных клеток. Это — гуаниновые нуклеотиды N-этилмалеимид, катионы натрия и аммония [8], нейропептид Y [17], олигопептиды слизистой дыхательных путей телят [11], дипептид пролин-глицин [2], а также ЛФХ [7]. По нашему мнению, основным компонентом ЭБМХР является ЛФХ, который, как известно, образуется в результате метаболизма основного компонента фосфолипидов всех клеток организма человека и животных — фосфатидилхолина, который накапливается при окислении липопротеинов низкой плотности [7]. Известно, что содержание ЛФХ возрастает при гиперлипидемии и атеросклерозе [7, 14], инфаркте миокарда [5] и других видах стресса [1], а также при активации перекисного окисления липидов. Недавно было установлено [6], что у больных с острым инфарктом миокарда содержание ЭБМХР в крови увеличено; регулярные физические тренировки, наряду с повышением функциональных возможностей организма уменьшают содержание ЭБМХР, что, вероятно, обусловлено уменьшением уровня ЛФХ. Это наблюде-

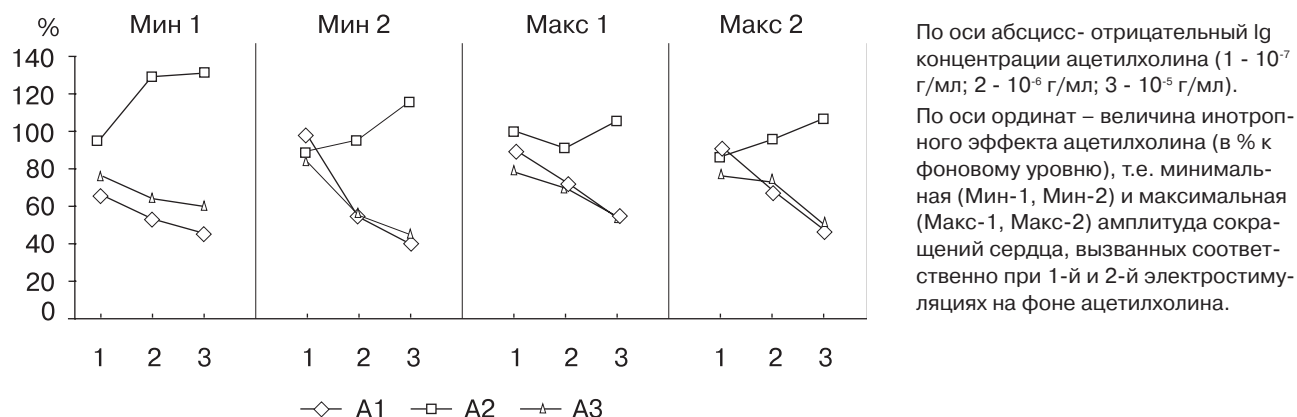


Рис.2. Зависимость инотропного эффекта ацетилхолина от его концентрации в среде, выявляемая до (A1), на фоне (A2) и после (A3) воздействия на изолированное сердце лягушки 100-кратно разведенной сыворотки пуповинной крови человека.

ние согласуется с данными литературы [3] о том, что систематические физические тренировки, повышают у здоровых людей вариабельность сердечного ритма, т.е. эффективность вагусных влияний на сердце. Все это указывает на причастность ЛФХ к реализации эффектов ЭБМХР, а, с другой стороны, — на важную физиологическую роль ЭБМХР в организме человека и животных. Следует отметить, что в настоящее время уделяется большое внимание ЛФХ, так как спектр его действия весьма широк. Например, в концентрациях 1-10 мкМ и ниже (этому соответствует 50-, 100- и даже 500-кратное разведение сыворотки крови) ЛФХ активирует перекисное окисление липидов [7] уменьшает продукцию NO в эндотелиоцитах [15], блокирует эндотелий-зависимое расслабление артерий [14], оказывает прямую вазоконстрикцию и положительный инотропный и хронотропный эффект, а также вызывает аритмию [7]. Все это указывает на актуальность дальнейшего исследования вопроса о природе ЭБМХР и его участии в процессах регуляции деятельности висцеральных органов, включая сердце.

Недавно в опытах с миометрием крысы было установлено наличие ЭСМХР в пуповинной крови плода и в венозной крови небеременных женщин [10]. Наши эксперименты с СПК-1:100 в определенной степени подтверждают наличие ЭСМХР в крови и доказывают его способность повышать М-холинореактивность миокарда лягушки. Наиболее вероятно, что в крови ЭСМХР находится в связанном состоянии, так как с уменьшением кратности разведения вероятность наблюдения М-холиносенсибилизирующего эффекта снижается. Закономерно встает вопрос о возможной природе этого фактора. В литературе отмечено, что эстрогены способны повышать чувствительность нейронов мозга и гладких мышц сосудов [8], затебрадин (как специфический блокатор ионного тока, активируемого гиперполяризацией) в присутствии эзерина повышает чувствительность кардиомиоцитов кролика [16], а глицин и дипептид глицин-пролин повышают ее у кардио-

миоцитов лягушки [2]. Имеют ли перечисленные вещества отношение к ЭСМХР должны показать будущие исследования.

В целом, представленные в работе данные указывают на наличие в организме человека и животных эндогенных модуляторов М-холинореактивности прямого действия, в том числе ЭБМХР и ЭСМХР, которые, вероятно, играют важную роль в процессах регуляции деятельности внутренних органов, в том числе — и сердца. Все это указывает на перспективность дальнейшего изучения вопроса о природе, механизме действия и роли этих важных компонентов системы регуляции хемоактивности органов и тканей.

В методическом отношении результаты наших исследований позволяют заключить, что изолированное сердце лягушки можно применять для оценки относительного содержания ЭБМХР и ЭСМХР. При этом наиболее целесообразно ацетилхолин использовать в средних концентрациях, т.е. 10^{-6} г/мл.

Выводы

1. Сыворотка пуповинной крови (1:100) не влияет на амплитуду сокращений изолированного сердца лягушки и его хроно-инотропные отношения, но препятствует проявлению отрицательного инотропного эффекта ацетилхолина (10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл). Это говорит о наличии в крови эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР).

2. В отдельных случаях сыворотка пуповинной крови повышает отрицательный инотропный эффект ацетилхолина, особенно при использовании его в низких (10^{-8} г/мл) концентрациях, что объясняется наличием в крови эндогенного сенсибилизатора М-холинорецепторов (ЭСМХР), который находится в связанном состоянии.

3. Предполагается, что эндогенные модуляторы М-холинореактивности (ЭБМХР и ЭСМХР) играют важную роль в регуляции деятельности сердца в условиях нормы и патологии.

Литература

1. Атаджанов М.А., Баширова Н.С., Усманходжаева А.И. и др. Спектр фосфолипидов в органах- мишенях при стрессе // Пат-физиология и экспер. терапия. - 1995.- №3.- С.46-48.
2. Бабская Н.Е., Ашмарин И.П., Действие дипептидов GLY-PRO, PRO-GLY, глицина и пролина на кардиотропные эффекты ацетилхолина. // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1998, №8.- С.139-141.
3. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине // Физиология человека.- 2002.- Т.28, № 2.- С.70-82.
4. Красникова Т.Л., Габрусенко С.А. бета-адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук. - 2000.- Т.31, №2.- С.35-50.
5. Мазур Е.С., Зубарева Г.М., Каргаполов А.В. Динамика уровня фосфолипидов крови у больных инфарктом миокарда// Кардиология. - 1996. - №4. - С. 65 - 68.
6. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И. и др. Содержание в сыворотке крови больных, перенесших острый коронарный инцидент, эндогенных факторов, изменяющих сократительную активность, β -адрено- и М-холинореактивность гладких мышц, и влияние на него физических тренировок // Вятский медицинский вестник.- 2002.- № 3.- С.42-54.
7. Проказова Н.В., Звездина Н.Д., Коротаева А.Л. Влияние люо-фосфатидилхолина на передачу трансмембранного сигнала внутрь клетки. Обзор //Биохимия. -1998. - Т.63, вып.1. - С.38-46.
8. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ: Монография. Волгоград, изд-во «Семь ветров».- 1999.- 640с.
9. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А. Изучение роли эндогенных модуляторов хемореактивности в регуляции коронарного кровотока // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.- 2002.- Т.88.- №7.- С.856-864.
10. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Трухин А.Н. Эндогенный М-холиносенсибилизатор как компонент системы эндогенных модуляторов холинореактивности, Физиологические проблемы адаптации/ Мат. конф.- Ставрополь, 2003.- С. 162-163.
11. Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л., Федин А.Н. и др. Релаксирующее действие олигопептидов, выделенных из слизистой трахеи и легочной паренхимы, на гладкую мускулатуру трахеи крыс. // Бюлл. эксп. биол. и мед.- 1992.- Т. 113, № 5.- С.483-486.
12. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адрено-модулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека. //Доклады РАН.- 1997.- Т. 352, № 1.- С. 124-126.
13. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л. и др. Утероактивные, β -адреномодулирующие и М-холиномодулирующие свойства сыворотки пуповинной крови человека. // Доклады РАН.- 2003- Т. 388, № 5. - С. 704-707.
14. Chen L., Liang B., Froese D. et al. Oxidative modification of low density lipoprotein in normal and hyperlipidemic patients: affect of lysophosphatidylcholine composition on vascular relaxation // J. Lipid Res. - 1997. - V.38, №3.- С.546-553.
15. Kikuta K., Sawamura T., Miwa S. et al. High-affinity arginine transport of bovine aortic endothelial cells is impaired by lysophosphatidylcholine // Circ. Res.- 1998.- Vol. 82, №11.- P.1088-1096.
16. Kodama I., Suzuki R., Hohjo H. et al.. The effects of zatebradine (UL-FS 49) on the negative chronotropic effect of acetylcholine on the sinoatrial node // Environ. Med.- 1995.- Vol 37, №1.- P. 69-72.
17. Miura M., Belvisi M., Stretton C. et al. Role of K⁺ channels in the modulation of cholinergic neural responses in guinea-pig and human airways // J. Physiol.- 1992.- V.455, №1.- P.1-15.

Abstract

*In experiments with isolated hearts from 31 frogs (*R. ridibunda*), acetylcholine (10-7, 10-6, 10-5 g/ml) in a dose-dependent manner reduced contraction amplitude during electrostimulation (30 s, 1 Gz, 5 ms, 5-10 W). The time to achieve maximal amplitude did not change, that meant the serum had negative inotropic effect, weakening chrono-inotropic correlations. Serum from umbilical blood in titer 1:100 (SUB-1:100) did not affect contraction amplitude and chrono-inotropic correlations. But, due to endogenous blocker of M-cholinoreceptors (EMCRB), it decreased myocardial M-cholinoreactivity, demonstrating M-cholinoblocking properties. In particular, the serum shifted the dose-effect curve right- and downward, increasing acetylcholine K_d by more than 3 times. Serum acetylcholine affinity to M-CHR diminished, and M-cholinergic influence on the heart became less effective. The serum decreased acetylcholine potential (10-7 and 10-6 g/ml) to weaken chrono-inotropic correlations. In some cases, SUB-1:100, due to endogenous M-cholinoreceptor stabilizer (EMCRS), increased negative inotropic effect of acetylcholine. The nature of EMCRB and EMCRS, together with their possible normal and pathologic role in regulating the heart function, is discussed.*

Keywords: frog miocardium, acetylcholine, serum from umbilical blood, m-cholinoreactivity dynamics.

Поступила 20/06-2003

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ:
АТЕРОГЕННАЯ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, РОЛЬ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ***Кремнева Л.В., Шалаев С.В.*

Тюменский кардиологический центр - филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН

Среди предложенных концепций патогенеза атеросклероза наибольшее признание получила липидная гипотеза, согласно которой циркулирующие в кровотоке липиды проникают под эндотелий, накапливаются в интима сосудистой стенки, привлекают негранулярные лейкоциты и образуют атеросклеротические бляшки. Основные положения липидной гипотезы многократно подтверждены в клинических и патоморфологических исследованиях, тем не менее, детальные механизмы образования бляшек и их трансформации в осложненные коронарные поражения, являющиеся основой острых коронарных синдромов, недостаточно ясны.

В центральной части атеросклеротической бляшки расположено липидное ядро, содержащее внеклеточные липиды [29]. Проникновение атерогенных липопротеинов из кровотока в сосудистую стенку осуществляется через эндотелиальные клетки и межклеточные пространства после связывания липидов поверхностными структурами эндотелиоцитов и их последующего транспорта в составе эндоцитозных везикул [10]. Значительная доля липидов бляшки приходится на внутриклеточный холестерин (ХС), основная масса которого содержится в пенистых клетках. Согласно современным представлениям, этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании атеросклеротических бляшек. Роль обнаруженных в липидных бляшках других клеточных элементов (лимфоциты, гладко-мышечные клетки, пул ненакапливающих ХС макрофагов) заключается не столько в накоплении липидов, сколько в регуляции состава и стабильности атером [25, 41]. Пенные клетки образуются в сосудистой стенке преимущественно из макрофагов. Однако превращение макрофагов в пенные клетки происходит лишь при инкубации их с модифицированными, но не нативными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Связывают это с тем, что модифицированные ЛПНП (мЛПНП), в отличие от нативных, взаимодействуют со специфическими рецепторами клеточных мембран (scavenger-рецептор), при этом не уменьшается синтез эндогенного ХС, как это характерно для «классического» апо В-Е-рецептора, и процесс накопления ХС в клетке становится нерегулируемым. Содержание ХС в мак-

рофагах может увеличиться 20-60-кратно. При гибели пенистых клеток освобождающиеся липиды поступают во внеклеточное пространство и формируют липидное ядро бляшки.

Выделяют следующие виды мЛПНП: перекисно-модифицированные, ацетилированные, ацетоацетилированные, сукцинизированные, гликозилированные, циркулирующие иммунные комплексы, содержащие ХС (ХС ЦИК).

Среди различных форм мЛПНП наиболее важная роль в атерогенезе, по-видимому, принадлежит окисленным ЛПНП (оЛПНП). Одна из ведущих причин образования оЛПНП *in vivo* — окислительный стресс — состояние, характеризующееся нарушением равновесия между активностью антиоксидантной системы и продукцией активных форм кислорода с преобладанием последних [49]. Основными индукторами окислительной модификации липопротеинов в сосудистой стенке являются супероксиданион и NO-радикал (ONOO-) — пероксинитрит [30, 35] (рисунок). В эксперименте показано, что к окислительной модификации ЛПНП способны различные клетки сосудистой стенки: эндотелиоциты [51], макрофаги [34], гладко-мышечные клетки [30]. Однако ведущее значение в этом процессе принадлежит макрофагам [57]. Эти клетки секретируют активные формы кислорода, а также миелопероксидазу, при участии которой образуется гипохлоританион — сильный окислитель ЛПНП [6].

Модификация ЛПНП сопровождается изменением их физических свойств и химического состава. Так, у пациентов с коронарным атеросклерозом в циркулирующих мЛПНП, в сравнении с нативными, обнаружено сниженное содержание сиаловой кислоты, некоторых фракций фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина), свободного, эстерифицированного ХС и повышенный уровень лизофосфатидилхолина, полиненасыщенных жирных кислот, продуктов перекисного окисления липидов. При модификации ЛПНП в них уменьшается содержание антиоксидантов — коэнзима Q, альфа- и бета-токоферолов, бета-каротина, ликопина. Вследствие сниженного содержания антиоксидантов и увеличенного уровня полиненасыщенных

жирных кислот, мЛПНП более подвержены окислению, чем нативные. мЛПНП имеют большую плотность и меньший размер частиц [11]. Модификация ЛПНП приводит к увеличению их сродства к scavenger-рецепторам [57], повышению захвата клетками и снижению скорости внутриклеточной деградации [11]. В сосудистой стенке мЛПНП поглощаются преимущественно макрофагами, поэтому указанные процессы сопровождаются накоплением в этих клетках значительного пула липидов, в первую очередь – эфиров ХС, и превращением их в пенистые.

Теоретически рассчитано, что период, необходимый для превращения макрофага в пенистую клетку при поглощении мЛПНП, должен составлять около 15 лет [11]. Вместе с тем, клинические наблюдения свидетельствуют, что образование атеросклеротических бляшек может происходить существенно быстрее. К настоящему времени раскрыты некоторые механизмы, которые способны усиливать атерогенный эффект мЛПНП, среди них: формирование иммунных комплексов, содержащих мЛПНП; комплексов мЛПНП с компонентами соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки; образование агрегатов липопротеинов [11].

Модификация ЛПНП сопровождается появлением у частиц антигенных детерминант, к которым вырабатываются антитела [49]. Образующиеся соединения (ЛПНП-антитела) получили название холестерин-содержащих иммунных комплексов. Согласно данным [4], ХС ЦИК – наиболее атерогенный компонент сыворотки крови у лиц с гиперлипидемией. При культивировании перитонеальных макрофагов с ХС ЦИК происходит многократное (в среднем, 60-кратное) нарастание содержания эфиров ХС и трансформация их в пенистые клетки [33]. На ХС ЦИК приходится около 5,7% от общего количества фиксированных в бляшке ЛПНП [2]. Описана возможность образования комплекса ХС ЦИК с С1q – компонентом комплемента и фибронектином [43], что приводит к еще более выраженному накоплению липидов в клетках. По данным [1], выраженность поражения коронарных артерий соотносится с уровнем в крови ХС ЦИК.

Модифицированные ЛПНП легко образуют агрегаты. Последние поглощаются фагоцитами. При этом скорость поглощения ЛПНП существенно возрастает, а внутриклеточная деградация замедляется [54], что создает условия для более быстрого накопления липидов в клетках.

Тот же механизм повышения атерогенного потенциала липопротеинов (активация фагоцитоза – замедление внутриклеточной деградации) характерен для комплекса, образованного мЛПНП с компонентами соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки – коллагеном, эластином, протеогликанами [42].

Преобладающей формой мЛПНП в сосудистой стенке у больных ИБС, вероятно, являются оЛПНП. По мнению [15], окисление ЛПНП в сосудистой стенке осуществляется в два этапа. Начальная фаза модификации протекает без участия моноцитов, при контакте ЛПНП с эндотелием, и характеризуется образованием частиц с повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов, но без существенных нарушений в составе апопротеина В. Эти липопротеины получили название минимально окисленных ЛПНП. Согласно [15], минимально оЛПНП являются инициаторами воспаления в сосудистой стенке (рисунок). Минимально оЛПНП способствуют экспрессии белка MCP-1 (белок хемоаттракции моноцитов-1), привлекающего моноциты из кровотока в сосудистую стенку в зону отложения липидов; белка M-CSF (фактор, стимулирующий колонии моноцитов), способствующего поддержанию жизнеспособности моноцитов, их дифференцировке, а также экспрессии генов scavenger – рецепторов. На следующем этапе модификации под влиянием минимально оЛПНП в макрофагах увеличивается продукция активных форм кислорода, что вызывает дальнейшее окисление ЛПНП. При этом повышается сродство ЛПНП к scavenger – рецепторам макрофагов, последние неограниченно поглощают ХС. ЛПНП, близкие по свойствам к *in vivo* оЛПНП, были выделены из атеросклеротических бляшек человека [48]. Поэтому оЛПНП в последние годы рассматривают как важный фактор риска атеросклероза, индуктор образования и роста атеросклеротических бляшек [24, 47, 52, 55].

Итак, мЛПНП проникают под эндотелий, накапливаются в интима сосудистой стенки, образуя липидное ядро бляшки. В его составе обнаружены следующие фракции липидов: свободный и эстерифицированный ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЦИК, гидроперекиси фосфолипидов, три-, ди- и моноацилглицериды, насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты [41].

От величины и состава липидного ядра зависит такая важная характеристика бляшки, как ее стабильность. Признано, что разрывам более подвержены небольшие, мягкие бляшки, содержащие много липидов и имеющие тонкую фиброзную капсулу [21, 27]. Критическим для разрыва, по мнению [14, 21], является содержание липидов в атероме более 40% от ее объема. Важное значение для стабильности атеромы имеет состав липидов. Эфиры ХС «разжижают» ядро бляшки, а кристаллический ХС, повышенное содержание лецитина делают его более твердым [37]. Для нестабильных, склонных к разрыву, бляшек характерно повышенное содержание полиненасыщенных жирных кислот – таких, как линолевая, арахидоновая [26].

Окисленные полиненасыщенные жирные кислоты обладают проагрегантными свойствами [16], что способствует тромбообразованию в случае разрыва атеромы.

Состав липидного ядра бляшки не остается постоянным [37]. Изменения в липидном спектре крови отражаются на составе липидного ядра атеромы. Повторные волны липоидоза, вследствие увеличения уровня в крови модифицированных форм липопротеинов при гиперхолестеринемии, под воздействием неспецифических факторов (курение, оксидативный стресс, инфекционные агенты) способствуют накоплению липидов в сосудистой стенке и росту сформированных атером. Описан и обратный процесс регрессии и стабилизации коронарных поражений, который наблюдали под влиянием гиполипидемических средств [38, 56]. Предполагают, что стабилизация бляшки может быть связана с изменением содержания в ней ХС, эфиров ХС, антиоксидантов, жирных кислот [41]. Однако конкретные изменения, происходящие в составе липидного ядра бляшки при ее стабилизации, остаются мало известными.

Не менее важное значение в регуляции стабильности атеромы, согласно последним данным, принадлежит клеточным элементам бляшки: Т-лимфоцитам, макрофагам, миоцитам. Предполагают, что существует взаимосвязь между содержанием липидов в крови и клеточным составом бляшки. Механизмы этой взаимосвязи недостаточно ясны. В настоящее время предпочтению отдается гипотезе, согласно которой МЛПНП являются тем субстратом, который инициирует миграцию негранулярных лейкоцитов из кровотока в интиму сосудистой стенки, активирует атером-ассоциированные клетки и регулирует продукцию ими медиаторов воспаления — цитокинов [15].

Обнаружено, что оЛПНП активируют ядерный фактор транскрипции NFκB, ответственный за экспрессию на эндотелии молекул адгезии VCAM, ICAM, Р-селектина [18]. Адгезия лейкоцитов на эндотелии — первый этап их миграции в интиму сосудистой стенки.

Как было указано выше, оЛПНП индуцируют продукцию в эндотелии белка MCP-1, определяющего направленное движение моноцитов в зону отложения липидов [50]. В липидном ядре бляшки мигрировавшие из кровотока моноциты превращаются в макрофаги. Важную роль в поддержании жизнеспособности макрофагов, их липидном метаболизме, в предупреждении преждевременного старения и гибели играет фактор М-CSF. Экспрессия генов М-CSF в клетках сосудистой стенки регулируется МЛПНП. Обнаружено, что М-CSF не только стимулирует экспрессию генов scavenger-рецепторов, но и апопротеина Е, который регулирует «обратный» транспорт ХС из клеток. Введение животным рекомбинантного М-CSF задер-

живало развитие атеросклеротических поражений в аорте [5]. М-CSF принадлежит также важная роль в дифференцировке макрофагов в бляшках. В атеросклеротических поражениях обнаружено три популяции макрофагов: клетки, захватывающие МЛПНП и трансформирующиеся в пенные; клетки, не накапливающие ХС, а участвующие в презентации антигена — Т-лимфоциты; клетки, продуцирующие медиаторы воспаления — цитокины [5].

Имеются доказательства того, что взаимодействие МЛПНП с клетками сосудистой стенки изменяет их функциональное состояние. Так, оЛПНП вызывают дисфункцию эндотелия: ингибируют активность NO-синтазы, уменьшая содержание оксида азота [20]; стимулируют продукцию вазоконстрикторов эндотелина-1, простагландина I₂, что нарушает эндотелийзависимую дилатацию сосудов [17]; индуцируют экспрессию рецепторов адгезии [18]; влияют на антитромбогенную активность эндотелиальной поверхности, снижая уровень тканевого активатора плазминогена и повышая содержание ингибитора активатора плазминогена-1 [20]. Не исключается, что повышенное содержание оЛПНП — одна из причин апоптоза эндотелиальных клеток [17].

Предполагают, что модифицированные липопротеины активируют клетки воспалительного ряда. В исследовании [8] установлено, что лейкоциты секретируют фактор некроза опухоли α (TNF-α), и его содержание в крови увеличено у больных ИБС; выявлена взаимосвязь между уровнем ЛПОНП и триглицеридов, с одной стороны, и TNF-α — с другой. Авторы высказали предположение, что повышенное содержание цитокинов в крови при ИБС связано с активацией их продукции иммунокомпетентными клетками больных, сенсибилизированных к ЛПНП. Аналогичные данные представлены [9]. Согласно этому сообщению, липопротеины способны воздействовать на пролиферативную активность Т и В — лимфоцитов и продукцию интерлейкина-1 (IL-1) и IL-2. Показано, что инкубация человеческих моноцитарных клеток с перекисно-модифицированными ЛПНП приводит к активации Т-лимфоцитов, увеличению продукции IL-2 и экспрессии HLA-DR антигенов на Т-клетках. Перекисно-модифицированные ЛПНП вызывали 6-10-кратное увеличение уровня IL-1b в активированных макрофагах человека [5]. Окисленные, но не нативные ЛПНП индуцировали продукцию IL-8, причем эта продукция увеличивалась пропорционально степени окисления ЛПНП [3].

Считают, что секретируемые клетками атеромы цитокины (TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, М-CSF, GM-CSF, интерферон-гамма и др.) имеют важное значение в регуляции состава и стабильности бляшек. Ключевое значение в этих процессах сегодня отводят TNF-α и IL-1b.

Согласно литературным данным [5], TNF-а способствует перекисной модификации ЛПНП и их захвату макрофагами, подавляет активность клеточной липопротеинлипазы, что создает условия для незавершенного катаболизма липидов и трансформации клеток в пенные. TNF-а может индуцировать продукцию других цитокинов: IL-1, IL-8, M-CSF, GM-CSF; экспрессию белков адгезии (рисунок). Установлено, что IL-1 стимулирует экспрессию лейкоцито-адгезивных молекул на эндотелиальной поверхности, пролиферацию гладко-мышечных клеток, активирует продукцию тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов. IL-1 так же, как и TNF-а регулирует синтез других цитокинов. Важный эффект IL-1 – стимуляция синтеза белков «острой фазы» воспаления. Поэтому IL-1 и FNO-а рассматривают как провоспалительные цитокины, запускающие комплекс воспалительных реакций. Провоспалительные цитокины регулируют активность матриксдеградирующих энзимов, а гамма-интерферон – продукцию коллагена в сосудистой стенке [36]. Сниженная продукция коллагена в сочетании с повышенной активностью матриксдеградирующих энзимов способствуют ослаблению покрышки атеромы и ее разрыву. Важен тот факт, что между мЛПНП и секретируемыми цитокинами создается замкнутый порочный круг: мЛПНП инициируют синтез клетками атеромы цитокинов, а цитокины, увеличивая продукцию супероксиданиона макрофагами, вызывают модификацию липопротеинов.

Среди различных форм мЛПНП наиболее изученными являются оЛПНП. Полученные к настоящему времени данные позволяют считать, что оЛПНП инициируют основные звенья образования бляшек и прогрессирования атеросклероза. В эксперименте на кроликах выявлено, что уровень липидных перекисей в циркулирующих липопротеинах ассоциируется с объемом и распространенностью атеросклеротических поражений [40]. Поэтому [12,31] предлагают рассматривать оЛПНП как ранний специфический липидный маркер атеросклероза.

Экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли мЛПНП в патогенезе атеросклероза, получили подтверждение в клинических исследованиях. Обнаружена повышенная чувствительность ЛПНП к окислению у больных ИБС [7], причем в группе пациентов с выраженным коронарным поражением чувствительность ЛПНП к окислению была выше [23]. Установлена взаимосвязь между титром антител к окисленным ЛПНП и количеством гемодинамически значимых стенозов периферических

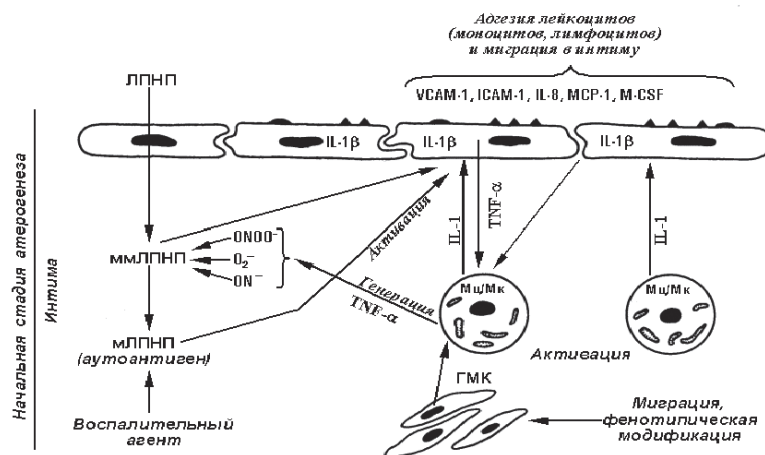


Рис. Провоспалительная активность мЛПНП (по В.А.Нагорневу, Е.Г.Зота, 1996).

мЛПНП - модифицированные ЛПНП; ммЛПНП - минимально модифицированные ЛПНП; VCAM-1 - сосудистая адгезивная молекула - 1; ICAM-1 - межклеточная адгезивная молекула - 1; MCP-1 - моноцитарный хемотаксический белок - 1; M-CSF - моноцитарный колонийстимулирующий фактор; IL-1, -8 - интерлейкин-1, -8; TNF-а - фактор некроза опухоли альфа, Мц/Мк - макрофаг моноцитарного происхождения, ГМК - гладко-мышечные клетки.

артерий [22, 39]. Согласно данным [31], содержание перекисно-модифицированных ЛПНП существенно выше у пациентов с острыми коронарными синдромами, чем у больных стабильной стенокардией. Поэтому уровень перекисно-модифицированных ЛПНП рекомендуют использовать как маркер нестабильности бляшек. При исследовании антител к оЛПНП у мужчин среднего возраста с дислипидемией было зарегистрировано повышенное их содержание в крови [44], что ассоциировалось с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий и последующим развитием инфаркта миокарда [32, 44]. J.T.Salonen et al. [46] наблюдали прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных с увеличенным уровнем антител к оЛПНП. Авторы предлагают рассматривать повышенный уровень антител к оЛПНП как фактор риска прогрессирования атеросклероза [44] и развития инфаркта миокарда у мужчин с дислипидемией [46].

Таким образом, к настоящему времени мЛПНП отводят ключевое значение в патогенезе атеросклероза. Считают, что важная роль мЛПНП сохраняется на всех этапах эволюции бляшки – от образования липидных пятен до формирования осложненных сосудистых поражений. оЛПНП предлагают рассматривать как специфический липидный маркер атеросклероза [12, 31], перекисно-модифицированные ЛПНП – как маркер нестабильности бляшек и острых коронарных синдромов [31], а уровень антител к оЛПНП – как фактор риска прогрессирования атеросклероза [32, 46] и развития инфаркта миокарда [44].

Литература

1. Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и соавт. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза// Кардиология. 1995; 11: 39-45.
2. Денисенко А.Д. Роль аутоиммунных комплексов липопротеид-антитело в обмене липидов и в атерогенезе. Автореф. дис. д-ра мед наук. Л.: НИИЭМ РАМН 1991; 42.
3. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы// Клини. иммунопатол. 2001; 3: 6-14.
4. Качарава А.Г. Изучение взаимосвязи между содержанием основных компонентов холестерин- содержащих циркулирующих иммунных комплексов и атерогенным потенциалом сывотки крови/ Автореф.дис. канд.мед.наук. М. 1992;21.
5. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез. Успехи совр. биологии 1996; 116: 3: 320-331.
6. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Свободно-радикальная модификация липопротеинов крови и атеросклероз//Биол. мембраны. 1993; 10: 4: 341-361.
7. Рагино Ю.И., Рабко А.Б., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепарин-осажденных липопротеинов сывотки крови у больных инфарктом миокарда//Клини. лаб. диагн. 1999; 7: 3-5.
8. Сергеева Е.Г., Огурцов Р.П., Зиновьева Н.А. и др. Туморнекротизирующий фактор и состояние иммунореактивности у больных ишемической болезнью сердца: клинико-иммунологические сопоставления// Кардиология. 1999; 39: 3: 26-28.
9. Суркина И.Д., Степура О.Б., Пак Л.С. и др. Иммуно-интерфероновая система и сердечно-сосудистые заболевания//Кардиология 1999; 4: 59-62.
10. Тарарак Э.М., Сухова Г.К. Электронногистохимическое изучение состояния гликокаликса и эндотозита эндотелия аорты человека в процессе атерогенеза// Ангиология и сосудистая хирургия 1999; 5: 204-217.
11. Тертов В.В. Множественно - модифицированные липопротеиды низкой плотности, циркулирующие в крови человека// Ангиология и сосудистая хирургия 1999; 5: 218- 240.
12. Ahotupa M., Asankaro T.J. Baseline diene conjugation in LDL lipids: an indicator of circulating oxidized LDL//Free. Radic. Biol. Med. 1999; 27: 1141-1150.
13. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction//J. Am. Coll. Cardiol. 1988; 12: 56-62.
14. Ambrose J.A., Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. Arch Intern Med 1996; 156: 8: 1382-1391.
15. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics// Circulation. 1995; 91: 2488-2496.
16. Bottcher C.J.F., Woodford F.P., Romeny-Wächter C.C. et al. Fatty acid distribution in lipids of arterial wall// Lancet. 1958; i: 1378-1383.
17. Boulanger C.M., Tanner F.G., Bea M.L. et al. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endotelin from human and porcine endothelium//Circulat. Res. 1992; 70: 1191-1197.
18. Brand K., Eisele T., Kreusel U. et al. Dysregulation of monocytic nuclear factor-kappa B by oxidized low- density lipoprotein// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17: 1901-1909.
19. Chen R.M., Fisher-Dzoga K. Effect of hyperlipemic serum on the lipid accumulation and cholesterol flux of rabbit aortic medial cells//Atheroscler. 1977; 28: 339-353.
20. Dart A.M., Chin-Dusting J.P.F. Lipids and endothelium// Cardiovasc. Res. 1999; 43: 308-322.
21. Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N. et al. Risk thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content//Br. Heart. J. 1993; 69: 377-381.
22. De Geest B., Collen D. Antibodies against oxidized LDL for non-invasive diagnosis of atherosclerotic vascular disease//Eur. Heart. J. 2001; 22: 1517-1518.
23. De Rijke Y.B., Voegelzang C.J.M., van Berkel T.J.C. et al. Susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in coronary bypass patient. Lancet 1992; 340: 858-859.
24. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., et al. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL// Free Rad. Biol. Med. 1992; 13: 341-360.
25. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology// Circulation. 1994; 90: 2126-2146.
26. Fuster V., Badimon J.J. Regression and stabilisation of atherosclerosis means regression or stabilisation of what we don't see in the arteriogram//Eur. Heart. J. 1995; 16: 6-12.
27. Gerts S.D., Roberts W.C. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques// Am. J. Cardiol. 1990; 66: 1368-1372.
28. Goldstein J.L., Anderson R.G.W., Brown M.S. Coated pits, coated vesicles and receptor-mediated endocytosis// Nature. 1979; 279: 679-685.
29. Guyton J., Klemp K. Development of the atherosclerotic core region: chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta//Arterioscler. Thromb. 1994; 14: 1305-1314.
30. Heinecke J.W., Baker L., Rosen H., Chait A. Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells// J. Clin. Invest. 1986; 77: 757-763.
31. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein, and cardiovascular disease//Ther. Apher. 1999; 3: 287-293.
32. Inoue T., Uchida T., Kamishirado H. et al. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease// J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1871-1886.
33. Klimov A.N., Denisenko A.D., Popov A.V. et al. Lipoprotein-antibody immune complexes, their catabolism and role in foam cell formation//Atheroscler. 1985; 85: 1-15.
34. Leake D.S., Rankin S.H. The oxidative modification of LDL by macrophages// Biochem. J. 1990; 270: 741-748.
35. Liauder L., Soriano F.G., Szabo C. Biology of nitric oxide signaling // Crit. Care. Med. 2000; 28: 37-52.
36. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes// Circulation 1995; 91:11: 2844-2850.
37. Loree H.M., Tobias B.J., Gibson L.J. et al. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools//Arterioscler. Thromb. 1994; 14: 230-234.
38. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: a Multicentre Anti-Atheroma Study// Lancet. 1994; 334: 633-638.
39. Monaco C., Crea F., Niccoli G. et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease: pathophysiological implications//Eur. Heart. J. 2001; 22: 1572-1577.
40. Moriel P., Okawabata F.S., Abdalla D.S. Oxidized lipoproteins in blood plasma: possible marker of atherosclerosis progression// Arch Intern. Med. 1994; 54: 2605-2609.
41. Oliver M.F., Davies M.J. The atheromatous lipid core//Eur. Heart. J. 1998; 19: 16-18.
42. Orekhov A.N., Tertov V.V., Mukhin D.N. et al. Insolubilization of low density lipoprotein induces cholesterol accumulation in cultured subendothelial cells of human aorta// Atheroscler. 1989; 79: 59-70.
43. Orekhov A.N., Tertov V.V., Kabakov A.E. et al. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation//Arterioscler. Thromb. 1991; 11: 316-326.
44. Purrunen M., Manttari M., Manninen V. et al. Antibody against oxidised low-density lipoprotein predicting myocardial infarction// Arch. Intern. Med. 1994; 154: 2605-2609.
45. Regnstrom J., Nilsson J., Tornvall P. et al. Susceptibility low-density lipoprotein to oxidation and coronary atherosclerosis in man// Lancet. 1992; 339: 1183-1186.
46. Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis// Lancet. 1992; 339: 883-887.
47. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E. et al. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity// N. Engl. J. Med. 1989; 320: 915-924.

48. Steinberg D. LDL oxidation and atherogenesis. Atherosclerosis IX, R and L Creative Commun// Ltd, Tel Aviv, Israel 1992; 41-46.
49. Steinberg D. Oxidisation of LDL «could be important»// Focus 1995; 2:4.
50. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis// Circulation 1997; 95: 1062-1071.
51. Steinbrecher U.P., Parthasarathy S.? Leake D.S. et al. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation phospholipids// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984; 81: 3883-3887.
52. Steinbrecher U.P. Oxidatively modified lipoproteins// Lipidol. 1990; 1: 411-415.
53. Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A. et al. Three types of naturally occurring modified lipoproteins induce intracellular lipid accumulation in human aortic intimal cells - the role of lipoprotein aggregation// Eur. J. Clin. Biochem. 1992; 30: 171- 178.
54. Tertov V.V., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Aggregation of modified lipoproteins and lipid accumulation in human aortic cells. Molecular Biology of Atherosclerosis// Proceedings of the 57 EAS Meeting 22-25 May 1991, Lisbon, Portugal. M.J. Halpern (ed) John Libbey & Company Ltd. 1992; 37-44.
55. Tood J.A. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans// J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 3: 631-638.
56. Waters D., Higginson L., Gladston P. et al. Effects of monotherapy with HMGCoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial // Circulation. 1994; 89: 959-968.
57. Yla-Herttuala S. Biochemistry of the arterial wall in developing atherosclerosis// Ann. NY. Acad. Sci. 1991; 623: 40-59.

Поступила 03/02-2002

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

cardio.medi.ru Сайт для врачей-кардиологов

Информация для профессионалов здравоохранения!

Сердечно-сосудистые средства

Ингибиторы АПФ
 Капотен
 Коверекс
 Моакс
 Моноприл
 Тензиомин
 Эналаприл
 Берлиприл 5
 Инвирин
 Корприл
 Эналаприл-акри

Антагонисты рецепторов ангиотензина
 Атакан
 Тевентен

Бета-адренблокаторы
 Акрилол
 Анаприлин
 Атенолол-акри
 Вискен
 Коргард
 Небилет ретард
 Обзидан
 Санорм

Статин
 Метопролол

На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антипрогрессирующего эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81мг) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина.
[The 28th International Stroke Conference, Abstract P291.](#)

Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.

Стеловые клетки: новые клеточные технологии в медицине В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)

В декабрьском номере журнала *Circulation* 2002;106:3143-3421 опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)

В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA. 2002;288:2981-2997] были в представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов [Подробнее...](#)

Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17-20 ноября в Чикаго... Основные материалы на русском языке [здесь...](#)

В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходил очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Бахтияров Р.З.

Оренбургская государственная медицинская академия

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [12]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [12].

Сегодня выделяют следующие функции сосудистого эндотелия [1]:

1. Высвобождение вазоактивных агентов: оксида азота (NO), эндотелина, ангиотензина 1 (и, возможно, ангиотензина II), простациклина, тромбосана.

2. Препятствие гемокоагуляции и участие в фибринолизе за счет тромборезистентной поверхности эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует «прилипанию» — адгезии — тромбоцитов к стенке сосуда), образование простациклина и NO — естественных дезагрегантов, образование тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов.

3. Иммунные функции: секреция интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов)

4. Ферментативная активность: экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток: секреция эндотелиального фактора роста, секреция гепариноподобных ингибиторов роста.

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний: важность сохранения целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например, ацетилхолина.

Эндотелиальные клетки, выполняя разнообразные функции, представляют конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, формирующего гемодинамические реакции [4, 27].

Сформировалось представление о дисфункции эндотелия (ДЭ), под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [3].

В последние годы довольно четко сформулирована концепция общего сосудистого риска, которая рассматривает атеросклероз с точки зрения прогностического значения процессов, происходящих в сосу-

дистой стенке [31]. Большинство основных осложнений атеросклероза — таких, как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть, мозговой инсульт, являются тромботическими [11]. Огромное значение в процессе атеротромбоза придается роли факторов риска атеросклероза, неблагоприятное воздействие которых во многом реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия и его взаимодействий с кровотоком [32]. В связи с этим, ряд авторов предлагает использовать показатели функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений артерий и для определения риска тромботических осложнений атеросклероза [7, 20, 25, 26]. Эндотелиоциты могут вовлекаться и в инфекционные процессы [2, 6].

Отсюда ясна актуальность вопроса о методиках, позволяющих качественно и количественно оценить дисфункцию эндотелия, что позволило бы разработать пути ее коррекции.

Прогрессирование атеросклероза сосудов может быть оценено неинвазивным методом — при помощи ультразвукового сканирования определяется толщина интимы — медики средних сегментов общих сонных артерий. Результаты интерпретируют следующим образом: толщина менее 0,1 мм — отсутствие атеросклеротических изменений; 1,0-1,3 мм — локальное утолщение интимы; >1,3 мм — атеросклеротическая бляшка [34]. Оценку можно проводить до и после лечения.

Исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса основано на измерении диаметра сосуда (с помощью ультразвуковых методик) и периферического сосудистого сопротивления (оклюзионная плетизмография).

Принцип методик клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия можно представить как измерение действия эндотелий-зависимого стимула (фармакологического или механического) на диаметр сосуда и/или кровотока по нему. Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин, из механических — временную окклюзию сосуда с измерением реакции крупного сосуда на реактивную гиперемия. Действие стимулов изучается во время прямой ангиографической (чаще всего коронарной) и ультразвуковой визуализации. Кровоток измеряют доплерографически, в том числе внутрисосудистыми датчиками [3].

Проба с ацетилхолином при коронарографии [3]. После катетеризации коронарных артерий и оценки исходных ангиограмм интраартериально вводится раствор ацетилхолина в последовательно нарастающих дозах (до создания локальных концентраций от 10⁻⁹ до 10⁻⁶

моль/л) со скоростью 0,8-1,0 мл/мин [14, 33]. Применение таких концентраций ацетилхолина при коронарографии показало отсутствие побочных действий, связанных с активацией периферической нервной системы – например, значимого изменения ЧСС и, в связи с этим, изменения кровотока [19]. После введения каждой дозы измеряется диаметр сосуда в выбранных, согласно цели исследования, сегментах и определенных проекциях [14, 33]. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в коронарных артериях исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера [22]. Он может выявить также начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления ангиографически значимых сужений. Интерес представляют возможности оценки функции эндотелия при увеличении кровотока: провокации психоэмоционального стресса [33], быстрой предсердной стимуляции [23] или введения папаверина, либо ацетилхолина дистальнее исследуемого сегмента [22]. Изменение диаметра сосуда в ответ на увеличение кровотока – это реакция на нагрузку или стресс.

Исследование функции эндотелия коронарных артерий может быть показано при выявлении минимальных поражений и отсутствии ангиографических признаков атеросклероза. В этих случаях выявление парадоксальной реакции на ацетилхолин может объяснить существующую клиническую картину. Особенно важными могут оказаться результаты у лиц с факторами риска ИБС. Коронароангиографическое исследование – дорогостоящий и не всегда доступный метод, который не подходит для наблюдения за изменениями функции эндотелия под влиянием проводимого лечения. Поэтому все большее распространение получают неинвазивные методы.

Известно, что при изменениях скорости кровотока изменяется просвет крупных артерий: артерии расширяются при увеличении кровотока и сужаются при его уменьшении. Эта регуляция диаметра артериальных сосудов чисто локальна и не определяется ни нервными, ни гуморальными влияниями на тонус гладких мышц. Чувствительность артерий к скорости течения крови объясняют способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига, которое вызывает сдвиговую деформацию эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению NO. При атеросклерозе сосудов и факторах его риска происходит снижение деформируемости эндотелиальных клеток, эффективности действия ионных каналов, притупляется механочувствительность эндотелиальных клеток.

Изложенные механизмы стимуляции эндотелий-зависимой вазодилатации легли в основу метода, раз-

работанного в 1992 году D.S. Celermajer и коллегами [10], применяемого в клинических исследованиях для оценки вазодилатирующей функции эндотелия, когда с помощью ультразвука высокого разрешения (линейный датчик 7-8 МГц) определяется изменение диаметра артерии (чаще плечевой) при механической его стимуляции повышенным кровотоком. Изображение оценивается в одно- и двухмерном режимах. При этом получаемые данные сопоставляют с эндотелий-независимой вазодилатацией после сублингвального приема нитроглицерина (контроль). При измерении реакций сосудистого тонуса необходимо проводить контрольные пробы с эндотелий-независимыми вазодилататорами, к которым относятся экзогенные нитраты (нитроглицерин, нитросорбид, которые являются аналогами фактора релаксации эндотелия. Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, они во всех случаях вызывают расширение артерий. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда эндотелий-зависимая вазодилатация составляет менее 10% от исходного диаметра сосуда, а также в случаях, когда наблюдается вазоконстрикция.

Метод удобен для повторных исследований динамики эндотелиальной дисфункции, а также для раннего выявления нарушенной функции эндотелия у лиц с факторами риска атеросклероза, еще до появления клинических признаков заболевания.

Применение неинвазивных методов возможно практически у всех пациентов как с доказанным атеросклерозом, так и лишь с его факторами риска. Данные, полученные в результате обследования, могут отражать распространенность процесса и даже, возможно, в какой-то степени позволяют косвенно судить о состоянии эндотелия коронарных сосудов. Кроме того, есть основания полагать, что степень дисфункции эндотелия будет учитываться при подборе адекватной терапии и контролироваться во время лечения.

Обнаружилось, что большинство веществ, влияющих на тонус сосудов, на самом деле вызывает выделение NO из эндотелия, который, в свою очередь, и расслабляет гладкую мускулатуру. В том случае, когда указанные вещества попадают непосредственно на гладкомышечную клетку, их действие может быть прямо противоположным, т.е. вызывать вазоконстрикцию. Оксид азота не только вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов и макрофагальную активность. L-NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA), антагонист NO-синтазы, применяется при исследовании реакций сосудистого тонуса с целью верификации эффектов эндотелиального NO. Введение этого вещества вызывает снижение кровотока и уменьшение диаметра артерии, тормозит дилатацию сосудов в ответ на стимулы, действующие через эндотелий [28]. Для дополнительной оценки функции эндотелия (образование и высво-

бождение NO) проводят измерение кровотока на фоне инфузии последовательно увеличивающихся концентраций L-NMMA [28].

Метод Грисса. Снижение синтеза NO играет ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Поскольку молекула NO химически нестабильна и имеет короткий период жизни, прибегают к определению стабильных метаболитов NO в плазме или моче: нитрита (NO₂) — с помощью реактива Грисса [15], определение нитратов реактивом Грисса возможно после восстановления нитратов до нитритов.

Кровь для исследования берется натощак. За 3 дня до исследования пациенту назначается диета, исключающая продукты, содержащая большое количество экзогенных нитратов (копченые продукты, колбасные изделия, овощи, продукты, содержащие консерванты). Исследуемая моча смешивается с реактивом Грисса, инкубируется при комнатной температуре в течение 10 мин для получения окрашивания, спектрофотометрически исследуется интенсивность поглощения.

Реакция Грисса постепенно развилась в метод Грисса, позволяющий определять нитрит-ионы количественно. Это основано на спектрофотометрии образующегося красителя в видимой и ультрафиолетовой части спектра, так как образующийся азокраситель имеет оптическую плотность, пропорциональную концентрации нитрит-ионов.

Метод является косвенным, а изучение одних метаболитов оксида азота вряд ли позволит получить ценную информацию о состоянии нитрат-продуцирующих систем. Поэтому, при невозможности одновременного изучения активности NO-синтаз, наиболее реальным способом оценки состояния эндотелия в клинике является исследование эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии — проба с реактивной гиперемией.

Исследователи из клиники Johns Hopkins Hospital (Балтимор) [16] определяли содержание NO в выдыхаемом воздухе и выявили его увеличение у больных с хронической сердечной недостаточностью. Авторы предлагают использовать данный показатель как маркер эндотелиальной дисфункции. В аппаратуре для подобных исследований используется лазерный анализатор.

Оксид азота образуется под действием фермента NO — синтазы (NOS) путем окисления терминального атома азота гуанидина в L-аргинине под каталитическим влиянием Ca/кальмодулина-зависимой изоформы фермента NO- синтазы [24,9]. NO- синтаза существует в виде трех основных изоформ, которые получили свое название по типу клеток, в которых они были впервые обнаружены. Эти изоформы очищены, клонированы и охарактеризованы на молекулярном уровне: нейрональная NO-синтаза (nNOS), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) и NO-синтаза макрофагов или индуцибельная NO-синтаза (iNOS) [21]. Нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы являются ферментами

со стабильной активностью (т.е. стационарными, конститутивными), в то время как активность макрофагальной или индуцибельной NO-синтазы в большей степени регулируется цитокинами. Эндотелиальная NO-синтаза стабильно экспрессируется в эндотелиальных клетках, помимо этого, она была обнаружена в клетках эпителия почечных канальцев, в пирамидных клетках гиппокампа и в других клетках [8,17,18]. Метод определения NO-синтазной активности связан с использованием моноклональных антител к эндотелиальной и индуцибельной пулам, соответственно (авидин — биотин — пероксидазный метод) [13].

Манжеточная проба [5] может быть использована для определения антиагрегационной активности эндотелия. Кровь собирается в 3,8%-й цитрат натрия (соотношение кровь-антикоагулянт 9:1) до накладывания манжеты. Далее на плечо испытуемого накладывается манжета сфигмоманометра, в которой создается давление, превышающее систолическое АД на 10 мм рт.ст. Подобная локальная ишемия ведет к освобождению из эндотелия сосудов в кровь простациклина и других естественных антиагрегантов [5]. После наложения манжеты кровь берется вновь. В обоих образцах измеряется АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Подсчитывается индекс — отношение максимальной степени агрегации тромбоцитов до и после окклюзии сосудов плеча.

Эндотелины являются мощными сосудосуживающими веществами. Их семейство состоит, по крайней мере, из трех сходных по структуре пептидов — эндотелина-1, эндотелина-2 и эндотелина-3, при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию [29, 30]. Кроме указанного действия, эндотелин обладает выраженной митогенной активностью в отношении клеток эндотелия и гладкомышечных клеток. Из многих других эффектов эндотелина следует отметить его способность вызывать экспрессию, так называемых, адгезивных молекул. Определение содержания эндотелина-1 в плазме проводится при помощи радиоиммунологического (набор реактивов RIC-6901, DRG, США) и иммуноферментного (Endothelin-1 ELISA System, Pharmacia Biotech, Англия) методов.

В настоящее время актуальна проблема дальнейшей стандартизации методик, внедрения рутинного использования некоторых из них, в первую очередь — неинвазивных — в клинике для выявления ранних, доклинических признаков эндотелиальной дисфункции, а также разработки методов целенаправленной коррекции эндотелиальной дисфункции, контроля адекватности проводимого лечения.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная функция) // Издательство «ИНСАЙТ», Москва, 2002; 21-22.
2. Гогин Е.Е., Груздев А.К., Лазарев И.А. и др. Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия // Тер. арх. 1999; 4: 21 - 28.
3. Затеишкова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998; 9: 68-80.
4. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. и др. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология. - 2000. - №6. - 78-85.
5. Соколов Е.И., Балуда В.П., Балуда М.В. и др. Противотромбогенные свойства стенки сосудов и внутрисосудистая активация тромбоцитов при ишемической болезни сердца // Кардиология. 1986; 12: 44-48.
6. Яковлев В.М., Новиков А.И., Кондратьев А.И. и др. Роль регуляторной и гемостазиологической функции эндотелия в формировании сифилитических васкулитов // Материалы V Всероссийской конференции «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения». М 2000; 180-181.
7. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis // Coron. Artery. Dis., 1999. Vol.10, N.4. - 241-256.
8. Boulanger CM. Endothelial NO synthase // C R Scieances Soc Biol Fil 1995; 189(6):1069-79.
9. Bredt D.S., Snyder S.H. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-reguiring enzyme // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1990. - Vol. 87, № 2. - 682-685.
10. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992; 340; 1111-1115.
11. Chesebro J.H., Zoldhelyi P., Fuster V. Plaque disruption and thrombosis in unstable angina pectoris // Am. J. Cardiol., 1991. Vol.68, N.12 (Suppl.). - 9-15.
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980; 288: 373-6.
13. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. 1995; 333:214-221.
14. Giligan D.M., Quyyumi A.A., Cannon-3rd R.O. et al. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women // Circulation. 1994; 89:2545-2551.
15. Green L.C., David A.V., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // Ann. Biochem.- 1982. -Vol. 126, № 1.-P. 131-138.
16. Joshua M., Hare et.al // J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1114-9.
17. Kader KN., Akella R., Ziats N.P. et al. eNOS-overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro // Tissue. Eng. 2000 Jun.; 6(3):241-51.
18. Kibbe M., Billiar T., Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury // Cardiovasc. Res. 1999 Aug 15; 43(3): 650-7.
19. Ludmer P.L., Selwin A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // N. Engl. J. Med. 1986; 315:1046-1051.
20. Luscher T.F. The endothelium and cardiovascular disease - a complex relation // N. Engl. J. Med., 1994. Vol.330, N.15. - 1081-1083.
21. Moncada S., Higgs A., Furchott RE. XIV International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research // Pharmacol. Rev. 1997; 49:137-142.
22. Nabel E.G., Selwyn A.P., Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. 1990; 16: 349-356.
23. Nishikawa Y., Ogawa S. Importance of nitric oxide in the coronary artery at rest and during pacing in humans // J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 29: 85-92.
24. Palmer RMJ, Ashton DS., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // Nature. 1988; 333: 664-666.
25. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med., 1998. Vol.105 (Suppl. 1A). - 32-39.
26. Raitakari O.T. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults // Ann Med, 1999. Vol.31 (Suppl 1). - 33-40.
27. Rubaniy G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology // Pharmacol. Rev. - 1994. - Vol. 46. - 325-415.
28. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man // Lancet 1989; 997-1000.
29. Vanhoutte P.M. // Eur.Heart. J. - 1997. - Vol. 18(suppl E). - 19-29.
30. Vanhoutte P.M. // Circulation. -1993. - Vol. 87(suppl V). - 9-17.
31. Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention // Atherosclerosis., 1998. Vol.140, N.2. - 199-270.
32. Worthley S.G., Helft G., Zaman A.G. et al. Atherosclerosis and the vulnerable plaque— pathogenesis: Part I // Aust. N. Z. J. Med., 2000. Vol.30, N.5. -600-607.
33. Yeung A.C., Vekshtein V.I., Krantz D.S. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress // N. Engl. J. Med. 1991; 325:1551-1556.
34. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. Risk factors associated with alterations carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis // J. Hypertens., 1998. Vol.16. -949-961.

Поступила 30/01-2004

ЛЕКЦИИ

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Никифоров Ю.В., Спирочкин Д.Ю.

НИИ общей реаниматологии РАМН, 15 ГКБ им. О.М. Филатова, Москва

Термин «острый коронарный синдром» является объединяющим понятием и отражает единый патогенез большой группы клинических ситуаций в неотложной кардиологии. Возможны следующие варианты манифестации острого коронарного синдрома: нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда без зубца Q; инфаркт миокарда с зубцом Q. При этом нестабильная стенокардия является самым частым из всех клинических проявлений острого коронарного синдрома и составляет около 75-80% всех эпизодов острой коронарной недостаточности в широком смысле этого слова. Таким образом, ангинозная боль — кардинальный клинический признак острого коронарного синдрома (ОКС). Методологические подходы к обезболиванию пациентов с ОКС описываются в руководствах по неотложной кардиологии, а препараты и способы анальгезии освещаются в учебниках по анестезиологии. Попытка объединить рекомендации кардиологов и анестезиологов — реаниматологов по выбору метода обезбоживания ОКС послужила целью написания данной лекции.

Боль при остром коронарном синдроме возникает вследствие ишемии миокарда. В результате неадекватного кровоснабжения участка миокарда в нем начинается анаэробный гликолиз, накапливаются кислые продукты метаболизма (ионы водорода, пироват, лактат), которые активируют хеморецепторы. Данные рецепторы являются свободными окончаниями афферентных нервных волокон, они находятся в адвентиции коронарных артерий, субэпикардиальных отделах миокарда и, возможно, в других отделах сердечной мышцы [13]. В очаге ишемии выделяются вещества из поврежденных миокардиоцитов, появляются продукты активации тромбоцитов, калликреин—кининовой, свертывающих систем. В литературе указывается, что хеморецепторы активируются также под действием серотонина, гистамина, аденозина, калия, простагландинов [13]. Следствием активации является возникновение электрического (ноцицептивного) импульса, который передается по нервным волокнам в центральную нервную систему (ЦНС), где и формируется чувство боли. Таким образом, боль при ОКС — это субъективный маркер ишемии миокарда, один из симптомов обострения коронарной болезни. Боль усугубляет течение ОКС (как будет рассмотрено ни-

же), но не является его единственным проявлением. Сегодня мы можем блокировать проведение ноцицептивных импульсов различными лекарственными препаратами, но эта блокада не будет способствовать уменьшению ишемии и очага некроза сердечной мышцы. Именно поэтому принципы обезбоживания в неотложной кардиологии несколько отличается от обезбоживания в хирургии и травматологии.

В руководстве по кардиологии В.В. Руксина [6] указывается, что «оптимальным путем купирования и предупреждения рецидивов боли при инфаркте миокарда является не введение обезбоживающих препаратов, а восстановление нарушенного коронарного кровотока с помощью экстренного хирургического вмешательства или тромболитической терапии». Поэтому одновременно с купированием болевого синдрома нужно устранять ишемию миокарда: наладить ингаляции кислорода, начать лечение противоишемическими препаратами (В.В. Руксин считает, что необходимо назначить внутривенно нитроглицерин и β -блокаторы), проводить антикоагулянтную терапию, подумать о тромболитизисе или экстренном хирургическом вмешательстве. Возникает вопрос, зачем же нужны анальгетики в лечении острого коронарного синдрома?

Во-первых, противоишемические препараты не способны полностью восстановить кровоснабжение при инфаркте миокарда, так что зона некроза и ишемического повреждения продолжит «выбрасывать» вещества, стимулирующие хеморецепторы.

Во-вторых, ноцицептивные импульсы активируют эффекторные нейроны симпатической и парасимпатической системы на многих уровнях. Так, Neri-Serneri et al. [20] и McCance and Forfar [19] показали, что у больных нестабильной стенокардией имеется выраженная и длительная активация симпатических нервов сердца. Предполагается, что симпатические эфферентные волокна стимулируют постсинаптические β -адренорецепторы, в результате чего усиливается спазм коронарных артерий дистальнее атеросклеротической бляшки, и прогрессирует ишемия миокарда [21]. В экспериментах на животных было показано, что уже на уровне спинного мозга ноцицептивные импульсы стимулируют симпатические эфферентные волокна, которые вызывают сужение мелких артерий миокарда или

«постстенотическую вазоконстрикцию» [17]. Данный феномен не регрессирует под действием возникающих в очаге ишемии вазодилаторов и не устраняется антиангинальными препаратами.

В-третьих, ноцицептивные импульсы активируют эндокринную систему. Катехоламины усиливают работу сердца, вызывают рост периферического сосудистого сопротивления, повышают потребность миокарда в кислороде, активируют свертывающую систему, обладают аритмогенным действием. В результате этого расширяется зона некроза и ишемического повреждения миокарда. Ренин и ангиотензин повышают постнагрузку на миокард, альдостерон способствует задержке жидкости — возрастает преднагрузка. Глюкокортикоиды увеличивают вязкость крови и активируют тромбоциты.

Роль обезболивающих препаратов состоит в блокировании этих восходящих и нисходящих импульсов. Тем самым, они не дают прогрессировать ишемии миокарда, предотвращают расширение зоны некроза, уменьшают электрическую нестабильность сердца.

Следует обратить внимание клиницистов на актуальность проблемы анальгезии при ОКС. У 90% молодых больных ангинозный статус проявляется ярко: боли носят сжимающий, сверлящий, режущий, жгучий характер, трудно поддаются терапии, рецидивируют. По данным Л.Т. Малой и В.И. Волкова (1980) в 55% случаев боли длятся до 12 ч, а в 26% случаев — дольше 12 ч. У больных пожилого и старческого возраста типичная загрудинная боль встречается лишь в 65% случаев, а у 23% пациентов в остром периоде инфаркта миокарда она вообще не наблюдается, что, однако, не свидетельствует о благоприятном исходе заболевания [6]. В настоящий момент наблюдается «омоложение» ишемической болезни сердца, так что врачи в блоках интенсивной терапии все чаще будут сталкиваться с больными, страдающими выраженными и рефрактерными к лечению ангинозными болями.

Опиоидные (наркотические) анальгетики являются основным средством обезболивания в интенсивной терапии. Препараты хорошо себя зарекомендовали и, вероятно, будут использоваться еще довольно долго. Исходя из различного взаимодействия средств данной группы с той или иной популяцией опиоидных рецепторов: м, к, д, у, наркотические анальгетики разделяются на следующие 4 класса [2].

Полные агонисты опосредуют анальгетический эффект путем связывания с м-опиоидными рецепторами. К их числу относятся фентанил, альфентанил, ремифентанил, морфин, пиритрамид, мепиридин, промедол, просидол, кодеин, омнопон, трамадол.

Частичный агонист (бупренорфин) слабее активирует м-опиоидные рецепторы, вызывая лишь их частичные конформационные изменения.

Агонисты-антагонисты связываются преимущественно с к-опиоидными рецепторами и блокируют м-опиоидные рецепторы. Представителями этой группы являются: пентазоцин, буторфанол, налбуфин.

Полный антагонист (налоксон) блокирует опиоидные рецепторы, устраняя эффекты агонистов. Механизм действия препаратов данной группы следующий. В результате активации опиоидных рецепторов угнетается пресинаптическое высвобождение и постсинаптическое взаимодействие возбуждающих медиаторов (ацетилхолин, вещество Р и др.). Изменяется проницаемость мембраны нервных клеток для ионов калия и кальция. Таким образом, замедляется и блокируется проведение ноцицептивных импульсов [3]. В результате уменьшается степень активации симпатической системы, снижается выброс гормонов стресса. Опиоиды, снимая чувство боли, одновременно препятствуют прогрессированию ишемии миокарда. Морфин, расширяя емкостные вены, снижает преднагрузку сердца, что используется при лечении отека легких.

Ограничивает энтузиазм врачей к применению наркотических анальгетиков довольно большое количество побочных эффектов препаратов. Причем в литературе не всегда указывается, как их избежать, предотвратить или купировать. Более всего опасаются угнетения дыхания, поэтому при возникновении данного осложнения рекомендуют давать больному команду: «вдох — выдох» (считается, что депрессия дыхательного центра возникает раньше угнетения сознания [9]). Если это не помогает, необходимо внутривенно ввести 1 — 2 мл 0,5% налоксона [5].

Вероятно, чтобы снизить число и выраженность побочных эффектов, нужно вводить наркотические анальгетики в небольших дозах, но с гарантированным достижением анальгезии. Этого можно добиться только дробным внутривенным введением препаратов до исчезновения боли [3, 8]. Внутримышечные и подкожные инъекции опиатов при ОКС неэффективны. Из-за активации симпатической нервной системы сосуды кожи и даже скелетных мышц обычно спазмированы, так что абсорбция препаратов и их действие замедленно и непредсказуемо. Но рано или поздно в кровоток поступит вся доза лекарства, которая окажет полный спектр побочного действия, соответствующий введенному количеству препарата (ведь врачи внутримышечно обычно назначают большую дозу опиатов, чем внутривенно).

Возникает вопрос, какому больному показан морфин, какому фентанил, а кому нужно вводить

промедол? Зачастую рекомендации в литературе по этому вопросу приводятся крайне туманные. За рубежом основным наркотическим анальгетиком является сульфат морфина. Вероятно, свойства препарата отличаются от свойств отечественного гидрохлорида морфина. У последнего есть два общепризнанных противопоказания. Во-первых, морфин нельзя назначать больным хроническими obstructивными болезнями легких, так как он стимулирует выброс гистамина (усиливается бронхоспазм) и вызывает депрессию дыхательного центра. Во-вторых, морфин не показан при холецистопанкреатитах потому, что он приводит к спазму сфинктера Одди и нарушает отток желчи и панкреатического сока. Таким больным нужно вводить промедол.

Фентанил обладает высокой анальгетической активностью, но короткой продолжительностью действия. Вероятно, его целесообразно применять в виде внутривенной инфузии. Однако желателен мониторинг функции внешнего дыхания (пульсоксиметрия), поскольку фентанил может вызвать ригидность грудной клетки, связанную с центрально обусловленным сокращением мышц [3, 9].

В хирургии, в настоящее время, оптимальным считается введение опиатов — методом аналгезии, контролируемой пациентом (РСА). Однако стоит напомнить, что боль при ОКС возникает вследствие ишемии миокарда и служит ее маркером. Если боль не купируется одной инъекцией наркотика и противоишемическими мероприятиями, то можно думать о прогрессировании ишемии миокарда и расширении зоны инфаркта. В этих случаях следует переходить к хирургическим методам реваскуляризации миокарда, а не усиливать внутривенную аналгезию, которая в основном маскирует симптомы болезни, но не лечит ее. Можно использовать контролируемую аналгезию пациентом для подготовки больного к операции или для того, чтобы пациент в предоперационный период (который может занимать достаточно долгое время — до нескольких дней) чувствовал себя более комфортно.

По мнению ряда зарубежных авторов (Ph. Weiss et al., P. Sganzerla et al.) бупренорфин можно применять у больных с неосложненным инфарктом миокарда без явлений сердечной недостаточности [2]. Доза препарата 0,3 — 0,6 мг внутривенно эквивалентна 10 мг морфина, кроме того бупренорфин не вызывает спазм сфинктера Одди. Влияние препарата на функцию дыхания и кровообращения, характер и частоту развития побочных эффектов до конца не исследовано. Считается, что бупренорфин из-за высокого сродства к m-рецепторам может вызвать выраженную депрессию дыхания, которая с трудом устраняется налоксоном [2, 4].

Агонисты — антагонисты опиоидных рецепторов

отличаются выраженными побочными эффектами — такими, как угнетение сознания (налбуфин, буторфанол), угнетение дыхания (пентазоцин), повышение легочного сосудистого сопротивления (пентазоцин, буторфанол). В большинстве ситуаций ни один из агонистов — антагонистов не имеет преимуществ перед чистыми агонистами, но превосходит их в цене [4]. Более того, если обезболивание подобными препаратами окажется неэффективным и потребуются вводить вслед за ними морфин или промедол, то эффект «чистых» агонистов будет снижен из-за сохраняющегося антагонистического влияния на опиатные рецепторы.

В то же время, среди данной группы препаратов стоит выделить налбуфин (нубаин), который может быть использован для обезболивания при ОКС. Анальгетическая активность нубаина составляет 0,5 — 0,8 активности морфина [7]. В литературе указываются такие преимущества налбуфина, как отсутствие угнетения моторики желудочно-кишечного тракта, минимальное влияние на гемодинамику и дыхание. Для препарата характерно наличие эффекта «потолка» в отношении анальгетической активности и влияния на функцию дыхательного центра — т.е., повышение дозы налбуфина свыше 30 мг не усиливает аналгезию и депрессию дыхания. Кроме того, как антагонист m-опиатных рецепторов, нубаин может применяться для устранения депрессии дыхательного центра, вызванной морфином или фентанилом [2]. Вероятно, применение агонист-антагонистов оправдано для терапии умеренно выраженного болевого синдрома у пожилых больных с ОКС.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), особенно кеторолак, кетопрофен и диклофенак активно применяются как компоненты анестезиологического пособия и средства послеоперационного обезболивания (для устранения боли средней тяжести). Описано снижение потребности в опиоидных анальгетиках при совместном их применении с НПВС в хирургической практике, так называемое «опиоид-сберегающее» действие [2]. Очевидно, при обезболивании пациентов с ОКС дополнительное использование ненаркотических анальгетиков позволит снизить дозу опиоидов, а значит — и их нежелательные эффекты. Механизм действия препаратов заключается в подавлении синтеза простагландинов (которые вызывают сенситизацию ноцицепторов) в периферических тканях, также предполагается возможность модуляции боли на уровне ЦНС. Однако, при парентеральном введении скорость проникновения НПВС в ЦНС невелика, поэтому их центральные эффекты не имеют особой клинической значимости [9]. Противопоказано применение НПВС при декомпенсации функции

почек и печени, тяжелой бронхиальной астме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки из-за их вероятного выраженного повреждающего действия на эти органы и системы. С другой стороны, данные препараты особенно показаны при болях, связанных с эпистенокардитическим перикардитом, благодаря своему противовоспалительному эффекту. Можно применять их в сочетании с опиоидами для купирования ангинозного статуса и самостоятельно — при возникновении остаточных болей в остром периоде инфаркта миокарда.

Часто можно услышать или прочитать, что наркотические анальгетики целесообразно сочетать с нейролептиками или транквилизаторами (бензодиазепинами) [5, 6, 8]. Конечно же, нейролептаналгезия и атаралгезия обладают большим обезболивающим эффектом, сильнее снижается выброс гормонов стресса. Дроперидол, как антагонист дофаминовых рецепторов оказывает противорвотное действие и нивелирует один из побочных эффектов опиатов. Но в зарубежных работах указывается, что бензодиазепины и нейролептики проявляют синергизм в отношении угнетающего влияния опиатов на кровообращение, дыхание и сознание [3]. Таким образом, у больного острым коронарным синдромом мы можем получить усугубление ишемии миокарда вследствие гипотензии с падением коронарного перфузионного давления и гиповентиляцию с развитием дыхательной гипоксии.

В источниках не совсем ясно указаны показания к применению данных методик. Обычно пишется, что они показаны относительно молодым больным, у которых болевой синдром сопровождается тахикардией и гипертензией. Возникает вопрос — когда сочетать опиаты с нейролептиками, а когда — с транквилизаторами? Обычно приводятся только их дозировки и рекомендуются следующие дозы дроперидола в зависимости от уровня артериального давления [5]: если систолическое АД не превышает 100 мм рт. ст., нужно ввести 2,5 мг препарата, при систолическом АД до 120 мм рт. ст. — 5 мг, до 160 мм рт. ст. — 7,5 мг, более 160 мм рт. ст. — 10 мг.

Интересные данные можно встретить в литературе по поводу применения клофелина (клонидина) в неотложной кардиологии. Михайлович В.А. и соавт.[1] считают, что клофелин обладает не только анальгетическими свойствами (благодаря стимуляции центральных β -адренорецепторов), но и снижает работу поврежденного миокарда путем уменьшения адренергических воздействий на сердце. Есть свидетельства и о противоишемическом эффекте клофелина. Стимулируя центральные β -адренорецепторы, препарат блокирует эфферентную симпатическую активность, в результате чего расширяются стенозированные коронарные артерии. Ellis et al.

установили, что включение клофелина в премедикацию снижает ишемию миокарда в «некардиальной» хирургии [15]. Dorman et al. [14] обнаружили меньшую депрессию сегмента S-T в период от начала стернотомии до пережатия аорты при операциях аорто-коронарного шунтирования. Можно сказать, что клофелин обладает собственным противоишемическим эффектом. Таким образом, клофелин может быть использован в качестве дополнения к наркотическим анальгетикам, особенно при нестабильной стенокардии. При этом желателен мониторинг гемодинамики и внешнего дыхания.

В руководствах по кардиологии указывается, что если не удастся обезболить пациента с помощью наркотических анальгетиков, то нужно применить закись азота [5, 6, 8]. Называют даже примерные соотношения закиси азота и кислорода: первоначально вдыхаемая смесь должна содержать 60 — 80% N_2O , при утрате сознания концентрация снижается до 50% [8].

Однако, с точки зрения анестезиолога — реаниматолога здесь возникает несколько вопросов. Если не удастся купировать боль сочетанием наркотических анальгетиков и противоишемическими препаратами, то значит у больного прогрессирует ишемия миокарда. Мы можем выключить его сознание анестезией, но не улучшим коронарную перфузию. Лечебный наркоз при инфаркте миокарда только скроет симптомы ишемии, но никак на нее не повлияет. Более того, если больной заснет, то у него ухудшится дыхание, возможно, западет язык и нарушится проходимость дыхательных путей, что приведет к гипоксии и прогрессированию ишемии миокарда. Естественно, этого можно избежать, если врач будет поддерживать нижнюю челюсть и проводить вспомогательную вентиляцию через маску. Но надо помнить, что после прекращения ингаляций закись азота быстро выводится через легкие и болевой синдром вернется опять, ведь сохраняется ишемия миокарда. Далее, в литературе [3] приводятся такие побочные эффекты N_2O , как активация симпатической нервной системы (риск желудочковых аритмий), угнетение гипоксического драйва (отсутствие рефлекторного усиления легочной вентиляции в ответ на гипоксию), возможность развития мышечной ригидности (правда, в высоких концентрациях). Все эти свойства делают закись азота, на наш взгляд, непригодной для использования у больных ОКС. Кроме того, использовать газовую анестезию можно только при наличии наркозного аппарата с дозирующим устройством. Без этой немалой детали выполнить рекомендацию учебников просто невозможно.

Судя по литературным данным, транскраниальное электрообезболивание может служить альтерна-

тивной наркотическим анальгетикам [5]. В результате воздействия переменного тока определенных параметров на головной мозг активируются эндогенные опиатные структуры и высвобождаются опиоидные пептиды. Рекомендуются следующие параметры тока: частота 1000-2000 Гц, длительность импульсов — 0,15-0,2 мсек, величина среднего тока — от 0,1 до 3,0 мА. Длительность процедуры электрообезболивания составляет 40 — 60 мин один раз в день в первые трое суток инфаркта миокарда. Анальгетическое действие развивается через 10 — 15 мин, эффект длится до 2 часов [6]. Методика эффективна в 84,3% случаев [6]. Возникает вопрос, оказывает ли транскраниальная стимуляция воздействие на спинной мозг, где возникают спино-спинальные симпатические рефлексы, которые усиливают ишемию миокарда? Очевидно — да, воздействует, так как эндорфины и энкефалины могут достигнуть с ликвором опиатных рецепторов спинного мозга и блокировать в нем восходящие ноцицептивные и нисходящие импульсы.

Альтернативой системному введению лекарственных препаратов для купирования боли при ОКС, по мнению ряда исследователей, может стать высокая грудная эпидуральная аналгезия. Перед обсуждением патофизиологических механизмов высокой эпидуральной блокады следует рассмотреть пути проведения ноцицептивных импульсов при ангинозном приступе. Чувствительная иннервация сердца осуществляется грудными симпатическими сердечными нервами, нижним и средним шейными симпатическим сердечными нервами. Тела нейронов первого порядка находятся в узелках задних корешков 4 — 5 верхних грудных сегментов спинного мозга, клетки второго порядка располагаются в задних рогах соответствующих сегментов.

Дальнейшие пути передачи болевых импульсов точно не определены, вероятно, ноцицептивные стимулы в шейном отделе спинного мозга активируют нейроны спиноталамического тракта и других восходящих путей. По ним импульсы поступают в латеральные и медиальные ядра таламуса, соответственно. Поскольку спиноретикулоталамический тракт представляет собой разветвленную сетчатую структуру, то ноцицептивные стимулы передаются по нему медленно, что и обуславливает характерное чувство ангинозной боли — как сочетания соматических и висцеральных диффузных болезненных ощущений [12].

Нервные пути чувствительной иннервации сердца проходят унилатерально и не переходят на противоположную сторону в спинном мозге. Поэтому одностороннее прерывание афферентной импульсации (например, путем односторонней паравerteбральной блокады) не может купировать ангинозную

боль. При двухсторонней блокаде чувствительной иннервации стенокардитическая боль исчезает, но у больного может сохраняться ощущение тяжести за грудиной при перегрузке левого желудочка [11].

Ноцицептивные импульсы передаются по С-волокам. Парасимпатическая чувствительная иннервация сердца осуществляется блуждающим нервом. Считается, что по нему передаются сигналы, которые провоцируют чувство сдавления в горле и ощущение удушья при ишемии миокарда [13].

Блокада чувствительной афферентной и эфферентной симпатической и парасимпатической иннервации прерывает поток импульсации в головной мозг и предотвращает рефлекторную стимуляцию коронарных артерий и эндокринных желез. Описываются следующие эффекты высокой грудной эпидуральной блокады. Во-первых, достигается полная или почти полная аналгезия даже при сильном болевом синдроме. Зарубежные исследователи [10, 16, 21] сообщают, что удается устранить ангинозные боли, которые не купировались максимальной общепринятой медикаментозной терапией. Данное лечение состояло из постоянной внутривенной инфузии нитроглицерина и гепарина, наркотических анальгетиков, β -блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, нитратов длительного действия и дезагрегантов. Во-вторых, осуществляется профилактика спастической спонтанной стенокардии, так как отсутствует стимуляция β -адренорецепторов коронарных артерий. В-третьих, выявлено противоишемическое действие эпидуральной блокады, которое связано с дилатацией коронарных артерий и артериол, а также с уменьшением потребности миокарда в кислороде. Снижение потребности миокарда в кислороде связывают с уменьшением частоты сердечных сокращений [10, 21]. Существует мнение, что снижение частоты сердечных сокращений не является основным механизмом антиишемического действия грудной эпидуральной блокады [21]. Например, есть данные, что замедление сердечного ритма на 10% с помощью эсмолала не влияет на число эпизодов безболевой ишемии у пациентов с нестабильной стенокардией [18].

Вышеуказанные исследователи [10, 21] не обнаружили снижения артериального давления при регионарной анестезии на грудном уровне. Это можно объяснить тем, что при блокаде верхних грудных сегментов уровень анестезии не распространяется на нижние грудные и поясничные сегменты, которые иннервируют важные гемодинамические сосудистые зоны такие, как почки, кишечник и нижние конечности [10]. Таким образом, эпидуральная анестезия не вызывает падения коронарного перфузионного давления, что крайне благоприятно для коронарных больных.

Среди потенциальных осложнений высокой грудной эпидуральной аналгезии следует особо бояться эпидуральной гематомы, тем более, что все больные с ОКС получают массивные дозы антикоагулянтов и дезагрегантов. Зарубежные исследователи [10, 21] отменяли гепарин за 5 часов до катетеризации эпидурального пространства, но сохраняли прием аспирина. Отсутствие возобновления ангинозных болей позволило авторам высказать предположение о наличии благоприятного воздействия высокой грудной эпидуральной аналгезии на свертывающую систему крови и агрегацию тромбоцитов [10, 21, 22]. Однако подобное мнение требует экспериментального подтверждения. Очевидно, что регионарную анестезию нельзя применять у больных сразу после тромболитической терапии.

Среди других осложнений высокой грудной эпидуральной аналгезии указываются инфицирование мягких тканей около входа катетера [16], нарушение мочеиспускания у мужчин и развитие одностороннего синдрома Горнера при длительной эпидуральной инфузии бупивакаина [21]. Все эти симптомы обратимы, два последних исчезли самостоятельно после прекращения эпидурального лечения.

Американские авторы сообщают, что с помощью высокой грудной эпидуральной аналгезии можно готовить нестабильных и тяжелых больных к хирургической реваскуляризации миокарда [16, 22]. Помимо исчезновения болевого синдрома у пациентов улучшались показатели гемодинамики, что позволило отличить их от внутриаортальной баллонной контрпульсации. В результате часть больных, которым было ранее отказано в оперативном лечении по тяжести состояния, была с успехом оперирована. Примечательно то, что эпидуральную блокаду у них применяли для сопутствующей регионарной анестезии интраоперационно и для послеоперационного обезболивания.

Длительная эпидуральная аналгезия может приводить к фиброзу эпидурального пространства и невозможности дальнейшего использования данной методики. Подобное осложнение развивается, по некоторым данным, уже спустя три недели после начала эпидуральной инфузии [13]. Dahm et al. в своей статье [13] предлагают продолжить лечение нестабильной стенокардии после фибрирования эпидурального пространства с помощью высокой грудной интратекальной аналгезии. Приводятся истории болезни двух пациенток 70 и 67 лет, которым установили нейлоновый катетер 18 G через промежуток между 2 и 3 грудными позвонками и завели его верхушку до уровня 6-7 шейного позвонков. Инфузия бупивакаина происходила по методике аналгезии, контролируемой пациентом, в виде постоянного поддерживающего введения с дополнительными болюсами при приступах стенокардии.

Лечение продолжалось в течение 700 и 437 дней, из которых 540 и 343, соответственно, были проведены больными дома. Интратекальное введение было остановлено в результате внутримозгового кровоизлияния в первом случае (больная умерла); у другой больной при увеличении дозы анестетика (из-за прогрессирования стенокардии) стали возникать транзиторные ишемические атаки, которые сопровождались головной болью и слабостью. Очаги ишемии были обнаружены при магнитно-резонансной томографии; авторы предположили, что очаги ишемии возникают вследствие микроэмболизации мозговых артерий.

В обсуждении результатов исследования авторы указывают, что длительная интратекальная аналгезия бупивакаином может являться выгодным способом лечения нестабильной стенокардии, но ее нужно проводить в дозах не выше 1,0-1,5 мг/час, чтобы избежать церебральных осложнений.

Все, сказанное выше, позволяет считать обоснованным использование регионарной анестезии при ОКС из-за ее антиишемического действия. Однако, остается нерешенным вопрос о применении эпидуральной и интратекальной аналгезии на фоне введения антикоагулянтов.

В заключении приведем возможный алгоритм обезболивания пациента с ОКС в отделении неотложной кардиологии (кардиореанимации). Стратегия терапии болевого синдрома состоит в последовательном применении средств восстановления коронарного кровотока, а не в усилении аналгетической терапии. Начинать нужно с внутривенного введения наркотического анальгетика или агонист-антагониста опиоидных рецепторов. При необходимости фармакотерапия дополняется нейролептиками, бензодиазепинами, ненаркотическими анальгетиками, клофелином. Все мероприятия по обезболиванию осуществляются на фоне базисной противоишемической терапии. Тромболитическая терапия проводится по показаниям.

Если болевой синдром не купируется или рецидивирует, то необходимо начать подготовку больного к экстренной коронарографии для осуществления реканализации «инфаркт-определяющей» артерии с помощью баллонной ангиопластики и возможного ее стентирования.

В случаях технически невозможного осуществления ангиопластики коронарных артерий у больного с ОКС, следует рассмотреть вопрос о срочной хирургической реваскуляризации миокарда.

Подготовку наиболее нестабильных больных с ОКС к коронарографии и оперативным вмешательствам следует осуществлять, по нашему мнению, с применения высокой грудной эпидуральной блокады, используя ее высокую аналгетическую и противоишемическую активность.

Литература

- Кузнецова О.Ю., Михайлович В.А., Руксин В.В. Болевой синдром/ Под редакцией Михайловича В.А., Игнатова Ю.Д. Л.: Медицина, 1990.
- Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. — М.: Издательство «Аир — Арт», 1998. — 184 с.
- Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: книга 1-я/ Пер. с англ. — М.-СПб.: Издательство БИНОМ — Невский диалект, 1998. — 431 с.
- Овечкин А.М., Морозов Д.В., Жарков И.П. Обезболивание и управляемая седация в послеоперационный период: реалии и возможности // Вестник интенсивной терапии. — 2001. — № 4.
- Практическая кардиология. В 2 т. Т.1. Сост. и под ред. В.В. Горбачева. — Мн.: Высшая школа, 1997. — 336 с.
- Руксин В.В. Основы неотложной кардиологии. — Изд. 4-е. — М.: Инсайт Полиграфикс, 1996. — 303 с.
- Смольников П.В. БОЛЬ. Выбор защиты. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 575 с.
- Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
- Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия. Пер. с англ. — М. — СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ» — «Невский диалект», 2002. — 176 с.
- Blomberg S., Curelau I., Emanuelsson H. et al. Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris // Eur. Heart J. — 1989. — Vol. 10. — P. 473 — 474.
- Bonica J.J. Visceral pain and allied disorders of the chest. In: Bonica J.J. (Ed) / The Management of pain. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1954. — P. 1310 — 1361.
- Bonica J.J., Hammermeister K.E. Cardiac and aortic pain. In: Bonica J.J. (Ed) / The Management of Pain. 2nd ed., Vol. II. — Philadelphia-London: Lea & Febiger, 1990. P. 1001 — 1042.
- Dahm P., Nitescu P., Appelgren L. and Curelaru I. High thoracic/low cervical, long term intrathecal infusion of bupivacain alleviates «refractory» pain in patients with unstable angina pectoris. Report of 2 cases // Acta Anesthesiol. Scand. — 1998. — Vol. 42. — P. 1010 — 1017.
- Dorman B., Zucker J., Verrier E., et al. Clonidine improves peri-operative myocardial ischemia, and alters hemodynamic requirements in patients undergoing coronary artery bypass // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 1993. — Vol. 7. — P. 386 — 95.
- Ellis J., Drijvers G., Pedlow S., et al. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis // Anesth. Analg. — 1994. — Vol. 79. — P. 1133 — 40.
- Gramling-Babb P., Miller M., Reeves S. et al. Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: Initial clinical experience // American Heart Journal. — 1997. — Vol. 133. — P. 6. [Abstract]
- Heusch G., Deussen A., Thamer V. Cardiac sympathetic nerve activity and progressive vasoconstriction distal to coronary stenoses: feed-back aggravation of myocardial ischemia // J. Auton. Nerv. Syst. — 1985. — Vol. 13. — P. 311 — 326.
- Hohnloser SH., Meirnertz T., Klingeneben T. et al. Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris // Am. J. Cardiol. — 1991. — Vol. — 12. — P. 405 — 411.
- McCance A., Forfar J. Cardiac and whole body noradrenaline kinetics in ischaemic heart disease: contrast between unstable anginal syndromes and pacing induced ischaemia // Br Heart J. — 1989. — Vol. 61. — P. 238 — 247.
- Neri Serneri G., Boddi M., Arata L. et al. Silent ischemia in unstable angina is related to an altered cardiac norepinephrin handling // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1928 — 1937.
- Olausson K., Magnusdottir H., Lurje L. et al. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 2178 — 2182.
- Overdyk F., Gramling-Babb P., Handy J. Thoracic Epidural Anesthesia as the last option for treating angina in a patient before coronary artery bypass surgery // Anesthesia and Analgesia. — 1997. — Vol. 84, № 1. — P. 213 — 215.

Поступила 20/02-2004

ПРОПАНОРМ® — (пропафенон) — антиаритмический препарат с доминирующей активностью, характерной для Ic класса. Обладает менее выраженными β -адреноблолирующими свойствами и является слабым блокатором Ca^{++} каналов.

Состав и форма выпуска:

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 150 мг пропафенон-гидрохлорида.

Показания:

- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов
- Купирование пароксизмов мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Пароксизмальная желудочковая тахикардия
- Предсердно-желудочковая «re-entry» тахикардия
- Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в т.ч. при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Противопоказания:

- хроническая сердечная недостаточность III-IV ф.к.;
- кардиогенный шок;
- брадикардия;
- предшествующие СА, АВ и ИВ нарушения проводимости;

- Больные со злокачественными желудочковыми аритмиями в анамнезе.

Дозировка и способ применения:

Доза препарата должна подбираться индивидуально под наблюдением кардиолога, контролем ЭКГ и артериального давления.

- Мерцательная аритмия, купирование пароксизмов — 600 мг, однократно.
- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов — 300-450 мг в сутки.
- Желудочковая экстрасистолия — 300-450 мг в сутки.
- При наджелудочковых и предсердно-желудочковых тахикардиях в некоторых случаях возможно (при регулярном контроле ЭКГ) увеличение средне-суточной дозы препарата — 450-900 мг.

Упаковка:

50 таблеток.



Эффективность пропафенона (пропанорма) (600 мг) в лечении ФП у пациентов с сопутствующей сердечной патологией и без нее. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (1997)

- Частота восстановления синусового ритма через 8 часов: 56% — у пациентов без органической патологии; 27% — у больных с АГ; 17% — у больных с органической патологией;
- Частота восстановления синусового ритма через 3 часа: у лиц без органической патологии — в 48%, плацебо — в 26%; у больных с АГ — в 41%, плацебо — в 16%; у пациентов с органической патологией — в 47%, плацебо — в 7% случаев.

«Пропафенон против атенолола» после АКШ (Merrick A.F. et.al., 1995)

- В обеих группах отмечался низкий уровень возникновения послеоперационных ФП (12% для пропафенона и 11% для атенолола, $p=0,89$)
- Сделаны выводы о том, что пропафенон, обладая менее выраженным отрицательным инотропным эффектом, может стать альтернативой β -блокаторам у больных с нарушенной функцией ЛЖ или с бронхообструктивным синдромом.

Выводы

1. Пропанорм эффективен при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях.
2. Клиническое применение пропафенона (пропанорма) четко регламентировано рекомендациями Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (2001 г.)
3. Согласно рекомендациям, пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных ФП с артериальной гипертензией и умеренными признаками ГМЛЖ.
5. Профилактика рецидивов ФП: пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных без выраженных органических поражений сердца.
6. Наилучший эффект в плане профилактики пароксизмов ФП отмечен у пациентов с адренергическим патогенетическим типом тахикардии, наименьший — у больных с вагусным вариантом.
7. Пропанорм может использоваться для предупреждения рецидивирования других наджелудочковых и желудочковых тахикардий.
8. Для купирования пароксизмов ФП пропанорм эффективен при однократном применении нагрузочной дозы (450 — 600 мг).
9. Хорошая переносимость пропанорма при длительной терапии (в отличие от амиодарона!), низкая частота проаритмогенных эффектов.
10. Пропанорм может назначаться в комбинации с амиодароном и β -адреноблокаторами.

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).