



**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)  
**Туев А.В.** (Пермь)  
**Хрусталев О.А.** (Ярославль)  
**Шугушев Х.Х.** (Нальчик)  
**Ушаков В.Ю.** (Саратов)  
**Adamian K.G.** (Армения)  
**Bondo Kobulia** (Тбилиси, Грузия)  
**Evgenius Kosinskas** (Вильнюс, Литва)  
**V. Gabinsky** (Атланта, США)  
**Hans K. Vredden** (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**

**№ 3 (47)**

**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) 681-91-37; 681-97-63; fax. +7 (095) 681-37-98, 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****ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****ORIGINAL STUDIES**

- 5** *Шевченко И.И.*  
Анализ выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком
- 10** *Лазебник Л.Б., Шутемова Е.А., Комиссаренко И.А., Кадникова Ю.В., Масленникова О.А., Петрунина Е.А., Назарова О.А.*  
Особенности суточного профиля артериального давления у пожилых больных с пограничной артериальной гипертензией
- 14** *Селиванова Г.Б., Джанашия П.Х.*  
Артериальная гипертензия при гипотиреозе: характер степени тяжести и состояния ренин-альдостероновой системы
- 21** *Яновская Г.Р., Белов В.В., Болотов А.А.*  
Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертензией
- 26** *Ибатов А.Д., Полтавская М.Г., Сыркин А.Л.*  
Вариабельность ритма сердца и показатели центральной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью
- 31** *Суворова С.С., Евсиков Е.М., Баукина И.А.*  
Эластические свойства миокарда и крупных артерий при формировании истинной постинфарктной аневризмы левого желудочка

- 5** *Shevchenko I.I.*  
Analysis of survival in patients with acute myocardial infarction complicated with cardiogenic shock
- 10** *Lazebnik L.B., Shutemova E.A., Komissarenko I.A., Kadnikova Yu.V., Maslennikova O.A., Petrunina E.A., Nazarova O.A.*  
Twenty-four-hour blood pressure profile in elderly patients with borderline arterial hypertension
- 14** *Selivanova G.B., Dzhanashiya P.Kh.*  
Arterial hypertension in hypothyrosis: severity and state of renin-aldosterone system
- 21** *Yanovskaya G.R., Belov V.V., Bolotov A.A.*  
Endothelial function in young men with essential hypertension
- 26** *Ibatov A.D., Poltavskaya M.G., Syrkin A.L.*  
Heart rate variability and central hemodynamic parameters in patients with post-infarctial cardiosclerosis and chronic heart failure
- 31** *Suvorova S.S., Evsikov E.M., Baukina I.A.*  
Myocardium and large artery elasticity in post-infarctial formation of left ventricular true aneurysm

**СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ****MODERN SCIENTIFIC TECHNOLOGIES**

- 35** *Ардашев А.В., Желяков Е.Г.*  
Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти. Опыт главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко

- 35** *Ardashev A.V., Zhelyakov E.G.*  
Implantable cardioverter-defibrillator use for sudden cardiac death prevention. Experience of Burdenko Main Military Clinical Hospital

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ****EPIDEMIOLOGY**

- 42** *Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Гальперин Е.В.*  
Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период гестации

- 42** *Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Vasiljeva A.V., Barabashkina A.V., Galperin E.V.*  
Long-term prognosis in gestational arterial hypertension



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### КЛИНИКА

#### И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### CLINIC AND

#### PHARMACOTHERAPY

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>47</b> <i>Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э.</i><br/>Мозговой кровоток и реология крови у больных артериальной гипертонией на фоне лечения рилменидином</p>   | <p><b>47</b> <i>Markova L.I., Evdokimova E.V., Radzевич A.E.</i><br/>Cerebral blood flow and blood rheology in hypertensive patients during rilmenidine treatment</p>   |
| <p><b>50</b> <i>Васляева С.Н., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.</i><br/>Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности цитопротектора, нитратов и бета-блокаторов при монотерапии и при комбинированном приеме у больных стенокардией напряжения с эпизодами безболевого ишемии миокарда</p> | <p><b>50</b> <i>Vaslyayeva S.N., Zygankova O.V., Gordeev I.G., Volov N.A.</i><br/>Comparison of antianginal and antiischemic efficacy of cytoprotectors, nitrates, and beta-blockers during monotherapy and combined therapy in patients with effort angina and silent myocardial ischemia episodes</p> |
| <p><b>55</b> <i>Марцевич С. Ю.</i><br/>Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл: особенности применения в кардиологии с учетом данных доказательных исследований</p>  | <p><b>55</b> <i>Martsevich S.Yu.</i><br/>ACE inhibitor lisinopril in cardiac patients: results of evidence-based trials</p>   |
| <p><b>58</b> <i>Куимов А.Д., Беляева О.Н., Волкова И. И., Новикова О.Н., Мусина Г.Р., Кукушкина О.Г.</i><br/>Влияние ИАПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции левого желудочка и на эндотелиальный ответ у больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью и без нее</p> | <p><b>58</b> <i>Kuimov A.D., Belyayeva O.N., Volkova I.I., Novikova O.N., Musina G.R., Kukushkina O.G.</i><br/>ACE inhibitor lisinopril influence on left ventricular diastolic dysfunction and endothelial response in hypertensive patients with or without chronic heart failure</p>                 |

### ОРГАНИЗАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

### CARDIOLOGIC SERVICE ORGANIZATION

- |  |  |
|--|--|
| <p><b>64</b> <i>Округин С.А., Зяблов Ю.И., Орлова С.Д.</i><br/>Продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда в Томске: Пятнадцатилетнее наблюдение</p> | <p><b>64</b> <i>Okrugin S.A., Zyablov Yu.I., Orlova S.D.</i><br/>Pre-hospital period of acute myocardial infarction in Tomsk City: 15-year follow-up results</p> |
|--|--|

### КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

### BRIEF REPORT

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>68</b> <i>Автандилов А.Г., Асатурян А.Г.</i><br/>Прогностическая ценность велоэргометрической пробы в динамике артериальной гипертензии у подростков</p> | <p><b>68</b> <i>Avtandilov A.G., Asaturjan A.G.</i><br/>Prognostic value of dynamic bicycle stress test in adolescent arterial hypertension</p> |
|--|---|

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### LITERATURE REVIEWS

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>71</b> <i>Смирнов В.М.</i><br/>Механизм симпатического торможения деятельности сердца</p> | <p><b>71</b> <i>Smirnov V.M.</i><br/>Mechanisms of sympathetic deceleration of heart function</p> |
|---|---|



**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

- |           |   |           |  |
|-----------|---|-----------|--|
| <b>84</b> | <i>Воронин И. М.</i><br>Сердечно-сосудистая система во время сна  | <b>84</b> | <i>Voronin I.M.</i><br>Cardiovascular system during sleep  |
| <b>89</b> | <i>Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г.,<br/>Акатова Е.В., Кондрахин А.П., Романовская Г.А.</i><br>Современный взгляд на позицию<br>ацетилсалициловой кислоты в профилактике<br>тромбозов и эмболий | <b>89</b> | <i>Martynov A.I., Gorochovskaya G.N., Avetyan N.G.,<br/>Akatoва E.V., Kondrakhin A.P., Romanovskaya G.A.</i><br>Modern views on acetylsalicylic acid<br>in thrombosis/embolia prevention |

**ЮБИЛЕИ**

**JUBILEE**

- |           |                                     |           |  |
|-----------|-------------------------------------|-----------|--|
| <b>96</b> | К 75-летию Евгения Ивановича Чазова | <b>96</b> | To the 75 <sup>th</sup> birthday E.I. Chazov's |
|-----------|-------------------------------------|-----------|--|

**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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

Шевченко И.И.

Городская клиническая больница №10 «Электроника», Воронеж

## Резюме

Традиционно считается, что заболеваемость и летальность пациентов с ОИМ в целом выше в популяции мужчин, чем женщин. В то же время, оценки летальности и выживаемости пациентов с КШ, в зависимости от пола и возраста, неоднозначны. Проведен анализ летальности и выживаемости 103 пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком. Показано, что летальность при КШ носит экспоненциальный характер, медиана летальности составляет 25,5 часа; различия летальности и выжи-ваемости в группах мужчин и женщин значимы ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** кардиогенный шок, выживаемость, медиана летальности.

Летальность пациентов с острым инфарктом (ОИМ), осложненным кардиогенным шоком (КШ), остается высокой, достигая 60-90%, по данным различных клиник неотложной кардиологии [2,5]. Традиционно считается, что заболеваемость и летальность пациентов с ОИМ в целом выше в популяции мужчин, чем женщин [2]. Однако некоторые исследователи отмечают другую зависимость частоты осложнений ОИМ от возраста и пола: жизнеопасные нарушения ритма, отек легких, кардиогенный шок чаще встречаются в популяции женщин, особенно старше 70 лет [7,8]. В многоцентровых исследованиях изучено влияние различных методов противошоковой терапии, включая ранний системный тромболитис, традиционную противошоковую терапию, ангиопластику на выживаемость пациентов с КШ [9]. В то же время, оценки летальности и выживаемости пациентов с КШ, в зависимости от пола и возраста, неоднозначны [6,7]. Представляется актуальным детальный анализ зависимости летальности и выживаемости от времени пребывания в клинике, возраста и пола пациентов в группах пациентов с кардиогенным шоком.

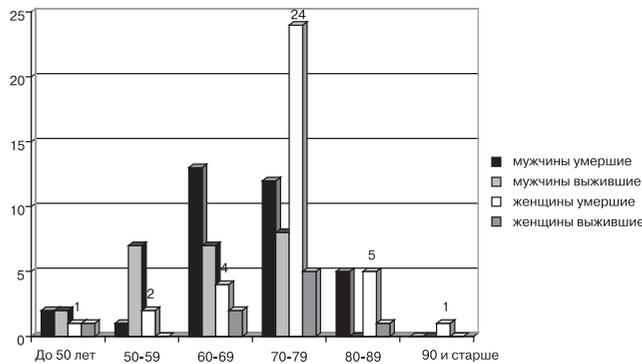
## Материалы и методы

Работа выполнена в 1993-2003 гг. на базе палаты интенсивной терапии кардиологического отделения городской клинической больницы. Группу с острым инфарктом миокарда, осложненным КШ, составили 103 пациента, из них 57 мужчин (55,34%), 46 женщин (44,66%), в возрасте от 42 до 84 лет, средний возраст — 69,13 лет. Средний возраст мужчин — 66, 88; стандартное отклонение (ст. откл.) — 10,1, стандартная ошибка (ст. ошиб.) — 1,35. Средний возраст женщин — 72,32; ст. откл — 9,42, ст. ошиб. — 1,38. Первичный ОИМ — у 58 пациентов (56,08%), повторный — у 45 (44,01%). Локализация ОИМ следующая: передний трансмуральный и крупноочаго-

вый — у 55 больных (53,72%), нижний трансмуральный и крупноочаговый с распространением на заднебазальные отделы — у 18 (17,25%), передний с распространением на заднюю стенку — у 15 (14,5%), нижний с распространением на правый желудочек — у 10 (9,8%), циркулярный с распространением на правый желудочек — у 5 (4,73%).

Пациенты обследовались при госпитализации и в ходе проведения противошоковых мероприятий, при этом определялись следующие параметры: систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление (по Короткову); разница между САД и ДАД — пульсовое артериальное давление (ПАД). Среднее артериальное давление (СрАД) определялось по формуле Хикема (ДАД плюс 1/3 ПАД). ЭКГ-исследование проводилось на электрокардиографе Кардис 340 (Геолинк, Россия—Швеция). Помимо записи традиционных 12 отведений, при необходимости записывались дополнительные (на 2 ребра выше и ниже по Вильсону, по Слопаку, Небу). Инвазивно определялось центральное венозное давление (ЦВД) в см вод. ст. (катетеры «Medifix», Braun) при катетеризации подключичных вен по методике Сельдингера. Центральная гемодинамика оценивалась неинвазивно электрокардиографическим компьютерным анализатором «Бианкор» («Медан», Россия), который позволяет определять следующие параметры: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО) в см<sup>3</sup>, фракцию выброса (ФВ) %; затем рассчитывался сердечный индекс (СИ) л/м<sup>2</sup> [3].

Статистический анализ проводился с применением программы Statistica 5. Использовались следующие модули: дескриптивной статистики, непараметрической статистики (Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова), анализ выживаемости (таблицы жизни, метод Каплана-Майера), критерии значимости, таблицы сопряженности [1, 4].



**Рис. 1.** Летальность пациентов с кардиогенным шоком в зависимости от возраста и пола: ось X – возраст; ось Y – число пациентов

**Результаты исследования**

Женщины оказались старше мужчин на 5,44 года, различия достоверны ( $p=0,0061$ ). Летальность составила в группе пациентов с КШ 67,96%, умерло 33 мужчины из 57 (57,89%) и 37 женщин из 46 (80,43%). Средний возраст умерших мужчин – 69,54 лет, 95% доверительный интервал – 66,07-73,01 лет; ст. откл. – 9,79; ст. ошиб. – 1,7. Средний возраст умерших женщин – 72,78 лет, 95% доверительный интервал – 69,81-75,74 лет, ст. откл. – 8,89; ст. ошиб. – 1,46. Различия летальности в группах достоверны ( $c2= 5,94$ ;  $p=0,0148$ ) (рис.1).

Проведен анализ зависимости летальности от возраста. До 50 лет соотношение выживших и умерших в обеих группах было практически одинаковым (2 слу-

чая и 1, соответственно,  $c2=0$ ;  $p=1,0$ ); у 50-60-летних мужчин выживаемость выше, чем у женщин, различия достоверны (7 и 0;  $c2=5,83$ ;  $p=0,015$ ); в возрасте 60-70 лет летальность у мужчин превышала таковую у женщин, хотя различия в группах недостоверны (13 и 4 случая;  $c2=0,01$ ;  $p=0,94$ ), а в возрасте 70-80 лет максимальной была летальность в группе женщин (24 случая, а в группе мужчин – 12;  $c2=2,35$ ;  $p=0,125$ ). На этот возрастной период приходится 59,46% всей летальности женщин, однако и в этой возрастной группе различия в летальности мужчин и женщин также недостоверны. Таким образом, превалирование летальности в этой возрастной группе женщин обусловлено более пожилым возрастом пациенток с кардиогенным шоком.

Был проведен анализ достоверности различий клинических параметров в группах мужчин и женщин. Оказалось, что в группах с летальным исходом различия недостоверны практически по всем определяемым параметрам: возрасту, САД, ДАД, Ср.АД, ПАД, локализации инфаркта и объему поражения миокарда левого и правого желудочков, времени от начала клиники до госпитализации, времени олигурии и анурии, ЦВД, КДО, КСО, УО, ФВ, СИ. Достоверность различий оценивалась с использованием непараметрических критериев (U тест Манна-Уитни, тест Колмогорова-Смирнова). Их использование на данном этапе было обусловлено тем, что в обеих группах не было цензурированных (выписанных, переведенных) пациентов. Начиная с 18 суток (432-х ча-

**Таблица 1**

**Анализ выживаемости пациентов с кардиогенным шоком с помощью таблиц жизни**

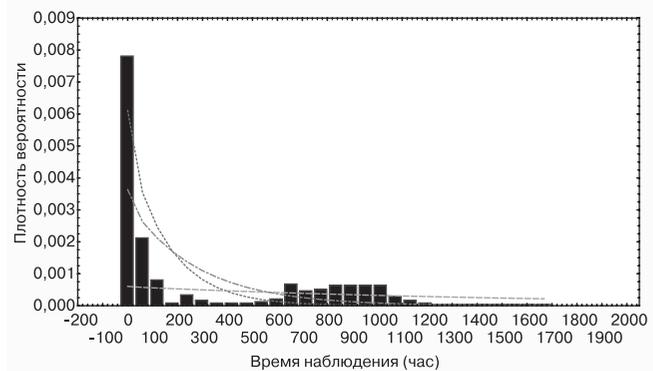
Интервалы	Начало интервала	Число наблюдавшихся	Число выбывших	Число умерших	Доля умерших	Доля выживших	Кумулятивная функция выживаемости	Медиана ожидаемого времени выживаемости	Стандартная ошибка функции выживаемости
1	0,00	103	0	48	0,466	0,534	1,000	75,63	0,000
2	59,58	55	0	13	0,236	0,764	0,534	626,04	0,049
3	119,17	42	0	5	0,119	0,881	0,408	684,74	0,048
4	178,75	37	0	0	0,013	0,986	0,359	668,68	0,047
5	238,34	37	0	2	0,054	0,946	0,354	612,94	0,046
6	297,93	35	0	1	0,028	0,972	0,335	568,54	0,046
7	357,51	34	0	0	0,014	0,986	0,326	516,54	0,046
8	417,1	34	2	0	0,015	0,985	0,321	460,75	0,046
9	476,69	32	10	0	0,018	0,982	0,316	405,02	0,046
10	536,27	22	8	0	0,028	0,972	0,31	350,07	0,046
11	595,86	14	6	0	0,045	0,955	0,301	297,31	0,046
12	655,45	8	2	1	0,143	0,857	0,288	248,59	0,049
13	715,03	5	1	0	0,111	0,889	0,247	221,59	0,056
14	774,62	4	1	0	0,142	0,858	0,219	183,72	0,062
15	834,21	3	1	0	0,2	0,8	0,188	148,97	0,067
16	893,79	2	0	0	0,25	0,75	0,15	119,17	0,071
17	953,38	2	1	0	0,333	0,667	0,113	89,38	0,071
18-30	1012,97-1728,0	1	1	0	0,5	0,5	0,0	59,59	0,0

сов) начали выписываться пациенты, у которых противошоковые мероприятия оказались эффективными: 24 мужчины и 9 женщин. Средний возраст выживших мужчин – 63,2 лет; 95% доверительный интервал – 59,08-67,33 лет; ст. откл. – 9,77; ст. ошиб. – 1,99. Средний возраст выживших женщин – 70,44 лет; 95% доверительный интервал – 61,58-79,5 лет; ст. откл. – 11,79; ст. ошиб. – 3,93. Различия в возрасте групп мужчин и женщин достоверны ( $p=0,0457$ ).

С появлением цензурированных (выписанных) больных стало возможным анализировать выживаемость в целом, с начала госпитализации, с помощью таблиц жизни (табл. 1).

Весь период наблюдения был разбит на 30 интервалов. В каждом интервале оценивались: число наблюдавшихся пациентов на начало интервала, число выбывших (выписанных, переведенных в другие учреждения), число и доля умерших и выживших, медиана ожидаемого времени выживаемости – наименьшее время, для которого выживаемость равна 0,5 (50%), а также кумулятивная функция выживаемости, которая определяется как вероятность не умереть на определенное время. Вероятности в каждом интервале независимы друг от друга, поэтому в каждом последующем интервале вероятность определяется как произведение вероятностей предыдущих интервалов. В начале первого интервала кумулятивная функция выживаемости равна 1, затем, на каждом последующем этапе наблюдения, функция выживаемости уменьшается, приближаясь к нулю. В течение первого интервала (59,58 часов) умерло 48 пациентов, и медиана ожидаемого времени выживаемости оказалась минимальной – 75,63 часа. На последующих этапах летальность снизилась и, соответственно, медиана ожидаемого времени выживаемости возросла (максимум – 684,74 часа в третьем интервале). В 8 интервале выписались первые 2 пациента с эффективными противошоковыми мероприятиями, поэтому на всех последующих этапах, по мере уменьшения числа наблюдавшихся, уменьшалась кумулятивная функция выживаемости и медиана ожидаемого времени выживаемости. Начиная с 18 интервала, под наблюдением находился только один пациент, который выписался из стационара на 72-е сутки. Таким образом, летальность пациентов с КШ максимальна в первые часы и сутки (за первые 59,6 часа пребывания в стационаре умерло 68,57% от числа пациентов с летальным исходом), в последующем летальность снижается, вместе с тем снижается и кумулятивная функция выживаемости, и медиана ожидаемого времени жизни.

Кроме кумулятивной функции выживаемости и медианы ожидаемого времени выживаемости, важной характеристикой выживаемости при анализе таблиц жизни является плотность вероятности леталь-



**Рис. 2.** Оценка плотности вероятности летального исхода в зависимости от времени наблюдения: ось X – время наблюдения, час; ось Y – плотность вероятности.

ных исходов (рис. 2) и функция интенсивности смертей в соответствующем интервале.

Плотность вероятности – это оценка вероятности смерти в соответствующем интервале, определяемая как отношение кумулятивной доли выживших к началу этого интервала к ширине интервала. Плотность вероятности летального исхода максимальна в начале наблюдения, снижается в течение первых 100 часов, затем остается на низком уровне до 600 часов. Следует отметить, что в течение последующих 400 часов вновь отмечается некоторое увеличение вероятности летального исхода, что обусловлено появлением поздних осложнений ОИМ.

Таблицы жизни позволяют анализировать выживаемость, только группируя пациентов путем отнесения их в тот или иной временной интервал. Так как вероятности исходов независимы на каждом этапе, то, представив отдельное событие (исход) как временной интервал, можно получить моментную оценку функции выживаемости, перемножив вероятности исходов предшествующих интервалов. На этом основан метод оценки выживаемости Каплана-Майера, который позволяет получить моментную функцию выживаемости для каждого пациента. Для нашей группы пациентов графическая интерпретация оценки Каплана-Майера будет выглядеть следующим образом (рис. 3).

Кривая выживаемости не носит линейного характера, поэтому ее характеристикой является медиана выживаемости. Для наблюдаемой группы пациентов медиана выживаемости составляет 65,5 часа. Это точка на временной оси, в которой кумулятивная функция выживаемости равна 0,5. И таблицы жизни с графической интерпретацией плотности вероятности летального исхода, и оценка выживаемости методом Каплана-Майера подтверждают, что при КШ летальность носит экспоненциальный характер, являясь максимальной в первые часы пребывания в стационаре.

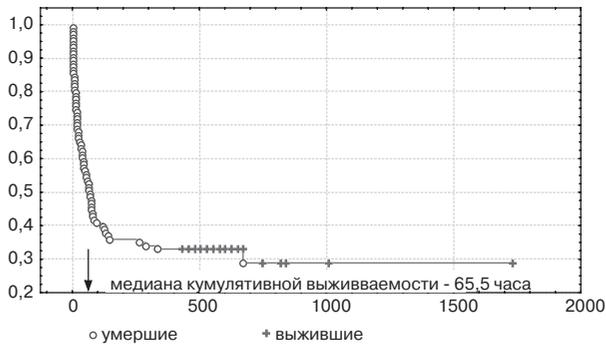


Рис. 3. Оценка выживаемости методом Каплана-Майера.

Метод Каплана-Майера позволяет сравнить две выборки пациентов, и, прежде всего, кривые выживаемости пациентов с КШ, а именно – группу мужчин и группу женщин (рис.4). Медиана выживаемости мужчин – 92 часа, женщин – 41 час. Для оценки достоверности различий выживаемости использованы непараметрические критерии: критерий Гехана-Вилкоксона (тест 1,76;  $p=0,07$ ); критерий Кокса (тест 2,3;  $p=0,01$ ); критерий Кокса-Мантела (тест 2,3;  $p=0,02$ ); логранговый критерий (тест -2,26;  $p=0,02$ ); обобщенный Пето (тест -1,83;  $p=0,06$ ). Таким образом, выборки пациентов достоверно различны со значимостью  $p < 0,05$  при использовании трех критериев, в двух остальных случаях значимость критериев  $p < 0,1$ .

Сравнение групп пациентов (мужчин и женщин) с эффективными противошоковыми мероприятиями (табл.2) показывает, что, в отличие от групп с неэффективными противошоковыми мероприятиями, где не выявлено достоверных различий в группах, в ука-

Таблица 2

**Достоверность различий в группах мужчин и женщин с эффективными противошоковыми мероприятиями**

Переменная	Сумма рангов 1	Сумма рангов 2	U тест	z	p
Возраст	358,5	202,5	58,5	-2,0	0,045*
САД3	356,0	205,0	56,0	-2,1	0,035*
СрАД3	356,0	204,5	56,5	-2,08	0,037*
КСО1	445,0	116,0	71,0	-1,49	0,134#
УО1	360,0	201,0	60,0	-1,94	0,05*
ФВ1	355,0	206,0	55,0	-2,14	0,032*
СИ1	354,0	207,0	54,0	-2,18	0,029*
СИ2	338,0	223,0	38,0	-2,82	0,004**
СИ3	345,0	216,0	45,0	-2,54	0,01**

**Примечание:** \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; #  $p > 0,1$  (различия недостоверны); цифры при переменных обозначают время исследования: при госпитализации – 1, через 12 часов – 2 и 3 – на 24 часа от госпитализации; z – значение стандартного нормального распределения; U тест – тест Манна-Уитни; p – уровень значимости; сумма рангов 1 – в группе мужчин; сумма рангов 2 – в группе женщин.

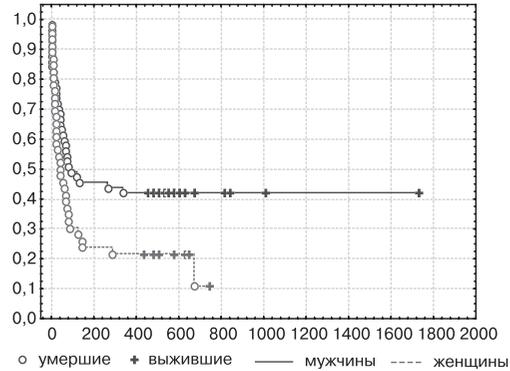


Рис. 4. Сравнение двух кривых выживаемости методом Каплана-Майера.

занных группах различия достоверны по целому ряду переменных.

Группы мужчин и женщин достоверно различались уже при госпитализации по таким параметрам, как возраст, а также важнейшим гемодинамическим параметрам: УО, ФВ, СИ. Через 12 часов от начала проведения противошоковых мероприятий достоверно различался только СИ, а через 24 часа к СИ добавилось САД и СрАД. Таким образом, наиболее значимы различия СИ ( $p < 0,01$ ) через 12 часов от госпитализации и по истечении первых суток (24 часа).

**Обсуждение**

Многие исследователи отмечают более высокую частоту ОИМ среди пациентов мужчин, у них же чаще и летальные исходы, если же говорить о долгосрочной тенденции, то в течение последних десятилетий во многих странах отмечается снижение летальности от коронарной болезни [2]. В то же время, анализ временных тенденций в группах пациентов с КШ (R. Goldberg et al., 1975-1997) позволяет говорить о том, что число пациентов с КШ остается относительно стабильным (в среднем 7,1%), госпитальная летальность – высокой (71,7%) [10]. В этом 23-летнем исследовании отмечается тенденция к росту выживаемости пациентов с КШ.

В то же время, ряд исследователей отмечают возрастные особенности летальности и выживаемости. Так, в исследовании L. Jacquemin et al. (1989-1993), где сравнивались две группы пациентов ( $n = 151$ ) с ОИМ в возрасте до 65 лет и старше 75 лет летальность в группе пациенток старше 75 лет составила 23,2% (в контрольной группе – 2,6%), а с КШ – 68,6% [8].

В исследовании M. Janion (1992-1996), где сравнивались группы мужчин и женщин с не осложненным и осложненным течением ОИМ, летальность у пациенток с неосложненным течением ОИМ была выше, чем у мужчин (18,3% и 11,4%, соответственно), выше была частота кардиогенного шока и отека легких (21,1% и 15,2%) [7].

В многоцентровом исследовании (SHOCK Trial Registry, 1993-1998), напротив, не выявлено достоверных различий в летальности и выживаемости пациентов в зависимости от пола. После демографических, ангиографических и гемодинамических исследований 884 пациентов с КШ отмечено, что группа женщин оказалась на 4,6 года старше группы мужчин. Женщины чаще имели осложнения в виде разрыва перегородки или митральной регургитации, а также более низкий сердечный индекс. Общая летальность в целом была высокой (61%). Значимых же различий в госпитальной летальности пациентов мужчин и женщин не выявлено (тест 1,03 с 95% доверительным интервалом от 0,73 до 1,43,  $p=0,88$ ) [6].

Летальность при КШ носит экспоненциальный характер, являясь максимальной в первые часы и сутки. В нашем исследовании без разделения на группы мужчин и женщин медиана летальности пациентов с КШ составляет 25,5 часа, 25% квартиль – 9 часов, 75% квартиль – 68 часов. Различия летальности в этих группах оказались значимыми ( $p<0,05$ ). Сравнение летальности в группе мужчин до 70 лет и старше 70 лет выявило недостоверные различия ( $\chi^2=1,87$ ;  $p=0,172$ ), в группе женщин до 70

и старше 70 лет различия летальности оказались также недостоверны ( $\chi^2=0,88$ ;  $p=0,3471$ ).

Сравнение выживаемости в группе женщин до 70 лет и старше показало недостоверные различия ( $z=0,722$ ;  $p=0,469$ ), то же самое – и в группе мужчин ( $z=1,3$ ;  $p=0,19$ ). Если же не разделять пациентов на группы по возрасту, то различия выживаемости у мужчин и женщин достоверны – из 5 непараметрических критериев, которые применимы для оценки значимости различий, в трех случаях отмечаются достоверные различия. Таким образом, в наших исследованиях наблюдаются значимые возрастные и половые различия в летальности и выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком.

### Выводы

1. Летальность пациентов с КШ носит экспоненциальный характер, являясь максимальной в первые часы и сутки острого инфаркта миокарда.

2. Выявлены достоверные различия в летальности пациентов с КШ мужчин и женщин.

3. Выживаемость мужчин с КШ выше, чем женщин, достоверных же различий в выживаемости пациентов мужчин и женщин в возрастных группах до 70 лет и старше 70 лет не выявлено.

### Литература

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: «Филинь», 1998. – 592 с.
2. Кэмпбелл В. Ф.(ред.) Международное руководство по инфаркту миокарда. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1997. – 87 с.
3. Сафонов М.Ю., Швагерус С.Е. Компьютерный электрокардиографический метод диагностики функционального состояния центральной гемодинамики // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: тез. докл. междунар. симпозиума. – Москва, 1999. – С. 275-277.
4. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. – 459 с.
5. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА, 1998. – 397 с.
6. Wong S.C., Slepner L.A., Monrad E.S. et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry // J. Am. Coll. Cardiol. 2001 Nov 1; 38 (5): 1395-401.
7. Janion M. Myocardial infarction in women. Gender-related differences in clinical course and 6 year long-term follow-up // Polish Heart Journal, Oct. 1999; Vol.L, Nr. 4, p.305.
8. Jacquemin L., Danchin N., Suty-Selton C. et al. Myocardial infarction in patients over 75 years of age. Hospital characteristics and long-term follow-up // Presse Med 1996 Oct.26; 25 (32): 1536-40.
9. Almeida F.F., Baretto S.M., Couto B.R. et al. Predictive factors of in-hospital mortality and of severe perioperative complications in myocardial revascularization surgery// Arq. Bras. Cardiol. 2003 Jan; 80(1): 51-60, 41-50.
10. Goldberg R.J., Samad N.A., Yarzebski J. et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1999, Apr. 15; 340 (15): 1162-8.

### Abstract

*It is traditionally believed that in acute myocardial infarction (AMI) morbidity and mortality levels are higher for men than for women. At the same time, lethality and survival rates in patients with cardiogenic shock (CS) vary, being age and gender-dependent. Lethality and survival analysis in 103 individuals with AMI and CS was performed. Lethality in CS had an exponential character. Lethality median was 25,5 hours. Lethality and survival differences in men and women were statistically significant ( $p<0,05$ ).*

**Keywords:** cardiogenic shock, survival, lethality median.

Поступила 12/03-2004

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Лазебник Л.Б., Шутемова Е.А., Комиссаренко И.А., Кадникова Ю.В., Масленникова О.А., Петрунина Е.А., Назарова О.А.

Ивановская государственная медицинская академия, ГУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново;  
Московский государственный стоматологический университет, кафедра геронтологии и гериатрии

### Резюме

*Цель исследования – изучение суточного профиля АД у пожилых больных ПАГ в сравнении с АГ более высоких степеней. Обследовано 99 пожилых больных первичной стабильной АГ в возрасте  $72 \pm 4$  года. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием аппарата «МДП-НС-01» (Россия) по стандартной методике. ПАГ у пожилых больных характеризуется более высокой, нежели при других степенях АГ, распространенностью ГБХ, относительным преобладанием в ее структуре ИСГ. При ПАГ у пожилых больных наблюдается значительная, сравнимая с более высокими степенями АГ, «нагрузка давлением» за счет САД во все временные периоды. У пожилых больных с ПАГ имеются выраженные, разнообразные нарушения суточного ритма, как САД, так и ДАД. Характер этих нарушений в основном схож с нарушениями при более высоких степенях АГ. Пожилым больным с ПАГ присуща высокая вариабельность АД, преимущественно за счет САД.*

**Ключевые слова:** пограничная артериальная гипертензия, пожилой возраст, суточное мониторирование артериального давления.

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у больных пожилого и старческого возраста связана с ее широкой распространенностью, определяющей ролью в структуре сердечно-сосудистой и общей летальности, тенденцией к старению населения [1]. Известно, что в пожилом возрасте усугубляется влияние факторов риска и сопутствующих заболеваний, что позволяет отнести этих пациентов к группам высокого/очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, независимо от степени повышения артериального давления (АД). По результатам программы АРГУС, у 72,4% больных с впервые выявленной АГ уровень повышения АД соответствовал критериям пограничной АГ (ПАГ) (классификация ВОЗ/МОАГ, 1999), при этом не менее трети из них уже имели сердечно-сосудистые осложнения [2]. Все это придает особый смысл понятию ПАГ у пожилых больных на фоне отсутствия достаточного внимания врачей к незначительному подъему АД. С другой стороны, имеется значительный резерв для снижения уровня сердечно-сосудистых осложнений и летальности у пожилых больных. Одной из важнейших составляющих характеристики АГ является суточный профиль АД, многие параметры которого имеют самостоятельное прогностическое значение в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности [3]. Установлен ряд особенностей суточного профиля АД у больных пожилого возраста – таких, как высокая частота встречаемости гипертензии «белого халата» (ГБХ), высокая частота наруше-

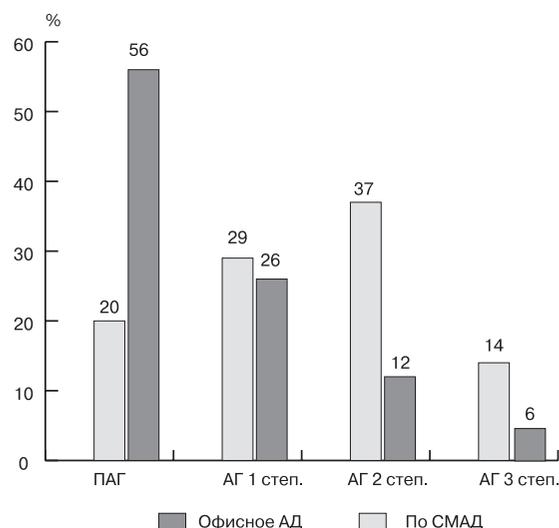
ний суточного двухфазного ритма АД в виде недостаточного его снижения во время сна и «ночной» гипертензии, высокая вариабельность АД [3]. Немногочисленные сведения, касающиеся суточного профиля артериального давления при ПАГ, относятся к больным молодого и среднего возраста [4, 5].

Целью исследования явилось изучение суточного профиля АД у пожилых больных ПАГ в сравнении с АГ более высоких степеней.

### Материал и методы

Было обследовано 99 больных в возрасте старше 65 лет (средний возраст –  $72 \pm 4$  года). Среди них было 62 женщины (62,6%), 37 мужчин (37,4%). Критерием включения в исследование являлось наличие АГ по результатам офисных измерений АД (САД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст) при отсутствии гипотензивной терапии. Критериями исключения являлись: симптоматическая АГ, наличие сахарного диабета, ИБС, ОНМК (в т. ч., в анамнезе), гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма. У 20 из 99 больных (20%), по данным офисного измерения АД, регистрировалась ПАГ (систолическое АД – 140-149 и диастолическое АД – 90-94 мм рт.ст.), у 28 из 99 больных (29%) – АГ 1 степени, у 36 (37%) – АГ 2 степени, у 14 (14%) – АГ 3 степени.

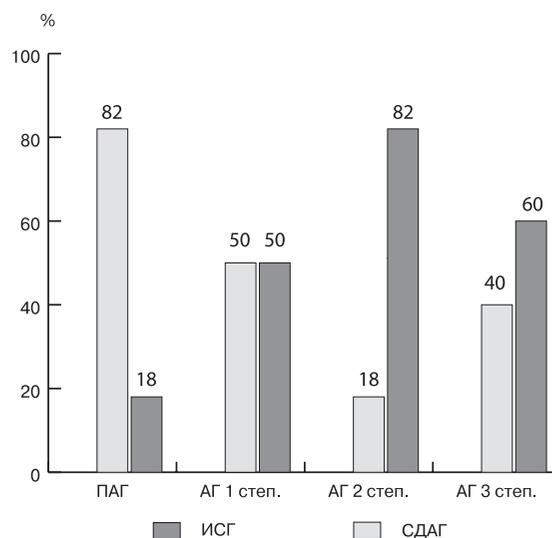
Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием аппарата «МДП-НС-01» (Россия) по стандартной методике [6]. Интервал между измерениями составлял 15 минут в период



**Рис. 1.** Распределение пациентов по степени тяжести АГ при офисном измерении АД и по результатам СМАД.

бодрствования и 30 минут – в период сна. По результатам СМАД оценивались среднесуточные, среднедневные и средненочные уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Наличие АГ подтверждалось в случае повышения средних показателей, хотя бы в один из рассматриваемых временных промежутков (АД сут.  $\geq 135/85$  и/или АД день  $\geq 140/90$ , и/или АД ночь  $\geq 125/75$  мм рт.ст.). При отсутствии их повышения констатировалось наличие ГБХ. Кроме того, оценивалась «нагрузка давлением» по показателю «индекс времени гипертонии» (ИВ); при этом, за критический уровень АД принималось АД дневное 140/90 и АД ночное – 120/80 мм рт.ст. Повышенным считали ИВ  $\geq 50\%$ . Изучалась вариабельность АД (по величине стандартного отклонения) за те же временные периоды, за нормальные значения принимались: для САД – 15/15 мм рт.ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт.ст. (день/ночь). Оценивался суточный ритм АД по степени ночного снижения (СНС). Анализ суточного ритма АД проводился в соответствии с признанной в настоящее время классификацией пациентов по СНС [6].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием ППП «Statistica-5.5 for Windows» (Stat. Soft. Inc, 1999). Результаты представлены в виде М(СКО) в случае параметрического распределения признака и Me (интерквартильный размах) при непараметрическом распределении, где М – среднее арифметическое, Me – медиана, СКО – стандартное отклонение. Для оценки межгрупповых различий в случае параметрического распределения данных применяли t-критерий Стьюдента, в случае непараметрического распределения – U-критерий Манна-Уитни.



**Рис. 2.** Частота ИСГ у пожилых больных по результатам СМАД.

Примечание: по ИСГ:  $p = 0,026$  для ПАГ и АГ 1 степ.;  $p = 0,036$  для ПАГ и АГ 2 степ.; по СДАГ:  $p = 0,02$  для ПАГ и АГ 2 степ.

### Результаты и обсуждение

Из 99 пациентов наличие АГ по результатам СМАД было подтверждено в 91 случае (91,9 %). В 8 случаях (8,1 %) было констатировано наличие ГБХ, что несколько ниже уровня ее распространенности по данным других исследований, составляющей от 15% до 35% [7]. Полученные расхождения объясняются некоторыми различиями в критериях выявления данного феномена. Так, определение этого синдрома по М. Weber опирается на уровни лишь ДАД, полученные при измерении АД традиционным способом и по результатам СМАД [8]. В рекомендациях ВОЗ/МОАГ (1999) дается общее определение, ориентированное как на систолическое, так и диастолическое АД [9]. Все пациенты с ГБХ при офисных измерениях АД имели I степень АГ, а 5 из 8 больных – пограничный уровень повышения АД. Это подтверждает данные других исследователей, согласно которым среди больных с ПАГ (по результатам стандартной сфигмоманометрии) распространенность ГБХ может достигать 60-80%. Средний возраст больных с ГБХ составлял  $73 \pm 3$  года, среди них было равное количество мужчин и женщин.

Среди больных с подтвержденной АГ, по результатам СМАД, ПАГ была выявлена у 51 из 91 больного, I степень АГ – у 24, 2 степень АГ – у 11, 3 степень АГ – у 5 из 91 больного (рис. 1). Таким образом, доля пациентов с ПАГ, по результатам СМАД, оказалась намного большей, нежели по результатам офисных измерений АД. Статистически значимых различий по возрасту и полу у больных с АГ 1-3 степени, по данным СМАД, выявлено не было.

В группе ПАГ преобладали пациенты с изолиро-

Таблица 1

Результаты СМАД у пожилых больных АГ

Параметры СМАД			Степень АГ				
			АГ 1 ст. (n=24)	p Паг-1	ПАГ (n=51)	p Паг-2-3	АГ 2-3 ст. (n=16)
Сутки	Средние, мм рт.ст	САД	154 (9)	<0,001	139 (8)	<0,001	172 (11)
		ДАД	82 (3)	Нд	78 (8)	<0,001	89 (7)
	ИВ, %	САД	87 (81-91)	<0,001	60 (44-78)	0,002	92 (67-97)
		ДАД	43 (11-62)	0,04	18 (7-32)	<0,001	45 (33-73)
	Вар., мм рт.ст.	САД	17,1 (14,3-21,2)	Нд	15,8 (14,3-19,3)	Нд	16,4 (15-18,7)
		ДАД	12,2(9,6,1-14,5)	Нд	11,8 (10,1-13,8)	Нд	11,4 (10,3-13,7)
День	Средние, мм рт.ст.	САД	159 (7)	<0,001	143 (12)	<0,001	179 (17)
		ДАД	85 (12)	Нд	80 (9)	<0,001	93 (8)
	ИВ, %	САД	83 (74-89)	0,003	59 (32-81)	Нд	87 (32-95)
		ДАД	50 (11-67)	0,02	20,0 (4,0-33,3)	0,002	53 (24-72)
	Вар., мм рт.ст.	САД	18,0 (14,3-21,1)	Нд	15,6 (13,6-20,7)	Нд	17,8 (14,9-19,8)
		ДАД	10,9 (9,1-12,9)	Нд	10,9 (8,7-13,7)	Нд	11,1 (10,3-13,9)
Ночь	Средние, мм рт.ст.	САД	143 (12)	<0,001	131,5 (10,8)	<0,001	160 (10)
		ДАД	75 (10)	Нд	72,4 (9,4)	<0,001	84 (9)
	ИВ, %	САД	84 (71-100)	Нд	75 (43-86)	0,001	100 (88-100)
		ДАД	25 (0-40)	Нд	20 (0-33)	0,01	33 (33 -62)
	Вар., мм рт.ст.	САД	11,7 (9,6-15,7)	Нд	12,4 (9,4-15,8)	Нд	11,8 (10,5-16,0)
		ДАД	10,2 (7,6-12,7)	Нд	8,6 (6,8-10,8)	Нд	8,9 (7,7-10,6)
СНС, %	САД	10,4 (3,4-13,6)	Нд	7,8 (1,0-13,5)	Нд	7,4 (1,7-15,1)	
	ДАД	11,5 (4,0-19,3)	Нд	9,9 (5,1-16,9)	Нд	7,6 (5,1-11,8)	

**Примечания:** ИВ – индекс времени, Вар – вариабельность, СНС – степень ночного снижения, ПАГ – пограничная артериальная гипертония.

ванной систолической АГ (ИСГ), что статистически значимо отличается от структуры АГ при ее более высоких степенях, где отмечается рост числа больных с систоло-диастолической АГ и снижение доли ИСГ (рис. 2).

Несмотря на пограничный уровень повышения АД, у больных ПАГ наблюдалась значительная «нагрузка давлением» по ИВ САД во все временные промежутки. Однако значения ИВ САД при ПАГ в целом за сутки было ниже, нежели в группах с более высокой АГ (табл. 1). В дневные часы «нагрузка САД» была схожа с таковой при АГ 3 степени, а в ночной период – с АГ 1 степени. Повышение «нагрузки» ДАД у пациентов с ПАГ не было выявлено ни в один из промежутков времени, в отличие от больных с более высокими степенями АГ (табл. 1), что, вероятно, обусловлено большей долей ИСГ в группе ПАГ.

При анализе суточного ритма АД различные его нарушения были выявлены у большинства пациентов с ПАГ: по САД – у 71 % больных, по ДАД – у 61% (табл. 2). Обращает на себя внимание преобладание «нон-дипперов» по САД, значительное число

«нон-дипперов» по ДАД и «найт-пикеров» по САД и ДАД. Нарушения суточного ритма АД при ПАГ схожи с таковыми при более высоких степенях АГ ( $p > 0,1$  при сравнении этих групп как в целом по СНС САД и ДАД, так и при сравнении относительных частот отдельных нарушений ритма в группах) за исключением значимого повышения доли «овер-дипперов» по САД при АГ 3 степени ( $p = 0,03$ ). Таким образом, больным с ПАГ, как и больным с более высокими степенями АГ, присущи нарушения суточного ритма.

Анализ вариабельности АД показал, что 73% больных ПАГ имели повышенную вариабельность АД, что незначительно ниже этого показателя при АГ 2 степени (82 %) ( $p = 0,4$ ) и 3 степени (100%) ( $p = 0,2$ ).

При изучении группы с повышенной вариабельностью АД при ПАГ было выявлено, что у 46 % больных наблюдалось повышение вариабельности как по САД, так и по ДАД, у 49% – лишь по САД, а у 5% – только по ДАД. Из них 84% имели ИСГ и лишь 16% – СДАГ. У больных с более высокими степенями АГ эта структура была схожа. Различия между группами с различными степенями АГ по уровню

Таблица 2

**Распределение пациентов по степени ночного снижения артериального давления при различных степенях артериальной гипертензии у пожилых больных**

Группы по СНС, %		Степень АГ			
		ПАГ (n=51)	АГ 1степ. (n=24)	АГ 2 степ. (n=11)	АГ 3 степ. (n=5)
САД	Дипперы	29,4	41,7	36,3	0
	Нон-дипперы	41,2	29,1	45,5	40
	Найт-пикеры	21,6	16,7	18,2	20
	Овер-дипперы	7,8	12,5	0	40 *
ДАД	Дипперы	39,2	37,5	36,4	20
	Нон-дипперы	33,3	33,4	54,5	40
	Найт-пикеры	17,7	8,3	9,1	40
	Овер-дипперы	9,8	20,8	0	0

**Примечание:**\* –  $p=0,03$  при сравнении групп ПАГ и АГ 3 степени.

вариабельности как САД, так и ДАД, во все временные периоды не являются статистически значимыми (табл. 1).

Таким образом, ПАГ у пожилых больных характеризуется более высокой, нежели при других степенях АГ, распространенностью ГБХ, относительным преобладанием в ее структуре ИСГ. Несмотря на «пограничный» уровень повышения АД, при ПАГ у пожилых больных наблюдается значительная «нагрузка давлением» за счет САД во все временные периоды, сравнимая с более высокими степенями АГ. У пожи-

лых больных с ПАГ имеются выраженные разнообразные нарушения суточного ритма как САД, так и ДАД. Характер этих нарушений, в основном, схож с нарушениями при более высоких степенях АГ. Пожилым больным с ПАГ присуща высокая вариабельность АД, преимущественно за счет САД.

С учетом полученных данных, пожилым больным с пограничной артериальной гипертензией следует проводить антигипертензивную терапию, направленную на снижение АД и коррекцию нарушенного суточного ритма.

#### Литература

1. Практическая гериатрия/Под ред. Л.Б. Лазебника - Москва 2002.
2. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС Артериальная Гипертензия у лиц старших возрастных групп/М.: МИА 2002.
3. Staessen J.A., Thijs L., Fagart R., et al. For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension// JAMA 1999; 282: 539-546.
4. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Гиляров М.Ю. Возможности суточного мониторирования артериального давления в дифференциальной диагностике нейроциркуляторной дистонии и гипертонической болезни//Кардиология 1997;6:24-28.
5. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Ладонкина Е.В. Особенности суточных ритмов артериального давления и его вариабельности у подростков с артериальной гипертензией (по данным СМАД)//Кардиология 2002;9:35-39.
6. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления// Сердце 2002;5:240-242.
7. Staessen J.A., O'Brien E.T., Amery A.K., et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database//J. Hypertens.1994;12(suppl.7):S1-S12
8. Weber M.A. White coat hypertension: a new definition// Cardiovasc. Drugs. 1993;V.7(P.2). – 421.
9. 1999 World Health Organization –International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertens.-1999;17:151-183

#### Abstract

*The aim of the study was to compare 24-hour blood pressure (BP) profile in elderly patients with borderline arterial hypertension (BAH) and in subjects with more advanced AH stages. Ninety-nine elderly patients (mean age  $72 \pm 4$  years) were examined. Twenty-four-hour BP monitoring (24-hour BPM) was performed with a device «MDP-NS-01» (Russia), by standard methodics. BAH in the elderly is characterized by higher than in other AH stages, prevalence of white-coat hypertension, and its relative prevalence in the isolated systolic hypertension structure. In the elderly patients with BAH, «pressure load» was relatively high, like in advanced AH stages, due to high systolic BP for all time intervals. Such patients were characterized with various 24-hour rhythm disturbances of systolic and diastolic BP. In general, these disturbances resembled such disorders in advanced AH stages. Elderly hypertensive patients with BAH had high BP variability, mostly due to systolic BP variations.*

**Keywords:** borderline arterial hypertension, elderly age, 24-hour blood pressure monitoring.

Поступила 23/12-2003

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ: ХАРАКТЕР СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И СОСТОЯНИЯ РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Селиванова Г.Б., Джанашия П.Х.

Российский государственный медицинский университет, кафедра терапии ФУВ, Москва

### Резюме

*Проведено исследование по изучению степени тяжести АГ и активности РААС у больных первичным гипотиреозом. Показано, что для данной категории пациентов характерно наличие АГ 2-й и 3-й степени тяжести с увеличением последней с возрастом больных и усугубление нарушений суточного профиля АД с увеличением степени АГ. Показатели активности ренина плазмы, концентрация альдостерона находятся в норме, но являются более низкими в сравнении с таковыми при гипертонической болезни.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипотиреоз, активность ренина плазмы, альдостерон.

Вопросы изучения патологии щитовидной железы с учетом ее высокой распространенности, согласно исследованиям последних десятилетий, являются одним из приоритетных направлений в клинике внутренних болезней. Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2-1%, латентного первичного – 7-10% среди женщин и 2-3% – среди мужчин. За 1 год 5 случаев латентного гипотиреоза переходит в манифестный [2]. Среди людей пожилого возраста распространенность гипотиреоза составляет 6% от всех заболеваний [4].

Среди основных причин развития гипотиреоза у пациентов старше 55 лет, по результатам обследования группы из 655 пациентов с гипотиреозом, названы аутоиммунный тиреоидит – 47% и постоперационный гипотиреоз – 26,7% [5].

Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ) очень часто ассоциируется с дисфункцией щитовидной железы, особенно с высокой распространенностью при гипотиреозе. Частота гипотиреоза среди общей генеральной популяции больных с артериальной гипертензией составляет 3-4% [9, 14, 17] в сравнении с реноваскулярными гипертензиями, которые составляют 1% из той же выборки.

Изучению вопроса взаимосвязи артериальной гипертензии и гипотиреоза, особенностям диагностики и тактики ведения пациентов при данной патологии в литературе последних десятилетий уделяется крайне мало внимания, несмотря на актуальность проблемы.

Традиционным представлением о динамике АД при АГ гипотиреоидного генеза является артериальная гипертензия с преимущественным повышением ДАД [3]. Однако с внедрением в клиническую практику метода суточного мониторирования АД (СМАД) появилась возможность объективной оценки не только степени тяжести АГ, согласно результатам, получаемым при проведении СМАД, но и анализ особенностей суточного профиля с учетом клинического и прогностического значения его показателей, что иг-

рает большое значение в вопросах подбора и контроля проводимой антигипертензивной терапии.

Тиреоидная система активно взаимодействует с другими нейро-гуморальными системами, вовлеченными в сердечно-сосудистое регулирование [12, 13]. Согласно проведенным исследованиям, тиреоидные гормоны могут повышать уровень ангиотензиногена [6] и предсердного натрий-уретического пептида [18, 15] и, соответственно, уменьшать уровни вазопрессина [16, 10].

Эффекты тиреоидных гормонов по влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему до настоящего времени полностью не изучены. Согласно сообщениям ряда исследователей, у больных гипотиреозом, осложненным развитием артериальной гипертензии, отмечается сниженное содержание в крови альдостерона и ренина, что свидетельствует о гипорениновом характере артериальной гипертензии при гипотиреозе [11]. Исследования активности РААС и ее влияния на АД при коротком анамнезе гипотиреоза выявили изменения, характерные для низкорениновой формы артериальной гипертензии и пониженную чувствительность к катехоламинам. Данные изменения были обратимы при коррекции тиреоидной функции [8].

Однако группа отечественных ученых в 1986 году, при изучении активности РААС у 47 пациентов с гипотиреозом, пришла к выводу о независимости синтеза ренина и альдостерона от количества тиреоидных гормонов в крови исходно, в состоянии гипотиреоза и во время проведения заместительной терапии [7]. В противоположность данным заключениям, Матвеевко Е.Г. и соавт. выявили сниженную активность РААС при гипотиреозе, находящуюся в зависимости от степени тяжести заболевания [1].

Таким образом, учитывая актуальность проблемы артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом, а также недостаточное количество работ, как отечественных, так и зарубежных авторов в данном направлении, было предпринято настоящее ис-

следование, цель которого – изучение структуры степени тяжести АГ с учетом особенностей суточного профиля АД по данным СМАД, а также анализ активности РААС у больных артериальной гипертензией вследствие первичного гипотиреоза.

#### Материал и методы

Обследовано 44 больных с первичным гипотиреозом средней тяжести, вследствие аутоиммунного тиреоидита и постоперационного гипотиреоза, в возрасте от 53-х до 72-х лет: 38 (86,4%) женщин и 6 (13,6%) мужчин. Длительность гипотиреоза, по анамнестическим данным, составила, в среднем,  $1,6 \pm 0,4$  лет, длительность повышения АД –  $1,2 \pm 0,3$  лет.

При выяснении этиологии АГ у лиц с гипотиреозом, с учетом данных медицинской документации, анализировалось наличие в анамнезе АГ до появления клинических симптомов или лабораторного подтверждения недостаточности тиреоидной функции. С целью верификации диагноза артериальной гипертензии гипотиреоидного генеза при поступлении в стационар, до назначения гипотензивной и гормонозаместительной терапии, проводилось СМАД для выявления степени тяжести артериальной гипертензии, особенностей суточного профиля АД у данной категории больных, а также их отличия от суточного профиля при гипертонической болезни.

Контрольную группу составили 44 больных гипертонической болезнью II стадии (2, 3-й степени), сопоставимые по возрасту и полу. Длительность повышения АД, в среднем, составила  $5,8 \pm 1,7$  лет.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на мониторе «Топорпорт IV» немецкой фирмы «Hellige», запись проводилась в автоматическом режиме в течение суток с интервалом в 15 минут в дневное время (6 часов – 22 часа) и с интервалом в 30 минут в ночное (с 22 часов и до 6 часов утра). Анализировали: средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь (САД ср. сут., САД ср. день, САД ср. ночь, ДАД ср. сут., ДАД ср. день, ДАД ср. ночь), индекс времени гипертензии САД и ДАД днем и ночью (ИВ САД день, ИВ САД ночь, ИВ ДАД день, ИВ ДАД ночь); вариабельность САД и ДАД суточную, днем и ночью (В САД сут., В САД день, В САД ночь, В ДАД сут., В ДАД день, В ДАД ночь); пульсовое давление суточное, днем и ночью (ПД сут., ПД день, ПД ночь), величину и скорость утреннего повышения САД и ДАД (ВУП САД, ВУП ДАД). СМАД проводили при поступлении больных в стационар до назначения гипотензивной и гормонозаместительной терапии.

Определение активности ренина плазмы, концентрации альдостерона и кортизола проводилось радиоиммунным методом. За норму принимали: активность ренина крови –  $0,2-2,8$  нг/мл/час (лежа), альдостерона –  $8-172$  пг/мл (в покое), кортизол утро –

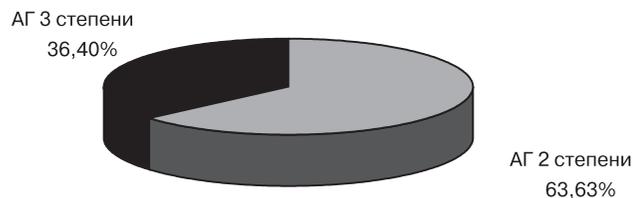


Рис. 1. Артериальная гипертензия эндокринного (гипотиреоидного) генеза.

190-750 нм/л, кортизол вечер – 50-350 нм/л. Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом Стьюдента, а также с использованием корреляционного анализа Пирсона.

#### Результаты и обсуждение

При анализе этиологической структуры первичного гипотиреоза, как причины артериальной гипертензии, у 63,6 % (28 больных) диагностирован аутоиммунный тиреоидит и у 36,4% (18) – постоперационный гипотиреоз, что согласуется с данными других авторов о большей частоте аутоиммунного тиреоидита, как причине первичного гипотиреоза [5].

При клиническом обследовании данной группы пациентов измерением АД по методу Короткова, а также методом суточного мониторирования, наряду с выяснением особенностей суточного профиля АД, уточнение степени тяжести АГ позволило диагностировать АГ 2-й степени тяжести у 28 (63,6%) из данных больных, средний возраст которых составил  $57,5 \pm 2,91$  лет. АГ 3-й степени тяжести диагностирована у 16 (36,4%) больных, средний возраст которых составил  $65,5 \pm 1,69$  лет (рис. 1).

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что для АГ гипотиреоидного генеза характерна 2-я и 3-я степень тяжести с преобладанием количества пациентов с АГ 2-й степени, а также более старший возраст пациентов с АГ 3-й степени тяжести, что свидетельствует об увеличении степени тяжести АГ у пациентов с гипотиреозом с возрастом.

В табл. 1 представлена характеристика основных показателей СМАД у больных с АГ вследствие гипотиреоза.

Как видно из представленных в таблице данных, у больных как 2-й, так и 3-й степени АГ, показатели СМАД превышали нормальные значения.

При 2-й степени АГ значения индекса времени гипертензии как САД, так и ДАД, были выше диагностических норм за все изучаемые периоды с преимущественной динамикой ИВ ДАД днем и ночью. Достоверно превышали нормальные значения показатели вариабельности САД за сутки, днем и ночью, а также скорость утреннего повышения ДАД.

Сохранялись в нормальных пределах показатели пульсового давления, величина утреннего повышения САД и ДАД, скорость утреннего повышения

**Таблица 1**

**Сравнительный анализ показателей СМАД у больных с АГ 2-й, 3-й степени вследствие гипотиреоза (M±m, n)**

Показатель СМАД	АГ 2 степени	АГ 3 степени
	57,5±2,91 лет, (n=28)	65,5±1,69 лет, (n=16)
САД ср. (мм рт.ст.)сут.	131,83±3,28	157,73±2,46***
день	133,52±4,15	160,75±2,31***
ночь	124,96±3,41	149,36±4,36***
ДАД ср. (мм рт.ст.) сут.	88,38±1,07	96,54±2,61**
день	89,86±2,55	100,02±4,6**
ночь	83,96±4,61	92,28±3,11**
ИВ САД, (%)	день 30,35±5,72	57,05±7,04**
ночь	40,83±6,13	76,66±8,5**
ИВ ДАД, (%)	день 41,53±4,76	79,53±5,58***
ночь	50,62±5,1	88,88±7,95***
В САД (мм рт.ст.) сут.	18,89±2,78	26,24±0,55*
день	18,54±2,63	27,92±2,89**
ночь	16,47±2,12	21,88±3,46**
В ДАД(мм рт.ст.) сут.	12,69±1,43	21,62±3,81***
день	12,6±0,61	19,77±2,48**
ночь	9,64±0,54	17,94±3,48***
ПД (мм рт.ст.) сут.	43,44±3,96	64,19±5,07**
день	43,66±4,99	65,73±2,22**
ночь	40,99±4,18	60,08±7,24**
ВУП, (мм рт.ст.) САД	18,0±2,25	26,0±4,4**
ДАД	18,5±3,45	34,0±4,8**
СУП, (мм рт.ст.) САД	10,5±2,7	5,2±1,8**
ДАД	15,16±3,47	11,3±2,7
Время САД, (ч)	1,75±0,25	5,0±1,25**
Время ДАД, (ч)	1,25±0,2	3,0±0,75*

**Примечание:** \* p < 0,02, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001.

САД, что, однако, не отражает нормальный суточный ритм АД у данных больных, так как сохранение нормального пульсового давления в данном случае объясняется большей динамикой ДАД с достоверным превышением ИВ ДАД над ИВ САД. Сохранение в нормальных пределах величины утреннего повышения САД и ДАД, а также скорости утреннего повышения САД является следствием нарушения циркадного ритма АД у большинства пациентов с АГ вследствие гипотиреоза с недостаточным снижением АД ночью, в сравнении с дневными значениями, а в ряде случаев – с превышением средненочных значений ДАД над среднедневными (табл. 2).

У пациентов с АГ 3-й степени, по данным СМАД, достоверно превышали нормальные значения: средние значения САД и ДАД за сутки, днем и ночью, индекс времени гипертензии САД и ДАД за изучаемые периоды, вариабельность – как САД, так и ДАД, пульсовое давление, скорость утреннего повышения ДАД.

При сравнительном анализе видно, что увеличение степени тяжести АГ вело к достоверному превышению значений показателей СМАД у лиц с 3-й сте-

**Таблица 2**

**Характер циркадного ритма АД при АГ 2-й, 3-й степени у больных с гипотиреозом (M±m, n)**

СИ (%) / степень АГ	САД, к-во, %	ДАД, к-во, %
АГ 2 степень	средний возраст 57,5±2,91, (n=28)	
< 0	-	7 (25,0%)
0-10	14 (50%)	15 (53,57%)
10-22	14 (50%)	6 (21,42%)
> 22	-	-
АГ 3 степень	средний возраст 65,5±1,69 лет, (n=16)	
< 0	4 (25%)	8 (50%)
0-10	8 (50%)	8 (50%)
10-22	4 (25%)	-
> 22	-	-

пенью АГ, над таковыми при 2-й степени. При этом у пациентов с 3-й степенью АГ наблюдалось увеличение значений вариабельности ДАД и пульсового давления, находящихся в норме при АГ 2-й степени тяжести.

Учитывая доказанное в крупных клинических исследованиях не только диагностическое, но и прогностическое значение изменений показателей СМАД, логично предположить, что у больных с 3-й степенью тяжести АГ наблюдается повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с лицами, имеющими 2-ю степень АГ.

Далее изучался характер циркадного ритма АД у указанных групп пациентов, результаты которого представлены в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют о нарушении циркадного ритма АД у большей части пациентов с АГ вследствие гипотиреоза; кроме того, значения суточного индекса САД и ДАД у ряда больных находились в разных категориях.

У лиц с АГ 2-й степени нормальные значения суточного индекса АД, соответствующие суточному ритму АД типа «dipper», сохранялись для САД у 50% больных и для ДАД – у 21,42% больных. Основными формами нарушений циркадного ритма являлись для САД – у 50% пациентов – ритм типа «non-dipper» с недостаточным снижением САД ночью в сравнении с дневными значениями. Нарушения циркадного ритма АД были более разнообразны и выражены по частоте отклонений от нормы: у 53,57% больных наблюдалось недостаточное его снижение ночью в сравнении с дневными значениями («non-dipper») и у 25% пациентов средненочные значения ДАД превышали среднедневные.

Изучение циркадного ритма АД у лиц с АГ 3-й степени, вследствие гипотиреоза выявило, что нормальные значения его сохранялись только для САД и только у 25% пациентов, из оставшихся 75% больных, у которых циркадный ритм САД был нарушен; у 50% наблюдался ритм типа «non-dipper», у 25% – средненочные значения САД превышали среднедневные.

Таблица 3

## Сравнительная характеристика показателей СМАД у больных с АГ вследствие гипотиреоза и ГБ II стадии, 2-й, 3-й степени (M±m, n)

Показатель СМАД	АГ 2 степени		АГ 3 степени	
	АГ 57,5±2,91 лет n=22	ГБ 61,25±3,48 года, n=24	АГ 65,5±1,69 лет n=12	ГБ 57,63±2,36 лет, n=25
САД ср. сут. (мм рт.ст.)	131,83±3,28	151,74±1,28**	157,73±2,46	163,03±3,99
день	133,52±4,15	155,16±1,37**	160,75±2,31	167,05±3,43
ночь	124,96±3,41	152,84±2,04**	149,36±4,36	162,35±4,61*
ДАД ср. сут. (мм рт.ст.)	88,38±1,07	96,61±2,59*	96,54±2,61	101,06±2,05
день	89,86±2,55	98,18±2,38*	100,02±4,6	106,65±2,08
ночь	83,96±4,61	92,25±3,12*	92,28±3,11	97,18±2,43
ИВ САД, (%)	30,35±5,72	60,39±2,96**	57,05±7,04	71,91±4,67*
день	40,83±6,13	83,45±5,12**	76,66±8,5	94,08±6,16*
ночь	41,53±4,76	62,38±6,12**	79,53±5,58	81,45±4,99
ИВ ДАД, (%)	50,62±5,1	73,34±5,78**	88,88±7,95	88,08±6,55
ВСАД (мм рт.ст.)	сут. 18,89±2,78	17,66±1,68	26,24±0,55	23,04±1,6
день	18,54±2,63	17,17±2,46	27,92±2,89	22,97±1,58
ночь	16,47±2,12	15,0±2,69	21,88±3,46	18,56±2,26
ВДАД (мм рт.ст.)	сут. 12,69±1,43	12,13±1,57	21,62±3,81*	15,72±0,74
день	12,6±0,61	12,22±1,78	19,77±2,48	15,89±1,07
ночь	9,64±0,54	10,77±1,68	17,94±3,48**	11,67±1,34
ПД (мм рт.ст.)	сут. 43,44±3,96	55,12±3,8	64,19±5,07	62,96±2,32
день	43,66±4,99	56,97±3,0	65,73±2,22	60,39±2,84
ночь	40,99±4,18	60,58±4,19	60,08±7,24	65,19±3,02
ВУП, САД (мм рт.ст.)	18,0±2,25	69,75±4,72**	26,0±4,4	80,51±5,86**
ДАД	18,5±3,45	44,0±2,11**	34,0±4,8	48,09±3,81*
СУП, САД (мм рт.ст.)	10,5±2,7	26,12±2,07**	5,2±1,8	39,47±4,8**
ДАД	15,16±3,47	15,55±2,57	11,3±2,7	21,66±3,51**
Время САД, (ч)	1,75±0,25	2,62±0,24	5,0±1,25*	2,04±0,28
Время ДАД, (ч)	1,25±0,2**	2,75±0,24	3,0±0,75	2,22±0,38

Примечание: \* p < 0,02, \*\* p < 0,01.

Нарушение циркадности ДАД было более выраженным, нормальных его значений не выявлено ни у одного пациента. Среди вариантов, полученных по данным СМАД для ДАД у 50% наблюдался ритм «non-dipper», у оставшихся 50% средненочные значения ДАД превышали среднедневные.

При сравнии полученных данных суточного индекса у пациентов со 2-й и 3-й степенью АГ выявлено преобладание его нарушений у больных с 3-й степенью АГ, преимущественно для ДАД.

Для выявления различий между суточной динамикой АД при АГ вследствие гипотиреоза, как одной из форм симптоматических эндокринных артериальных гипертензий и гипертонической болезнью (ГБ), характеризующейся длительным течением, проводился сравнительный анализ показателей СМАД в группах, сопоставимых по возрасту, полу и уровню повышения АД, для выявления различий в суточном профиле АД и определения влияния этиологической формы АГ на данные показатели.

Сравнительный анализ показателей СМАД у лиц с АГ вследствие гипотиреоза и ГБ II стадии (2-й степени) выявил достоверное превышение средних значе-

ний систолического и диастолического АД суточно-го, днем и ночью, индекса времени гипертензии САД и ДАД днем и ночью, величины утреннего повышения САД и ДАД, скорости утреннего повышения САД у лиц с ГБ II стадии, 2-й степени. У пациентов с АГ 2-й степени, вследствие гипотиреоза, достоверно более коротким было время утреннего повышения ДАД. Статистических различий не достигали значения вариабельности САД и ДАД за сутки, день и ночь, пульсового давления за анализируемые периоды, скорости утреннего повышения ДАД, времени утреннего повышения ДАД, а также ЧСС и вариабельности ЧСС за сутки, день и ночь.

Сравнительный анализ изучаемых показателей СМАД у лиц с АГ 3-й степени вследствие гипотиреоза и ГБ II стадии, 3-й степени, выявил достоверное превышение у лиц с ГБ значений САД среднего суточного, индекса времени гипертензии САД днем и ночью, величины и скорости утреннего повышения САД и ДАД. У пациентов с гипотиреозом достоверно выше были показатели вариабельности ДАД суточной и ночью, а также время утреннего повышения САД.

Таблица 4

**Сравнительный анализ характера циркадного ритма АД у лиц с АГ вследствие гипотиреоза и ГБ II стадии 2-й, 3-й степени (M±m, n)**

СИ/степень АГ	САД гипотиреоз	САД ГБ II	ДАД гипотиреоз	ДАД ГБ II
АГ 2 степень				
< 0	-	3 (12,5%)	7 (25,0%)	3 (12,5%)
0-10	14 (50%)	11 (45,83%)	15 (53,57%)	11 (45,83%)
10-22	14 (50%)	10 (41,66%)	6 (21,42%)	10 (41,66%)
> 22	-	-	-	-
АГ 3 степень				
< 0	4 (25%)	3 (12%)	8 (50%)	3 (12%)
0-10	8 (50%)	12 (48%)	8 (50%)	12 (48%)
10-22	4 (25%)	10 (40%)	-	10 (40%)
> 22	-	-	-	-

Далее приводятся данные сравнительного анализа показателей, характеризующих циркадный ритм АД у пациентов с АГ вследствие гипотиреоза и больных ГБ II стадии 2-й, 3-й степени, результаты которого представлены в табл. 4.

Данные, представленные в таблице, у пациентов с АГ 2 степени показывают, что нарушения циркадного ритма АД также характерны для пациентов с ГБ II стадии, но имеют свои особенности. Так, у больных с гипертонической болезнью значения суточного индекса САД и ДАД принадлежали к одинаковым группам и были нарушены у 58,33% больных: у 12,5% средне-ночные значения САД и ДАД превышали средне-дневные, и у 45,83% наблюдалось недостаточное снижение АД ночью в сравнении с дневными значениями («non-dipper»). У больных с АГ 2 степени, вследствие гипотиреоза, суточный ритм САД был нарушен у 50%, а суточный ритм ДАД – у 78,57%. Сравнивая полученные данные, можно сделать заключение, что для больных с АГ 2-й степени, вследствие гипотиреоза, характерно в большем % случаев нарушение циркадного ритма АД, чем при ГБ II стадии, 2-й степени.

У лиц с АГ 3 степени, вследствие гипотиреоза, в сравнении с ГБ II стадии 3 степени, выявлено преобладание нарушений циркадного ритма АД у лиц с гипотиреозом, преимущественно за счет ДАД, у 100% больных, кроме того, при гипотиреозе у 25% больных суточный индекс САД и ДАД принадлежал к разным категориям, чего не наблюдалось у лиц с ГБ.

Таким образом, с позиции анализа показателей СМАД, выявлены более высокие их значения у пациентов с ГБ II стадии, по сравнению с лицами с гипотиреозом, особенно при 2-й степени АГ, увеличение степени повышения АД до АГ 3-й степени при гипотиреозе приводило к стиранию различий у анализируемых групп больных с гипотиреозом и гипертонической болезнью по таким показателям СМАД, как САД среднее за сутки и днем, ДАД среднее за сутки, день и ночь, ИВ ДАД днем и ночью; но при этом отмечался достоверный рост значения вариабельнос-

ти ДАД суточной и ночью и времени утреннего повышения САД. Увеличение степени тяжести АГ приводило к достоверному повышению процента лиц с нарушением циркадного ритма АД у лиц с гипотиреозом в сравнении с больными ГБ.

Подводя итог проведенному сравнительному анализу показателей СМАД у лиц с артериальной гипертензией гипотиреоидного генеза со степенью повышения АД, соответствующей 2-й и 3-ей степени АГ, можно сделать заключение, что недостаток гормонов щитовидной железы, приводящий к развитию АГ, изменяет суточный ритм АД, с позиции СМАД, характеризующийся прямым или косвенным отклонением от нормы их значений. С прогрессированием степени тяжести АГ от 2-й к 3-й степени, увеличивается выраженность этих отклонений, причиной которых, по нашему мнению, является прогрессирование нейрогуморальных изменений, обусловленное дефицитом тиреоидных гормонов с одной стороны, а с другой – возникающее в ответ на прогрессирование гемодинамических изменений, сопровождающее увеличение степени тяжести артериальной гипертензии.

Проведенный сравнительный анализ показателей СМАД у больных АГ, вследствие гипотиреоза и гипертонической болезнью II стадии в группах, соответствующих по степени повышения АД, возрасту и полу обследованных пациентов, позволил определить, что обе формы артериальной гипертензии сопровождаются изменениями показателей суточного профиля АД и являются потенциально опасными с учетом клинического и прогностического значения этих показателей. Большая выраженность этих отличий у лиц с ГБ II стадии 2 степени от АГ 2-й степени может быть обусловлена тем, что ГБ является длительно протекающим заболеванием, сопровождающимся нарушением соотношения во множестве компонентов прессорной и депрессорной систем организма.

Не уменьшая важность тиреоидной системы в регуляции сосудистого тонуса [6, 10, 12, 13], необходимо отметить, что увеличение степени тяжести АГ до 3-й степени приводит не только к исчезновению ос-

Таблица 5

**Характер активности ренин-альдостероновой системы, концентрации кортизола при АГ вследствие гипотиреоза, (M±m, n)**

Показатель	АГ 2 степени		p
	Гипотиреоз 57,5±2,91 лет, (n= 28)	ГБ 61,25±3,48 года, (n=24)	
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	0,42±0,2	1,17±0,23	<0,02
Альдостерон, пг/мл	57,24±9,11	125,42±13,47	<0,001
Кортизол-утро, нмоль/л	503,0±20,44	341,33±23,25	<0,001
Кортизол-вечер, нмоль/л	309,66±15,58	175,0±28,34	<0,001
	АГ 3 степени		
	Гипотиреоз 65,5±1,69 лет, (n= 16)	ГБ 57,63±2,36 лет, (n=25)	
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	0,54±0,18	1,28±0,1	<0,01
Альдостерон, пг/мл	62,58±9,78	152,71±14,64	<0,01
Кортизол-утро, нмоль/л	456,0±26,45	230,66±15,45	<0,01
Кортизол-вечер, нмоль/л	264,0±20,57	132,96±18,2	<0,01

новных отличий, характеризующих суточный профиль АД у лиц с гипотиреозом и гипертонической болезнью, но и вызывает более тяжелые изменения ряда показателей – таких, как суточный индекс и вариабельность ДАД у больных АГ, вследствие гипотиреоза, по сравнению с лицами с гипертонической болезнью.

С учетом имеющихся противоречий в результатах исследований активности РААС [1, 7, 8, 11], для решения вопроса об изменении активности РААС и ее участия в патогенезе АГ при гипотиреозе проводилось исследование активности ренина плазмы и концентрации альдостерона у больных АГ, вследствие гипотиреоза, а также изучался уровень кортизола.

В табл. 5 представлены данные, характеризующие активность РААС и уровень кортизола при АГ, вследствие гипотиреоза, а также сравнительный анализ этих данных с таковыми у больных ГБ II стадии в соответствующих группах по уровню повышения АД и возрасту пациентов.

Активность ренина плазмы, уровень альдостерона и кортизола находились в норме у больных со 2-й и 3-й степенью тяжести АГ при гипотиреозе и достоверно между собой не различались.

Сравнительный анализ активности ренина плазмы, содержания альдостерона и концентрации кортизола утром и вечером у больных АГ 2-й, 3-й степени вследствие гипотиреоза, и ГБ II стадии 2-й, 3-й степени, выявил, что активность ренина плазмы, концентрация альдостерона были достоверно ниже у больных гипотиреозом. В противоположность утверждениям ряда авторов о пониженной активности РААС при гипотиреозе [1, 11], результаты нашего исследования выявили нормальную активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона.

Полученные результаты дают основание сделать вывод, что степень АГ у больных гипотиреозом не связана с изменением активности РААС. Активность РААС является более низкой у больных АГ, вследствие гипотиреоза, в сравнении с лицами с ГБ II стадии. Концентрация кортизола крови является достоверно более высокой у лиц с гипотиреозом как утром, так и вечером.

При анализе взаимосвязи показателей РААС и тиреоидной системы у больных АГ, вследствие гипотиреоза, обратная корреляция средней силы наблюдалась между активностью ренина плазмы и возрастом пациентов ( $r=-0,59$ ,  $p<0,01$ ), слабая отрицательная корреляция между концентрацией альдостерона плазмы и длительностью гипотиреоза ( $r=-0,33$ ,  $p<0,05$ ).

Со стороны РААС, уровня кортизола и тиреоидной системы выявлены следующие взаимосвязи: об-

ратная корреляция средней силы между активностью ренина плазмы и Т4 свободным ( $r=-0,45$ ,  $p<0,01$ ), слабая положительная – между альдостероном крови и Т3 общим ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ), средняя отрицательная – между концентрацией кортизола утром и Т4 свободным ( $r=-0,4$ ,  $p<0,01$ ), средняя положительная – между концентрацией кортизола вечером и Т4 св. ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ).

При выявлении компонентов РААС, влияющих на показатели СМАД, выявлялась отрицательная корреляция средней силы между активностью ренина плазмы и вариабельностью САД суточного и дневного ( $r=-0,51$ ,  $p<0,01$  и  $r=-0,54$ ,  $p<0,01$ , соответственно), концентрацией альдостерона и скоростью утреннего повышения ДАД ( $r=-0,44$ ,  $p<0,01$ ) и средняя положительная – между активностью ренина плазмы и величиной утреннего повышения САД ( $r=0,53$ ,  $p<0,01$ ). Положительная слабая корреляция выявлялась между содержанием в крови Т4 св. и средним ДАД ночью ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ).

**Выводы**

Артериальная гипертензия, вследствие первичного гипотиреоза, достигает 2-й и 3-й степени тяжести с увеличением степени повышения АД с возрастом пациентов.

Увеличение степени тяжести АГ при гипотиреозе приводит к прогрессивному ухудшению показателей суточного профиля АД.

Содержание ренина и альдостерона крови при АГ гипотиреоидного генеза находится в норме, но является достоверно более низким в сравнении с гипертонической болезнью.

## Литература

1. Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф., Дустов А.Д. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при патологии щитовидной железы, основанное на результатах радиоиммунного метода. // Тер. Архив. -1987. -№11. -стр. 41-44.
2. Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. // Русс. мед. ж. -1999. -Т7.-№7.
3. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Москва. «Медицина», 1991. с. 511.
4. Chiovato L., Mariotti P., Pinchera A. Thyroid disease in the elderly // Balliere's Clinical Endocrinology and metabolism. -1997. 11(2). -P.251-270.
5. Diez J.J. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. // J. Gerontol. -2002. -Vol.57. -№5. -p.315-320.
6. Dzau V.J., Herrmann H.C. Hormonal control of angiotensinogen production. // Life Sci. -1982. -Vol.30. -p.577-584.
7. Egart F.M., Atamanova T.M., Nazarov A.N. Aldosterone content and renin activity in the plasma of hypothyroidism patients before and during treatment with preparations. // Probl. Endokrinol. -1986. -Vol.32. -№1. -p.35-38.
8. Elias A.N., Kyaw T., Valenta L.J., et al. The renin-angiotensin system in hypothyroidism of short duration. // Horm. Metab. Res. -1986. -Vol.18. -№5. -p.349-351.
9. Endo T., Komiya I., Tsukui T., et al. Reevaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients. // Am. Heart J. -1979. -Vol.98. -p.684-688.
10. Hanna F.W., Scanlon M.F. Hyponatremia, hypothyroidism and the role of arginine-vasopressin. // Lancet. -1997. -Vol.350. -p.755-756.
11. Klein J., Ojama K. Thyroid disease and cardiovascular system / Heart and thyroid. Ed. L.E.Braverman, O.Eber, W. Langsteiger. -Wien. -1994. -p.16-21.
12. Levej G.S. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: a reevaluation. // Am. J. Med. -1971. -Vol.50. -p.413-420.
13. Polikar R., Burger A.J., Sherner U. et al. The thyroid and the heart: a reevaluation. // Circulation. -1993. -Vol.87. -p.1435-1441.
14. Saito I., Ito K., Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. // Hypertension. -1983. -p.112-115.
15. Sergev O., Racz K., Varga I., et al. Thyrotropin-releasing hormone increases plasma atrial natriuretic peptide levels in humans. // J. Endocrinol Invest. -1990. -Vol.13. -p.649-652.
16. Skowsky R.W., Kikuchi T.A. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. // Am. J. Med. -1978. -Vol.64. -p.613-621.
17. Streeten D.H., Anderson G.H., Howland T. et al. // Effect of thyroid function of blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. -1988. -Vol. 11. -p.78-83.
18. Zamir N., Slover M., Ohman K.P. Thyroid hormone restores atrial stretch-induced secretion of atrial natriuretic peptide in hypophysectomized rats. // Horm. Metab. Res. -1993. -Vol.25. -p.152-155.

## Abstract

*A survey on arterial hypertension (AH) severity and renin-angiotensin-aldosterone system activity in primary hypothyroidism was performed. It was demonstrated that such patients had II and III Stage of AH, with severity progression in older age, and more pronounced abnormalities of 24-hour blood pressure profile at advanced AH stages. Plasma renin activity and aldosterone concentration were within normal range, but lower than the same parameters in essential arterial hypertension.*

**Keywords:** arterial hypertension, hypothyroidism, plasma renin activity, aldosterone.

Поступила 06/01-2004

## ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Яновская Г. Р., Белов В. В., Болотов А. А.  
Государственная медицинская академия, Челябинск

### Резюме

*Работа посвящена исследованию взаимосвязи показателей функции эндотелия и артериальной гипертонии (АГ) у молодых мужчин. Изучено содержание метаболитов оксида азота и сосудодвигательная функция эндотелия плечевой артерии у 148 мужчин с АГ I-II стадии и 32 здоровых мужчин в возрасте 18-24 года. У 140 пациентов с АГ (94,6%) концентрация нитритов была снижена, по сравнению с контрольной группой (отношение шансов – 29,2 с 95% ДИ [9,6-92,1]). Нарушенная эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии обнаружена у 70,2% мужчин с АГ (отношение шансов – 7,1 с 95% ДИ [2,6-19,7]). Дисфункция эндотелия установлена не только у пациентов с гипертрофией левого желудочка, но и на ранней стадии заболевания. Логистический регрессионный анализ выявил достоверную связь нитритов сыворотки крови ( $p=0,02$ ), величины эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии ( $p=0,046$ ) и отягощенной наследственности ( $p=0,005$ ) с АГ.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, нитриты, ультразвук.

Согласно требованиям современной (ВНОК, 2001) и предыдущих классификаций, диагноз I стадии гипертонической болезни ставится при условии отсутствия поражения органов-мишеней. Ремоделирование резистивных артерий называют ранней манифестацией поражения органов – мишеней при АГ [1].

Существует гипотеза, что дилататорное, антиконстрикторное и антипролиферативное действие эндотелия резистивных сосудов может сдерживать развитие гипертонической болезни [2]. По мнению Е.Е. Гогина, решающим механизмом повышения АД при гипертонической болезни является «сосудистый фактор», а транзиторные подъемы АД, характерные для НЦД, не могут отражаться на функции эндотелия [3].

Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса при АГ неоднозначны. Многие авторы не находят нарушения эндотелий-зависимой дилатации сосудов при гипертензии [4,5]. Хотя имеется значительное количество работ, констатирующих определенные изменения в сосудодвигательной функции эндотелия. Часто трудно отделить нарушенную эндотелий-зависимую дилатацию при гипертензии от вмешивающихся факторов – таких, как курение, избыточная масса тела, дислипидемия, атеросклероз, которые сами сопровождаются дисфункцией и часто сопутствуют артериальной гипертензии.

Цель исследования – изучение взаимосвязи показателей функции эндотелия и артериальной гипертензии у молодых мужчин в зависимости от факторов риска ССЗ.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГКБ №8 г. Челябинска в период с 2001 по 2003 годы. В исследование были включены 148 мужчин в возрасте 18-24 го-

да, направленных в клинику призывной медицинской комиссией для уточнения причины АГ. Критерии включения: молодой возраст, наличие АД 140-159/90-99 мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом 2-8 недель. Из исследования были исключены пациенты с симптоматической АГ, сопутствующей патологией и нуждающиеся в постоянном приеме медикаментов. Контрольную группу составили 32 здоровых мужчины в возрасте от 20 до 24 лет без жалоб и отклонений от нормы при физикальном исследовании. Уровень АД в контрольной группе не превышал 130/80 мм рт.ст.

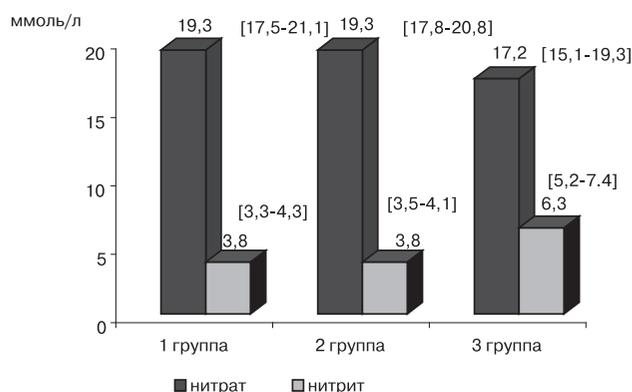
Проведено одномоментное исследование по методу «поперечного среза» – cross-sectional study. Все пациенты с АГ и лица контрольной группы прошли обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ (1999) и ДАГ 1 ВНОК (2000) и дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Курение, низкую физическую активность, отягощенную наследственность по АГ, дислипидемию оценивали в соответствии с международными стандартами [6].

Эхокардиография проводилась на аппарате «HP Sonos 100CF» (Германия) с использованием датчика 3,25 МГц, в М- и В-режимах, согласно ASE-конвенции. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле Devereux R. [7]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к росту, возведенному в степень 2,7. За гипертрофию левого желудочка принимали значения ИММЛЖ более 52 г/м<sup>2,7</sup> [8]. Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась по рекомендации Canau A. et al. [9]. За повышение ОТС принимали значения 0,45 и более.

Эндотелий-зависимую (ЭЗВД) и эндотелий-независимую (ЭНЗВД) вазодилатацию плечевой артерии

изучали по методу, предложенному D. Celermajer et al. [10] на ультразвуковом аппарате Hitachi 525 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм). Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования с синхронной записью ЭКГ: диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и на фоне приема 500 мкг нитроглицерина (ЭНЗВД). Стимулом эндотелий-зависимой вазодилатации была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. Диаметр плечевой артерии измеряли в покое (через 10–15 минут отдыха). В манжете создавали давление 250–300 мм рт. ст. на 5 минут, после чего давление устраняли, диаметр и скорость кровотока измеряли за 30 секунд до снятия манжетки и через каждые 15 секунд после в течение 120 секунд. После 15-минутного восстановления диаметра артерии, больной принимал 500 мкг нитроглицерина сублингвально. Измерение повторяли через 2 минуты. Изменение сосудистого диаметра выражали в процентном отношении к исходной величине. Расширение диаметра плечевой артерии через 60 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию оценивали как патологическую реакцию.

Исследование концентрации метаболитов оксида азота – (NO)-нитритов и нитратов сыворотки крови – осуществляли по методу Емченко Н. Л. и соавт. [11]. Материалом для исследования служила свежемороженая сыворотка. Концентрацию нитратов определяли по содержанию нитритов после восстановления их губчатым кадмием. Фотометрическое определение нитритов проводили по реакции Грисса, используя в качестве цветообразу-



**Рис. 1.** Содержание нитратов и нитритов в сыворотке крови больных АГ и здоровых лиц.

Примечание: нитраты:  $r_{1-2} = 0,67$ ;  $r_{1-3} = 0,45$ ;  $r_{2-3} = 0,71$ ; нитриты:  $r_{1-2} = 0,12$ ;  $r_{1-3} = 0,000$ ;  $r_{2-3} = 0,000$ .

ющих компонентов сульфаниламид (белый стрептоцид) и N-нафтилэтилендиамин – дигидрохлорид (НЭДА). Осаждение белков проводили сульфатом цинка и феррицианидом железа, осадок центрифугировали.

По результатам проведенного обследования все пациенты с эссенциальной гипертонией (ЭГ) были разделены на две группы. Деление на группы проводилось на основании наличия признаков ремоделирования левого желудочка по данным ЭхоКГ: ИММЛЖ > 52 г/м<sup>2,7</sup> или увеличения относительной толщины задней стенки и/или межжелудочковой перегородки более 0,45.

В группу 1 (55 человек) вошли больные ЭГ 1 степени повышения АД, имевшие признаки ремоделирования левого желудочка; в группу 2 (93 человека) были включены больные ЭГ 1 степени без признаков ремоделирования левого желудочка; 32 человека – составили контрольную (3-ю) группу.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel' 97, программы STADIA версии 6.3., пакета SPSS. Во всех таблицах и рисунках результаты исследования представлены как выборочное среднее (M) ± доверительный интервал для среднего (dM) с заданной доверительной вероятностью 0,95. Оценку различий переменных проводили с помощью критерия интегральных различий Колмогорова – Смирнова. Различия частот событий оценивали по критерию согласия частот – Z. Для сравнения пропорций использовали критерий  $\chi^2$ . Для отбора наиболее значимых независимых переменных, влияющих на вариабельность изучаемой величины, использовали метод множественной пошаговой линейной регрессии. С целью выявления связи АГ с факторами риска и показателями функции эндотелия использовали логистический регрессионный анализ.

Исходная характеристика обследованных представлена в табл. 1. Как видно из данных таблицы, больные АГ отличались от группы контроля отягощенной наследственностью и увеличением ИМТ (1 группа). По остальным факторам риска группы оказались сопоставимы.

### Результаты исследования

Нитроксидергические показатели сыворотки крови у молодых мужчин с АГ и здоровых лиц представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, концентрация нитратов в сыворотке крови не имела существенных различий между больными АГ и здоровыми лицами. Содержание нитритов было достоверно снижено у больных АГ, независимо от тяжести заболевания. При корреляционном анализе у больных с ремоделированием левого желудочка уровень нитритов оказался достоверно

Таблица 1

## Клиническая характеристика обследованных групп

Показатель	1 группа (n=55)	2 группа (n=93)	3 группа (n=32)	p
	M [95% ДИ]			
Длительность АГ, годы	4,7[4-5,4]	3,9[3,3-4,5]		p <sub>1-2</sub> =0,223
Наследственностьотягощена по АГ (n, %)	43 (78%)	76 (82%)	6 (19%)	p <sub>1-2</sub> =0,331 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,000
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,8 [24,6-27]	22,7 [22-23,4]	21,5 [20,8-22,2]	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>1-3</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,2
Низкая физическая активность	30(55%)	54(58%)	17(52%)	p <sub>1-2</sub> =0,32 p <sub>1-3</sub> =0,41 p <sub>2-3</sub> =0,53
Курение, пачек/лет	2,6[1,5-3,7]*	2,1[1,5-2,7]*	1,3[0,8-1,8]*	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,000
Число курящих	33 (60%)	48 (52%)	17(53%)	p <sub>1-2</sub> =0,2 p <sub>1-3</sub> =0,3 p <sub>2-3</sub> =0,7
Общий холестерин, ммоль/л	3,9[3,6-4,2]	3,7[3,6-3,8]	3,6[3,3-3,9]	p <sub>1-2</sub> =0,45 p <sub>1-3</sub> =0,53 p <sub>2-3</sub> =0,84
Триглицериды, ммоль/л	0,9[0,8-1]	1,0[0,9-1,1]	1,2[1,1-1,3]	p <sub>1-2</sub> =0,29 p <sub>1-3</sub> =0,0 p <sub>2-3</sub> =0,32
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2[1,1-1,3]	1,3[1,2-1,4]	1,2[1,1-1,3]	p <sub>1-2</sub> =0,81 p <sub>1-3</sub> =0,75 p <sub>2-3</sub> =0,73
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,3[2,0-2,6]	1,9[1,7-2,1]	1,8[1,5-2,1]	p <sub>1-2</sub> =0,13 p <sub>1-3</sub> =0,15 p <sub>2-3</sub> =0,43

**Примечание:** \* - Ех переменных > 0; проверка различий другими критериями (медианный, Крускал-Уоллис и Джонкиера – тест) не выявила различий между группами.

связан с отягощенной наследственностью по АГ ( $r=-0,35$ ;  $p=0,017$ ) и длительностью заболевания ( $r=-0,23$ ;  $p=0,03$ ). В группе 2 не обнаружено корреляционных связей. В табл. 2 приведены данные о связи эссенциальной гипертонии с уровнем нитритов сыроворотки крови.

Как видно из приведенных данных, у подавляющего большинства больных АГ (94,6%) концентрация нитритов сыроворотки крови была снижена. Обнаружена высоко достоверная связь между уровнем нитритов сыроворотки крови и артериальной гипертонией у молодых мужчин.

Изучена эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии у 126 мужчин 18 – 24 лет, из которых 36 человек – больные 1 группы (АГ с признаками ремоделирования левого желудочка), 58 человек – больные 2 группы (АГ без ремоделирования левого желудочка) и 32 здоровых мужчины (3 группа). Группы не отличались от исходной выборки.

Исходный диаметр и толщина стенки плечевой артерии не отличались в обследованных группах. Величина нитроглицерин – индуцированной дила-

тации плечевой артерии у больных АГ была такой же, как и у здоровых лиц, а поток – зависимая вазодилатация была нарушена не только у больных с ремоделированием левого желудочка, но и у пациентов с ранней стадией заболевания и не была изменена в группе контроля (рис. 2).

Мы сравнили больных АГ с нормальной и патологической реакцией плечевой артерии с целью выяснения причин дисфункции эндотелия в изучаемых группах. Больные с дисфункцией эндотелия и без таковой не отличались друг от друга по факторам риска, длительности гипертонии, массе мио-

Таблица 2

## Связь ЭГ с уровнем нитритов сыроворотки крови

	больные АГ	контроль	всего
нитриты < 6,3ммоль/л	140 (94,6%)	12 (37,5%)	152
нитриты > 6,3ммоль/л	8 (5,4%)	20 (62,5%)	28
	148	32	180

**Примечание:** в таблице указано абсолютное количество человек, в скобках – процентное отношение.  $\chi^2 = 65,29$ ;  $p=0,000$ ; отношение шансов = 29,17 с 95% ДИ= [9,63-92,14].

**Таблица 3**  
**Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на величину эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в группе больных с ремоделированием ЛЖ (1 группа)**

№	независимые переменные	коэфф. В	р
1.	исходный диаметр плечевой артерии (Дисх)	-15,7	0
2.	индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)	-0,6	0,0001
3.	отягощенная наследственность по АГ (ОАГН)	-3,4	0,02
4.	уровень триглицеридов (ТГ)	4,5	0,03

Итоговое уравнение регрессии имеет вид:  
 ЭЗВД = 99,06 – 15,7 • Дисх – 0,6 • ИММЛЖ – 3,4 • ОАГН + 4,5 • ТГ

**Таблица 4**  
**Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на величину ЭЗВД плечевой артерии в группе больных без ремоделирования левого желудочка (2 группа)**

№	независимые переменные	коэфф. В	р
1.	исходный диаметр плечевой артерии (Дисх)	-9,4	0,0008
2.	концентрация нитритов в сыворотке крови	1,87	0,017

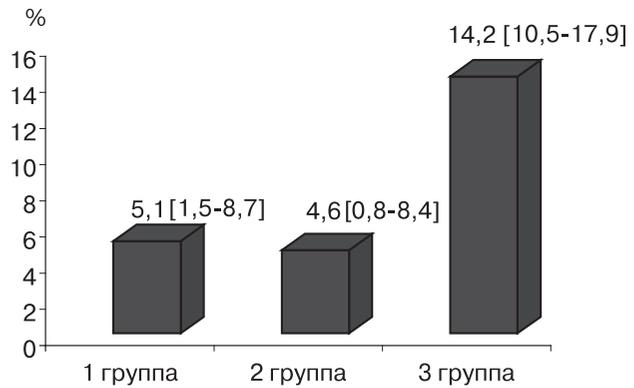
Итоговое уравнение регрессии имеет вид:  
 ЭЗВД = 33,23 – 9,4 • Дисх + 1,87 • нитриты

карда левого желудочка и уровню нитритов сыворотки крови. С целью выявления наиболее значимых факторов, влияющих на функцию эндотелия у молодых мужчин с АГ, проведен пошаговый регрессионный анализ. Результаты анализа приведены в табл. 3 и 4.

Таким образом, в нашем исследовании величина ЭЗВД плечевой артерии при АГ определяется разными факторами. При ремоделировании ЛЖ она имеет обратную зависимость от исходного диаметра сосуда, массы миокарда левого желудочка и наследственной отягощенности по АГ и имеет прямую связь с уровнем триглицеридов крови. При отсутствии ремоделирования ЛЖ ЭЗВД дилатация плечевой артерии определяется исходным диаметром и уровнем нитритов сыворотки крови.

В табл. 5 приведены данные о связи ЭГ и эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии. Как видно из представленных данных, между АГ и дисфункцией эндотелия у молодых мужчин существует достоверная связь: шансы иметь дисфункцию эндотелия у молодого мужчины с артериальной гипертензией в 7 раз выше, чем у здорового молодого человека.

Анализ данных с помощью множественной логистической регрессии с использованием АГ в качестве



**Рис. 2.** Величина поток-зависимой дилатации плечевой артерии.  
**Примечание:** р<sub>1-2</sub> = 0,7; р<sub>1-3</sub> = 0,0001; р<sub>2-3</sub> = 0,0002.

**Таблица 5**  
**Связь ЭЗВД и ЭГ у молодых мужчин**

	больные АГ	здоровые	всего
ЭЗВД < 10% (есть дисфункция)	66 (70,2%)	8 (25%)	74
ЭЗВД > 10% (нет дисфункции)	28 (29,7%)	24 (75%)	52
	94	32	126

**Примечания:** В таблице указано абсолютное количество человек, в скобках - процентное отношение.  
 $\chi^2 = 20,13$ ;  $p = 0,000$ .

Отношение шансов = 7,07 с 95% ДИ = [2,62-19,65];  
 чувствительность метода = 70%;  
 специфичность метода = 75%;  
 прогностическая ценность положительного результата = 89%;  
 прогностическая ценность отрицательного результата = 46%.

**Таблица 6**  
**Результаты множественного логистического регрессионного анализа**

независимые переменные	коэффициент В	р	отношение шансов
ИМТ > 23 кг/м <sup>2</sup>	0,18	0,228	1,2
наследственность по АГ не отягощена	-4,24	0,005	0,014
курение	0,19	0,53	1,21
триглицериды > 1,7 ммоль/л	-2,09	0,061	0,12
ХСЛПНП > 3,5 ммоль/л	0,69	0,27	1,9
ЭЗВД > 10%	-0,082	0,046	0,9
нитриты сыворотки крови > 6,3 ммоль/л	-0,512	0,02	0,6

зависимой переменной, позволил выявить достоверную связь изученных показателей функции эндотелия плечевой артерии с заболеванием, независимо от других факторов риска (табл. 6). Как видно из представленных данных, показатели дисфункции эндотелия, независимо от других факторов риска, достоверно связаны с исходом — артериальной гипертензией. При отсутствии отягощенной по АГ наследственности и дисфункции эндотелия шансы возникновения заболевания составляют менее 1.

### Обсуждение

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что именно нитриты плазмы отражают синтез NO в сосудах [12]. При изучении нитроксидергических показателей сыворотки крови в нашем исследовании оказалось, что содержание нитратов не изменено, а концентрация нитритов в сыворотке крови достоверно снижена у больных АГ, что может свидетельствовать о NO-дефицитных механизмах заболевания.

Использование достаточно однородной группы больных в нашем исследовании позволило обнаружить дисфункцию эндотелия независимо от других факторов риска не только при наличии ремоделирования левого желудочка, но и на ранней стадии АГ, проявляющейся в снижении эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии. Результаты пошагового регрессионного анализа позволяют предположить, что генетическая предрасположенность к АГ играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, а также тот факт, что процессы ремоделирования сердца и сосудов идут параллельно. В группе больных без ремоделирования левого желудочка не выявлено достоверной связи с отягощенной наследственностью, хотя 82% больных имели кровных родственников – больных АГ. Возможно, это связано с тем, что в группе больных с ремоделированием левого желудочка достоверно чаще, чем во 2 группе, без ремоделирования ЛЖ, встречались случаи семейной гипертензии, когда оба родителя страдали АГ (42% и

18,4%, соответственно;  $p_{1-2}=0,006$ ). По результатам пошагового регрессионного анализа, при I стадии АГ величина ЭЗВД связана с концентрацией нитритов сыворотки, а при II стадии заболевания такая связь отсутствует. Можно предположить, что не только оксид азота участвует в поток-зависимой дилатации артерий, которая может быть результатом активности других веществ, высвобождаемых эндотелием [12].

Результаты логистического анализа показали, что отягощенная наследственность и дисфункция эндотелия, независимо от других факторов риска, прогнозируют развитие АГ у молодых мужчин.

### Выводы

1. Эссенциальная гипертензия у молодых мужчин достоверно связана с дисфункцией эндотелия, проявляющейся в снижении содержания метаболитов оксида азота – нитритов и нарушении эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии.

2. Из всех изученных факторов риска наибольшее влияние на состояние эндотелия у молодых мужчин оказывает наследственная отягощенность по артериальной гипертензии.

3. Обнаружение эндотелиальной дисфункции при отсутствии ремоделирования левого желудочка может послужить дополнительным критерием ранней диагностики эссенциальной гипертензии у молодых мужчин.

### Литература

1. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension// J. Hypertens. - 2001.-№19.-P.921-930.
2. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни//Кардиология.- 1996.-№7.-с.41-46.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М, 1997.-399 с.
4. Cockcroft J.R., Chowenczyk P.J., Benjamin N., Ritter J.M. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patient with essential hypertension//N. Engl. J. Med.-1994.-№330.-P.1036-1040.
5. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией//Тер. арх. –1998.-№4.-с.15-19.
6. Потемкина Р.А., Глазунов И.С., Камардина Т.В. и др. Руководство по проведению изучения поведенческих факторов неинфекционных заболеваний. М, 2002.- 60с.
7. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man// Circulation.-1977.-№55.-P.613-618.
8. Liu J., Roman M., Pini R. et al. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass// J. Am. Coll. Cardiol.-1997.-№29.-P.641-657.
9. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension// J. Am. Coll. Cardiol.-1992.-№19.-P.1550-1558.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis//Lancet.-1992.-№340.-P.1111-1115.
11. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма//Клин. лаб. диагностика.-1994.-№6.-с.19 – 20.
12. Lauer T., Preik M., Rassat T. et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action [Электронный ресурс]: PNAS, 2001.-Режим доступа: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.221381098>

### Abstract

*The aim of the study was to evaluate the association between markers of endothelial function and arterial hypertension (AH). We measured the plasma level of nitrite and nitrate and flow-mediated vasodilatation of the brachial artery (endothelium dependent) in 148 men with AH and 32 healthy men in age 18-24 years. The low level of nitrite was found in 140 patients with AH compared with control group (odds ratio 29,2; 95%CI [9,6-92,1]). Flow-mediated vasodilatation of the brachial artery was measured in 126 men with AH and it was impaired in 66 men (70,2%) (odds ratio 7,1; 95%CI [2,6-19,7]). There is no significant difference between groups in endothelium independent vasodilatation to nitroglycerin. Endothelial dysfunction was documented in patients with and without left ventricular hypertrophy. Logistic regression analysis using AH as a dependent variable revealed a statistically significant association with nitrite ( $p=0,02$ ), flow-mediated vasodilatation ( $p=0,046$ ) and genetically predisposition to arterial hypertension.*

**Key words:** arterial hypertension, nitrite, endothelial dysfunction, Doppler ultrasound

Поступила 20/04-2004

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ибатов А.Д., Полтавская М.Г., Сыркин А.Л.  
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

### Резюме

*В работе изучены особенности вегетативной регуляции у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).*

*Обследовано 88 больных с ПИКС. Исследованы кардиоваскулярные тесты, вариабельность сердечного ритма и показатели центральной гемодинамики методом интегральной реографии в покое и при ортопробе у больных двух групп. В 1-ю группу вошли больные с ПИКС и ХСН, во 2-ю — с ПИКС без ХСН. У больных с ПИКС и ХСН, по сравнению с больными с ПИКС без ХСН, наблюдается более выраженная недостаточность как парасимпатического, так и симпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), более низкая вариабельность ритма сердца, сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы и менее сбалансированная реакция ВНС на ортопробу.*

*Выявленные особенности изменений вариабельности ритма сердца и гемодинамики в покое и при ортопробе у больных с ПИКС и ХСН свидетельствуют о более выраженных нарушениях вегетативной регуляции и гемодинамики у этих пациентов.*

**Ключевые слова:** постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, вариабельность ритма сердца, гемодинамика.

Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) служит основной причиной развития недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [8]. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) отмечается повышение в крови содержания норадреналина — медиатора симпатической нервной системы [5]. В то же время, в миокарде при этой патологии выявлено снижение содержания бета-адренорецепторов, их десенситизация [7]. У больных с сердечной недостаточностью отмечено нарушение барорефлекторного ответа при ортостатическую пробу, при которой отмечается снижение прироста периферического сосудистого сопротивления по сравнению со здоровыми пациентами [6]. Отмечают также нарушение и парасимпатического контроля над работой сердца у больных с сердечной недостаточностью и снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) [1, 4]. У больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) также отмечают снижение вариабельности ритма сердца, что является неблагоприятным прогностическим фактором у этих больных [1]. Показано большое значение активации симпатической нервной системы, наряду с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой в ремоделировании левого желудочка у больных с постинфарктным кардиосклерозом [9]. Вместе с тем, соотношение нарушения вегетативной регуляции у больных с ПИКС и у больных с ПИКС и хронической сердечной недостаточностью изучено недостаточно.

Цель работы: изучить особенности вегетативной регуляции у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью.

### Материал и методы

Обследовано 88 больных, перенесших инфаркт миокарда давностью более 1 года, средний возраст в выборке составил  $54,17 \pm 1,23$  года. Длительность ИБС, в среднем по выборке, составила  $4,75 \pm 0,61$  лет. Возраст, в котором был перенесен инфаркт миокарда, составил, в среднем по выборке,  $50,59 \pm 1,19$  лет. Длительность постинфарктного периода составила, в среднем,  $3,55 \pm 0,51$  лет. У 60 чел. (68,2%) выявлена сопутствующая артериальная гипертензия, у 10 чел (11,4%) — сахарный диабет II типа, средней степени тяжести в стадии компенсации. У 30 пациентов диагностирована сердечная недостаточность I-III ФК по NYHA и, соответственно, I-III стадия недостаточности кровообращения по классификации Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко. Выборка была разделена на 2 группы по наличию и отсутствию ХСН. В первую группу вошли пациенты с ПИКС, имеющие ХСН, средний возраст в группе составил  $55,07 \pm 1,45$  лет. Во вторую группу вошли 58 больных с ПИКС без ХСН, средний возраст в группе составил  $53,27 \pm 1,01$  года. Больным проведено общеклиническое обследование, велоэргометрия, эхокардиография в М и В-режиме. Вегетативный статус изучали по анализу вариабельности ритма сердца по 5- минутным записям кардиоинтервалограммы в состоянии расслабленного бодрствования, в положении лежа, после 15 мин адаптации и при проведении орто- и клинопробы. Проводили временной и частотный анализ записей R-R интервалов с расчетом ЧСС<sub>ср</sub> — среднестатистическая частота сокращений сердца (уд/мин), SDNN — среднее

вадратичного отклонения длительности RR-интервалов ( $\text{мс}^2$ ),  $\text{pNN50}$  – доли в процентах измеренных интервалов RR, отличающихся от предыдущего более, чем на 50 мс (%), HF – мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) ( $\text{мс}^2$ ), LF – мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) ( $\text{мс}^2$ ), VLF – мощность частотных составляющих в диапазоне очень низких частот (0,003- 0,04 Гц) ( $\text{мс}^2$ ), TP – суммарная мощность частотных составляющих спектра ( $\text{мс}^2$ ), LF/HF – отношение мощности в диапазоне низких частот к мощности в диапазоне высоких частот как мера баланса симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 2]. Проводили кардиоваскулярные тесты по D.Y. Ewing, которые позволяют количественно оценивать симпатические и парасимпатические влияния при нагрузках. Во время записи ЭКГ выполняли следующие пробы: а) 6 дыханий в 1 мин с вычислением коэффициента бд (отношение максимального интервала R-R на выдохе к минимальному на вдохе; б) ортостатическую с вычислением коэффициента 30:15 – отношение тридцатого интервала R-R к пятнадцатому от начала вставания (К 30:15); в) Вальсальвы с вычислением коэффициента Вальсальвы (К Вальсальвы): отношение максимального интервала R-R периода релаксации после нагрузки к минимальному во время нагрузки; г) трехминутную ортостатическую пробу с определением разницы систолического артериального давления (САД) исходно, в положении лежа, и к концу третьей минуты пробы; д) с изометрическим напряжением и определением прироста диастолического артериального давления (ДАД) во время сжимания динамометра с усилием 30% от максимального в течение 3 мин в сравнении с исходным ДАД в покое. Первые две пробы оценивают парасимпатические влияния в сердечно-сосудистой системе, последние две – симпатические, а проба Вальсальвы характеризует как симпатическую, так и парасимпатическую активность [2]. Центральную гемодинамику оценивали методом интегральной реографии (аппаратно-программный комплекс «Реодин 501», фирмы «МЕДАСС». Россия). Оценивали следующие показатели: УО – ударный объем (мл), МО – минутный объем сердца (л), СИ – сердечный индекс в ( $\text{мл/мин/м}^2$ ), УдПС – удельное периферическое сопротивление ( $\text{дин} \cdot \text{с/см}^5/\text{м}^2$ ), ДН – давление наполнения левого желудочка (мм рт.ст.), САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.), СрАД – среднее артериальное давление (мм рт.ст.).

Результаты подвергали статистической обработке. Достоверность различий между выборками оценивали с применением t- критерия Стьюдента, при необходимости – критерия Манна-Уитни с применением статистического пакета «Excel 2000» и «Statistica 5,0».

## Результаты и обсуждение

Группы не различались по полу, возрасту, в котором дебютировала ИБС, длительности ИБС, возрасту, в котором был перенесен инфаркт миокарда, числу пациентов с артериальной гипертонией, по давности артериальной гипертонии.

По данным эхокардиографии, в 1-й группе, были достоверно больше конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО) и размеры левого предсердия. Ударный объем (УО) был в 1-й группе больше, но различие было недостоверно, а фракция выброса была достоверно ниже в 1-й группе, по сравнению со 2-й группой (соответственно,  $46,48 \pm 1,70\%$  и  $57,88 \pm 2,08\%$ ). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММДЖ) и относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС) в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й группе, отношение ММЛЖ к КДО в 1-й группе было существенно меньше, чем во 2-й группе.

Показатели кардиоваскулярных тестов («6 дыханий в минуту», «30:15», «проба Вальсальвы»), отражающих состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), находились в пределах нормы в обеих группах, однако показатели пробы «6 дыханий в минуту» и «30:15» в 1-й группе были достоверно ниже. Показатели, отражающие состояние симпатического отдела ВНС – «изометрическая проба» и «ортопроба», находились в пограничных значениях между нормой и периферической вегетативной недостаточностью в обеих группах, причем в 1-й группе недостаточность была более выраженной, но различие между группами было недостоверно.

При анализе вариабельности ритма сердца выявлены следующие изменения. В покое в 1-й группе исходная ЧСС достоверно не отличалась по сравнению со 2-й группой, общая ВРС (SDNN) была снижена в обеих группах, но более выражено – в 1-й группе, показатель  $\text{pNN50}$  и TP был также ниже в 1-й группе; мощность в диапазоне LF существенно не различалась (табл. 1).

Мощность в диапазоне HF была существенно ниже в 1-й группе, а VLF – на 36,3% выше в 1-й группе, но эти значения были недостоверны ( $p > 0,05$ ). Вегетативный баланс в 1-й группе был отклонен в сторону преобладания активности симпатической нервной системы (СНС), отношение LF/HF было на 68,9% выше, чем во 2-й группе. Во 2-й группе вегетативный баланс был отклонен в сторону преобладания тонуса парасимпатического отдела ВНС. По данным реографии, исходно в 1-й группе отмечались достоверно более высокие УО, МО и достоверно более низкие УдПС, САД, ДАД и СрАД.

Таблица 1

## Показатели вариабельности ритма сердца при ортопробе (M±m)

Исследование		ЧСС	SDNN	PNN50%	TP	HF	LF	VLF	LF/HF
1-я группа исходный уровень	M ср	63,11	27,4	5,83	780,73	180,93	225,4	374,4	1,24
	m	1,91	2,74	2,55	130,17	50,01	49,15	52,57	0,36
	% срав	1,84	-16,32	-48,61	-2,69	-40,43	0,65	36,32	68,97
Ортопроба	M ср	65,73	29,6	5,66	673,21	96,25	251,36	325,57	2,61* †
	m	1,25	4,31	3,08	125,96	20,65	62,57	64,00	0,57
	% срав	-5,58	5,07	51,12	7,26	-25,19	51,48	-2,23	102,49
	% исх	4,15	8,02	-2,89	-13,77	-46,78	11,52	-13,04	109,55
Покой	M ср	60,26	43,3*†	9,53	1967,14*†	529,71	418,5*	1018,93*†	0,79
	m	1,00	5,46	3,49	461,42	230,18	88,21	218,08	0,21
	% срав	-0,06	12,95	-37,17	69,86	27,65	41,53	127,73	10,87
	% исх	-4,51	58,03	63,35	151,96	192,77	85,67	172,15	-36,58
2-я группа исходный уровень	M ср	61,98	32,74	11,35	802,32	303,74	223,93	274,65	0,74
	m	1,48	2,37	2,22	84,52	54,08	27,52	27,60	0,21
Ортопроба	M ср	69,63*	28,17	3,75*	627,63	128,70*	165,93	333,01	1,29
	m	1,97	1,80	1,22	84,84	32,53	24,76	44,69	0,24
	% исх	12,34	-13,97	-66,98	-21,77	-57,63	-25,90	21,24	74,87
Покой	M ср	60,3	38,33	15,17	1158,08*	414,96	295,69	447,42*	0,71
	m	1,69	2,19	2,54	122,85	60,86	39,31	47,99	0,11
	% исх	-2,70	17,07	33,59	44,34	36,62	32,05	62,91	-3,34

**Примечания:**\* – обозначены статистически достоверные различия показателей между исходными и при ортопробе внутри группы ( $p < 0,05$ ), † – обозначены достоверные различия показателей между группами ( $p < 0,05$ ), % срав – отличие показателя 1-й группы от аналогичного показателя во 2-й группе в процентах, % исх – отличие показателя внутри группы от исходного значения в процентах.

При ортопробе в 1-й группе наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений (однако в меньшей степени, чем во 2-й группе),  $pNN50\%$  не изменялось, отмечалось достоверное снижение мощности TP, HF, VLF и повышение LF. При этом соотношение LF/HF еще больше отклонилось в сторону преобладания тонуса СНС. Во 2-й группе наблюдалось достоверное увеличение ЧСС, достоверное снижение  $pNN50\%$  и HF, снижение TP, LF и прирост VLF. При этом соотношение LF/HF также отклонилось в сторону преобладания СНС, однако в меньшей степени, чем в 1-й группе. Показатели гемодинамики при ортопробе в 1-й группе изменялись следующим образом (табл. 2): УО, СИ и МО – снижались, УдПС умеренно повышалось. При этом отмечалось незначительное снижение САД; ДАД и СрАД не изменялись.

Во 2-й группе во время ортопробы произошло достоверное снижение ДН; СИ, МО и УдПС существенно не изменялись; при этом САД достоверно снижалось, ДАД и СрАД не изменялись. В покое после ортопробы показатели гемодинамики вернулись к исходным значениям в обеих группах. При этом в 1-й группе, по сравнению со 2-й группой, было достоверно ниже УдПС и ДАД. По данным ВРС, в покое после ортопробы, по сравнению с исходными значениями, в 1-й группе наблюдалось достоверное повышение показателей SDNN, TP,

LF, VLF и отклонение вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса парасимпатического отдела ВНС. Во 2-й группе в покое после ортопробы, по сравнению с исходными значениями, наблюдалось повышение SDNN, достоверное повышение TP и VLF и возвращение вегетативного баланса в сторону преобладания активности парасимпатического отдела ВНС. Сравнение показателей ВРС между группами показало, что в 1-й группе, по сравнению со 2-й группой, в покое после ортопробы выявлено достоверно более высокое значение VLF и более высокое отношение LF/HF.

Таким образом, в 1-й группе у больных с ПИКС и ХСН выявлена как парасимпатическая, так и симпатическая вегетативная недостаточность. В группе с ПИКС без ХСН наблюдались проявления только симпатической вегетативной недостаточности. То есть, в 1-й группе установлены более выраженные нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Известно, что норадреналин является основным эндогенным инотропным регулятором. Норадреналин, выделившийся из окончаний симпатических нервов, повышает не только частоту сердечных сокращений, но и оказывает выраженный инотропный эффект [8]. Механизм инотропного эффекта норадреналина обусловлен взаимодействием с  $\beta_1$ -адренорецептором с последующей активацией GS – протеина-цАМФ-протеинкина-

Таблица 2

## Показатели центральной гемодинамики при ортопробе (M±m)

Исследование		УО	ДН	СИ	МО	УдПС	САД	ДАД	СрАД
1-я группа исходный уровень	M ср	93,49†	20,45	2,84	5,63†	741,26†	118,57†	71,79†	87,38†
	m	5,90	0,81	0,12	0,33	67,17	3,72	2,52	2,77
	% срав	29,24	0,86	13,20	23,27	-33,77	-7,28	-10,69	-9,18
Ортопроба	M ср	78,86	17,21*	2,62	5,08	826,84†	107,5	73,21	84,64
	m	5,26	0,43	0,12	0,29	65,05	4,34	3,06	3,26
	% срав	37,71	-3,98	10,34	17,33	-24,46	-4,36	-8,94	-7,05
	% исх	-15,65	-15,84	-7,86	-9,79	11,55	-9,34	1,99	-3,13
Покой	M ср	92,67	20,2	2,79	5,54	754,07†	117,5	72,14†	87,26
	m	5,21	0,82	0,11	0,32	67,47	3,55	2,28	2,45
	% срав	22,88	6,32	9,98	18,84	-32,74	-3,37	-8,17	-6,08
	% исх	-0,88	-1,22	-1,58	-1,44	1,73	-0,90	0,49	-0,14
2-я группа исходный уровень	M ср	72,34	20,28	2,51	4,57	1119,28	127,88	80,38	96,22
	m	8,86	0,74	0,22	0,40	128,18	3,07	2,02	2,56
Ортопроба	M ср	57,26	17,92*	2,37	4,33	1094,65	112,4*	80,4	91,07
	m	5,74	0,69	0,16	0,30	92,69	3,11	2,35	2,51
	% исх	-20,84	-11,59	-5,48	-5,22	-2,20	-12,11	0,02	-5,35
Покой	M ср	75,41	19,0	2,54	4,67	1121,18	121,6	78,56	92,91
	m	9,77	0,59	0,24	0,43	121,11	2,75	1,90	2,04
	% исх	4,25	-6,28	1,30	2,24	0,17	-4,91	-2,27	-3,44

**Примечания:** \* – обозначены статистически достоверные различия показателей между исходными и при ортопробе внутри группы ( $p < 0,05$ ), † – обозначены достоверные различия показателей между группами ( $p < 0,05$ ), % срав – отличие показателя 1-й группы от аналогичного показателя во 2-й группе в процентах, % исх – отличие показателя внутри группы от исходного значения в процентах.

зы, которая фосфорилирует  $Ca^{2+}$  канал, увеличивая вход ионов кальция внутрь клетки, что приводит к образованию большего количества поперечных мостиков между актином и миозином и развитию большего напряжения. Назначение в острой пробе бета1-адреноблокаторов приводит к достоверному угнетению сократительной функции миокарда [10]. При сердечной недостаточности в миокарде отмечается уменьшение количества бета1-адренорецепторов и их аффинности [8]. Таким образом, при сердечной недостаточности наблюдается нарушение электромеханического сопряжения, то есть повышение активности симпатической нервной системы не сопровождается пропорциональным усилением силы и скорости сердечного сокращения. На наш взгляд, снижение периферического сосудистого сопротивления, выявленное в группе с ПИКС и ХСН в нашем исследовании, даже на фоне превалирования в покое активности СНС, также связано с уменьшением плотности бета1-адренорецепторов в стенке сосудов и их десенситизацией. Подобные результаты получили и другие исследователи, которые наблюдали нарушение барорефлекторного ответа периферического сосудистого сопротивления на ортопробу у пациентов с сердечной недостаточностью [6], а также парадоксальную реакцию со стороны сосудов в виде их расширения вместо су-

жения у больных с ХСН III ФК по NYHA [3]. Повышение ударного объема в покое у пациентов с ХСН связано, по-видимому, с большим КДО этих пациентов. Вместе с тем, увеличение конечно-диастолического объема у больных с ХСН приводит к еще большему увеличению напряжения стенки левого желудочка, по закону Лапласа, и ухудшению кровоснабжения миокарда, что создает условия для сохранения ишемии миокарда и прогрессирования ХСН. В то же время, более низкая постнагрузка в покое в виде достоверно более низкого среднего артериального давления у больных с ХСН, по сравнению с больными без ХСН, в нашем исследовании уменьшает энергетические потребности миокарда во время изометрического напряжения левого желудочка.

Таким образом, у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью, по сравнению с пациентами без хронической сердечной недостаточности, наблюдается более выраженная недостаточность, как парасимпатического, так и симпатического отдела вегетативной нервной системы, более низкая вариабельность ритма сердца, сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы и менее сбалансированная реакция вегетативной нервной системы на ортопробу.

**Литература**

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (Рекомендации)// Вестник аритмологии.- 1999.- №11.- С. 53-78.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000.- 725 с.
3. Мареев В.Ю. Оценка функционального состояния и прогноза больных с сердечной недостаточностью. Роль HOLTER-мониторирования и ЭКГ/ Труды Первого международного научного форума «Кардиология-99» 28-31 января 1999.-ЗАО «МОРАГ ЭКСПО», 1999.-110-113 с.
4. Eckberg D.L., Drabinsky M., Braunwald E. Detective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease // N. Engl. J. Med., 1971.-V 285.-877-882 p.
5. Esler M., Kaye D., Lambert G., et al: Adrenergic nervous system in heart failure// Am. J. Cardiol., 1997;80:71-141.
6. Ferguson D.W., Abboud F.M., Mark A.L. Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction// Circulation. 69:451, 1984.
7. Francis G.S., Goldsmith S.R., Levine T.V., et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure// Ann. Intern. Med. 101:370,1984
8. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / ed. By E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby.- W.B. Saunders company, 2001, 6th ed.- Vol.1. - 1086 p.
9. Levine T.B. Francis G.S., Goldsmith S.R. et al. Dissociation of response of the renin-angiotensin system and sympathetic nervous system to a vasodilator stimulus in congestive heart failure// Int. J. Cardiol.-12:165, 1986
10. Vogel J.H.K., Chidsey C.A. Cardiac adrenergic activity in experimental heart failure assessed with beta-receptor blockade// Am. J. Cardiol.-1969.-V.24-P.198-205.

**Abstract**

*Autonomic regulation in patients with post-infarctial cardiosclerosis (PICS) and chronic heart failure (CHF) was investigated. Eighty-eight patients with PICS were examined. Various cardiovascular tests, heart rate variability, and central hemodynamic parameters were assessed with integral rheography method at rest and during orthotest in Groups 1 and 2. Group 1 included patients with PICS and CHF, Group 2 – with PICS only. Compared with Group 2, Group 1 had more pronounced abnormalities of sympathetic and parasympathic autonomic nervous system (ANS), lower heart rate variability, autonomic shift to sympathetic hypertonus, and less balanced reaction to orthotest.*

*Such a dynamics of heart rate variability and hemodynamic parameters at rest as well as during orthotest in patients with PICS and CHF is an evidence of more advanced disturbances of autonomic regulation and hemodynamics in this clinical group.*

**Keywords:** post-infarctial cardiosclerosis, heart failure, heart rate variability, hemodynamics.

*Поступила 14/10-2003*

## ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИОКАРДА И КРУПНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ИСТИННОЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Суворова С. С., Евсиков Е. М., Баукина И. А.

Московский государственный медико-стоматологический университет, городская клиническая больница № 15

### Резюме

*В статье описываются изменения упруго-вязких свойств стенок камеры левого желудочка и крупных артерий, возникающие при формировании постинфарктной аневризмы. Состояние миокарда и сосудистой системы оценивается с применением параметров емкостно-резистивной модели кровообращения, предложенной авторами статьи для выявления индивидуальных особенностей гемодинамики и эффективности медикаментозных и немедикаментозных воздействий на организм.*

**Ключевые слова:** постинфарктная аневризма, левый желудочек, эластические свойства, миокард, крупные артерии.

В настоящее время острый инфаркт миокарда все чаще встречается у лиц трудоспособного возраста. Хроническая постинфарктная аневризма левого желудочка развивается у 10 % больных, перенесших инфаркт миокарда [1], чаще (80 %) — у больных среднего возраста после Q-инфарктов передней стенки левого желудочка [6]. Развитию аневризмы левого желудочка в значительной степени способствует раннее (24 часа) расширение очага инфаркта миокарда, что чаще наблюдается у более молодых пациентов с еще не развитым коллатеральным кровообращением [9].

Выраженное изменение геометрии и сократительной способности левого желудочка (его ремоделирование), вызванное постинфарктной аневризмой (акинез более 40 % миокарда, признаки дискинезии), является одной из ведущих причин развития сердечной недостаточности при инфаркте миокарда, что, в свою очередь, определяет стойкую потерю трудоспособности лицами среднего возраста и неблагоприятный исход заболевания.

Состояние стенки камеры левого желудочка и упруго-вязкие свойства аорты играют важную роль как в формировании постинфарктной аневризмы, так и в перестройке гемодинамики, возникающих в результате ее развития. Изменения эластических свойств миокарда левого желудочка, в частности, его податливости, в качестве диагностического критерия при инструментальном определении функционального состояния миокарда до настоящего времени применялись преимущественно в кардиохирургии и физиологических экспериментах [4, 7, 8]. Однако показатели, характеризующие эластические свойства биологических камер, несут ценную информацию о состоянии кровообращения, и возможность их применения в терапевтической практике позволит разработать новые методы профилактики ремоделирования миокарда, а также объективизировать оценку эффективности медикаментозных и немедикаментозных

методов, применяемых для лечения постинфарктной аневризмы левого желудочка.

Целью данной работы было описать особенности упруго-вязких свойств миокарда и крупных артерий при формировании постинфарктной аневризмы левого желудочка с помощью параметров емкостно-резистивной модели кровообращения, рассчитанных на основе физиологических величин, получаемых с помощью простых неинвазивных методик — эхокардиографии и электрокардиографии.

### Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент (24 мужчины и 7 женщин) с формированием истинной постинфарктной аневризмы левого желудочка в возрасте от 31 до 74 лет ( $55,7 \pm 10,6$  лет). Длительность заболевания ИБС — от 1 до 10 лет, диагноз «хроническая аневризма левого желудочка» с эхокардиографическим подтверждением установлен не менее, чем за 6 мес до начала исследования. Течение заболевания осложнялось недостаточностью кровообращения (ФВ < 55 %) в 80 % случаев. У 17 пациентов выявлена сопутствующая артериальная гипертензия. Все больные получали терапию индивидуально подобранными дозами  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ, либо (в большинстве случаев) их комбинацией в сочетании с приемом нитратов короткого действия при приступах стенокардии.

Параметры кровообращения обследуемых сравнивались с двумя контрольными группами. В первую (68 больных) вошли лица того же возраста ( $58,6 \pm 8,6$  лет) с постинфарктным кардиосклерозом, не осложненным формированием аневризмы; во вторую — 42 здоровых нетренированных человека (средний возраст —  $49,5 \pm 10,9$  лет), прошедшие полное кардиологическое обследование. Для выявления различий между дилатационным и емкостным типами кровообращения с высокими цифрами податливости левого желудочка при сравнительном анализе использо-

Таблица 1

**Емкостные и резистивные параметры гемодинамики у больных с аневризмой левого желудочка, постинфарктным кардиосклерозом и у здоровых нетренированных лиц (p<0,01)**

Группа испытуемых	Возраст	Ps, мм рт. ст.	Pd, мм рт. ст.	Qs, мл	Cv, мл/мм рт. ст.	Ca, мл/мм рт. ст.	Ca/Cv	R, дин·с·см <sup>-5</sup>	Z, дин·с·см <sup>-5</sup>	ММ, г	ФВ, %	
Аневризма левого желудочка, n=33	M	55,8	135,3	85,6	84,6	0,63	1,27	1,98	1406	115,8	159,1	43,9
	m	1,9	2,66	1,34	3,31	0,03	0,11	0,07	66,2	5,93	9,73	1,83
Постинфарктный кардиосклероз, n=68	M	56,8	139,7	85,9	77,4	0,55	1,05	1,90	1641	137,6	158,8	57,3
	m	1,04	2,18	1,16	1,93	0,01	0,04	0,04	50,4	4,68	3,59	1,06
Здоровые нетренированные, n=42	M	49,5	123,0	78,8	71,2	0,58	1,16	1,99	1530	121,9	120,2	64,5
	m	1,68	1,78	1,15	2,09	0,02	0,06	0,06	51,4	4,78	5,16	0,76

**Результаты и обсуждение**

ваны данные обследования спортсменов высокой квалификации (n=54).

Эхокардиографическое исследование в В- и М-режимах проводилось на эхокардиографах марки SIM-5000, Aloka-630 или АДР-4000. Конечно-систолический и конечно-диастолический объемы рассчитывались по формуле L. Teicsholz [10], масса миокарда — по формуле В. Трой в модификации Ю. Н. Беленкова [5]. Длительность периода изгнания определялась при доплер-эхокардиографическом исследовании кровотока через аортальный клапан. Кроме того, у всех испытуемых регистрировали электрокардиограмму на электрокардиографах «Мингограф-34» и «Мегакарт» (длительность сердечного цикла измерялась по интервалу R-R), проводилось суточное мониторирование ЭКГ на аппаратах Mediolog-4000 и Systole фирмы SIEMENS для регистрации эпизодов ишемии и нарушений ритма сердца.

Расчет емкостных (податливость левого желудочка — Cv, крупных артерий — Ca, «емкостной коэффициент», Ca/Cv) и резистивных (характеристический импеданс аорты — Z, периферическое сопротивление — R) параметров кровообращения проводился по предложенной нами ранее методике [3].

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

Состояние упруго-вязких свойств миокарда и стенок крупных артерий после формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка имеет ряд специфических особенностей. Прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что емкостные параметры больных исследуемой группы превышают таковые не только в группе больных с постинфарктным кардиосклерозом, но и в группе здоровых нетренированных людей (табл. 1).

Такое повышение депонирующих свойств отражает структурные изменения миокарда, происходящие в области аневризмы (прежде всего, развитие эластической ткани в ее стенке, описанное еще В. С. Нестеровым). Относительное увеличение притока в аортальную компрессионную камеру, вызванное некоторым увеличением ударного объема, обуславливает у этих больных повышение растяжимости аорты (средние величины артериальной податливости (Ca) больных с аневризмой левого желудочка превышают зарегистрированные в норме). Снижение резистивных показателей, особенно характеристического импеданса аорты (Z), отражающего уменьшение постнагрузки, по-видимому, является компенсаторной реакцией в ответ на ухудшение сократительной функции миокарда левого

Таблица 2

**Структура типов гемодинамики (%) у больных с аневризмой левого желудочка, постинфарктным кардиосклерозом и у здоровых нетренированных лиц**

Тип гемодинамики	Аневризма левого желудочка	Постинфарктный кардиосклероз	Здоровые
Резистивный	19	35	24
Сбалансированный	65	56	59
Емкостной	0	9	17
Дилатационный	16	0	0

Таблица 3

Физиологические параметры кровообращения при емкостном и дилатационном типах гемодинамики ( $p < 0,01$ )

Группа испытуемых	Возраст	Vs, мл	Vd, мл	Qs, мл	Ps мм рт. ст.	Pd, мм рт. ст.	Cv, мл/мм рт. ст.	Ca, мл/мм рт. ст.	Ca/Cv	R дин·с см <sup>-5</sup>	Z, дин·с см <sup>-5</sup>	ММ г	ФВ, %	
Аневризма левого желудочка, дилатационный тип	M	53,8	109,0	227,7	118,7	120,0	80,0	0,99	2,31	2,31	974,5	63,6	202,9	55,3
	m	8,45	28,05	29,99	3,58	7,07	5,48	0,05	0,40	0,35	31,60	7,79	16,30	6,10
Спортсмены, емкостной тип	M	18,1	60,5	174,1	113,6	115,9	73,2	0,97	2,01	2,05	1054	73,1	165,4	65,5
	m	0,34	2,46	3,64	2,43	2,10	1,53	0,02	0,09	0,07	27,0	3,05	3,89	0,90
Здоровые нетренированные, емкостной тип	M	47,4	48,3	133,2	84,9	111,4	77,1	0,76	1,85	2,43	1312	76,3	141,5	64,0
	m	5,05	3,07	4,91	2,19	2,41	2,65	0,01	0,17	0,24	116,4	5,15	5,14	1,10

желудочка (фракция выброса в исследуемой группе составила  $44,1 \pm 10,2$  %).

Структура типов гемодинамики при аневризме левого желудочка также отличается от выявленной в группе больных с постинфарктным кардиосклерозом, несложным развитием аневризмы (табл. 2). Количество больных с резистивным типом кровообращения (19 %) приближается к зарегистрированному в группе здоровых людей (в группе с ПИКС их было значительно больше — 35 %), то же можно сказать и о сбалансированном типе.

Наибольший интерес представляла подгруппа больных с аневризмой, у которой величины податливости левого желудочка превышали верхнюю границу сбалансированного типа — 0,7 мл/мм рт. ст. Емкостные показатели в ней достигали очень больших цифр: податливость левого желудочка во всех случаях приближалась к единице ( $0,99 \pm 0,11$  мл/мм рт. ст.), артериальная податливость часто превышала 2 мл/мм рт. ст. ( $2,31 \pm 0,89$  мл/мм рт. ст.). Такое увеличение не было зарегистрировано ни в одном случае — ни в группе здоровых нетренированных людей, ни при патологии (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия). Значительный рост депонирующих свойств был выявлен нами только у спортсменов высокой квалификации (табл. 3).

Однако, при сравнительном анализе параметров кровообращения видно, что рост величин податливости при емкостном типе у спортсменов не сопровождается выраженным увеличением объема левого желудочка. Развитие физиологического «спортивного сердца» сопровождается умеренной гипертрофией миокарда и небольшой тоногенной дилатацией [2], в то время как у больных с аневризмой левого желудочка

ка существенно увеличены как конечно-систолический (на 126 %, по сравнению со здоровыми нетренированными и на 80 % — по сравнению со спортсменами), так и диастолический объемы (на 71 и 31 %, соответственно); масса миокарда также увеличена значительно (в среднем, она составила  $202,9 \pm 36,5$  г, что на 43 % больше, чем у здоровых нетренированных лиц и на 23 % больше зарегистрированной в группе спортсменов;  $p < 0,01$ ). Расширение полости левого желудочка встречается при любом виде аневризм — диффузной, мешковидной, грибовидной (классификация Б. В. Петровского). Несмотря на эти изменения, увеличения фракции выброса (то есть «эффективной доли» общего объема левого желудочка) не происходит. Физиологическое обоснование этого факта вытекает из закона Лапласа — напряжение стенки миокарда определяется, главным образом, радиусом желудочка. Неэффективность патологического увеличения размеров левого желудочка подтверждается ослаблением зависимости величин ударного и конечно-диастолического объемов: в норме коэффициент корреляции между этими величинами составлял +0,95 (у спортсменов при емкостном типе гемодинамики +0,85); при развитии аневризмы левого желудочка — всего +0,41.

Таким образом, имеющая место при аневризме левого желудочка псевдонормализация состояния упруго-вязких свойств миокарда и крупных сосудов, представляет собой принципиально иной, патологический тип гемодинамики, который можно назвать дилатационным. Его отличия от оптимального (емкостного) типа кровообращения заключаются в том, что рост емкостных и снижение резистивных параметров происходит на фоне патологического расширения полости ле-

вого желудочка и сопровождается значительной гипертрофией его миокарда. В таких условиях рост депонирующих свойств камеры левого желудочка и крупных артерий указывает на снижение тонуса их стенки вследствие структурных нарушений. Максимально возможное снижение общего сопротивления артериальной системы является компенсаторной реакцией сосудов на функциональную слабость миокарда.

#### Выводы

1. Дилатационный тип кровообращения, наблюдающийся при формировании аневризмы левого же-

лудочка, характеризуется псевдонормализацией величин податливости левого желудочка и крупных артерий на фоне значительной дилатации полости левого желудочка и выраженной гипертрофии миокарда его стенки.

2. Рост депонирующих свойств камеры левого желудочка и крупных артерий указывает на снижение тонуса их стенки вследствие структурных нарушений.

3. Увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка, обусловленное увеличением растяжимости, не сопровождается адекватным ростом фракции выброса.

#### Литература

1. Грайнс С. Инфаркт миокарда. В кн.: Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М. Фрида и С. Грайнс. М., «Практика», 1996.
2. Дембо А. Г., Земцовский Э. В. Спортивная кардиология // Л., «Медицина», 1989, с. 28-53.
3. Епифанов В. А., Суворова С. С. Емкостные и резистивные параметры сердечно-сосудистой системы спортсменов и их динамика при систематической спортивной тренировке // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, № 1, 2001, с. 12-15.
4. Лищук В. А. Математическая теория кровообращения // М., «Медицина», 1991. — 454 с.
5. Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии // М., «Медицина», 1981.
6. Шевченко Н. М. Осложнения инфаркта миокарда. В кн.: Рациональная кардиология / Справочное руководство. М., «Стар'ко», 1998, с. 121-131.
7. Larson D. F. Assessment of left ventricular compliance during heart preservation // Perfusion, 1998, 13 (1): 67-75.
8. Noordergraaf A. Compliance in cardiovascular function // Med. Razgl. 1991, 30: suppl.1: 3-13.
9. Swan H. J. S., Magnusson P. T., Buchbinder N. A. et al. Aneurism of the cardiac ventricle // West J. Med, 1978; 129(1): 26-40.
10. Teicholz G. Problems in echocardiographic volume determinations // Circulation, 1972, Suppl. II, v. 46, p. 75 (abstracts).

#### Abstract

*Dynamics of left ventriculum and large artery wall elasticity in post-infarctial aneurysm formation are described. Myocardial and vascular status is assessed with a volume-resistance circulation model. The model is proposed for diagnosing individual hemodynamic features and assessing efficacy of various pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions.*

**Keywords:** post-infarctial aneurysm, left ventriculum, elasticity, myocardium, large arteries.

Поступила 21/01-2004

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

## ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ. (ОПЫТ ГЛАВНОГО ВОЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО)

Ардашев А.В., Желяков Е.Г.

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

Под внезапной сердечной смертью (ВСС) понимают смерть, развившуюся моментально или смерть, наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе пациента [1]. Около 10% смертей в структуре общей смертности являются внезапными [2]. По данным Национального центра медицинской статистики США, в 1985 году около 400000 смертей были классифицированы как внезапные у лиц старше 25 лет. В Российской Федерации официальные статистические данные по этой проблеме отсутствуют. Известно, что по данным медицинских отчетов, в Вооруженных Силах РФ в 2002 году диагноз ВСС фигурировал как причина смерти у 36 действующих военнослужащих. Учитывая то, что средняя продолжительность жизни мужского населения в нашей стране ниже, чем в развитых странах, и составляет 59 лет, то можно предположить, что абсолютное число внезапных смертей в общей популяции будет велико. Механизмом развития ВСС, в подавляющем большинстве случаев, является желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) – 95%, оставшиеся 5% приходятся на долю брадиаритмий и асистолии. Ишемическая болезнь сердца ответственна за ВСС более чем в 80% случаев. Необходимо помнить, что у 25% больных ИБС ВСС является первой клинической манифестацией и 50% смертей от кардиальных причин среди больных ИБС относятся к внезапным [3]. Кроме ИБС, ВСС как драматический исход течения заболевания встречается при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ), при синдромах Бругада, удлиненного QT, аномалиях развития коронарных артерий и других патологических состояниях, перечень которых представлен в табл. 1. Приведенные статистические данные говорят о том, что ВСС является не только общемедицинской, но и социальной, и экономической проблемой всего общества.

### Термины и определения

*Сердечный арест* – это состояние, сопровождающееся потерей сознания вследствие документированной электрокардиографическим способом асистолии, желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков.

*Факторы риска* – это клинические признаки, указывающие на вероятность развития интересующего события, выраженная в процентах у конкретного пациента в текущем году.

Профилактика сердечной смерти – это комплекс мероприятий, проводимых у лиц, переживших сердечный арест (вторичная профилактика) или имеющих высокий риск развития ВСС у пациентов без эпизодов сердечного ареста в анамнезе (первичная).

*Устойчивая желудочковая тахикардия* – ЖТ продолжительностью более 30 секунд.

*Неустойчивая желудочковая тахикардия* – ЖТ от трех комплексов до 30 секунд, которая прекращается самостоятельно.

В работе J.T. Bigger, выполненной в 1984 году, были выделены предикторы ВСС и проведен анализ вероятности ее развития у каждого конкретного пациента. Было установлено, что указания на перенесенный острый инфаркт миокарда в анамнезе (ОИМ), снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ) ниже 40%, пароксизмы желудочковой тахикардии, синкопальные состояния и сердечный арест в анамнезе являются наиболее прогностически значимыми

Таблица 1

### Причины внезапной сердечной смерти по J. Ruskin, 1998

- ИБС
- дилатационная кардиомиопатия
- гипертрофия левого желудочка
- гипертрофическая кардиомиопатия
- приобретенные пороки сердца
- врожденные пороки сердца
- острый миокардит
- аритмогенная дисплазия правого желудочка
- аномалии развития коронарных артерий
- саркоидоз
- амилоидоз
- опухоли сердца
- дивертикулы левого желудочка
- синдром WPW
- синдром удлиненного интервала QT
- лекарственная проаритмия
- кокаиновая интоксикация
- выраженный электролитный дисбаланс
- идиопатическая ЖТ

предикторами развития ВСС. На основании анализа полученных данных, были выделены группы с высоким и умеренным риском развития ВСС в текущем году. Эти данные представлены в табл. 2.

Сегодня имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), проведение постоянной антиаритмической терапии (ААТ), выполнение радиочастотной абляции желудочковых нарушений ритма (РЧА), осуществление реваскуляризации коронарных артерий, хирургическое лечение желудочковых аритмий являются основными методами профилактики ВСС. История применения ИКД в клинической практике насчитывает около трех десятилетий и эффективность современных устройств при ФЖ и ЖТ составляет около 95%.

В 1970 г. после внезапной смерти своего коллеги Michel Mirowski и Morton Mower предложили концепцию создания имплантируемого прибора, который мог бы автоматически определять и проводить неотложную терапию в случае развития фибрилляции желудочков. И уже в 1980 г. Michel Mirowski выполнил первую успешную имплантацию кардиовертера-дефибриллятора молодой женщине с рецидивирующими эпизодами сердечного ареста вследствие фибрилляции желудочков. В последующем подобный вид терапии стал одним из главных и наиболее эффективных методов профилактики ВСС.

Современный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор представляет собой систему, состоящую из устройства, которое заключено в небольшой титановый корпус и одного или более электродов, установленных в камерах сердца. Аппарат содержит источник питания – литиево-серебряно-ваннадиевую батарею, преобразователь напряжения, резисторы, конденсатор, микропроцессор и систему анализа сердечного ритма, высвобождения разряда, базу данных электрограмм аритмических событий. В клинической практике используются желудочковые и предсердные электроды с пассивной и активной фиксацией для проведения дефибрилляции, антитахикардической, антибрадикардической электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии. На сегодняшний

день применяются одно-, двух- и трехкамерные (бiventрикулярные) системы. В большинстве аппаратов само устройство, заключенное в титановую коробку, является частью цепи разряда дефибриллятора.

В основе детекции аритмий лежит анализ интервала RR, форма желудочкового сигнала, стабильность RR-интервала, соотношение характеристик предсердной и желудочковой активности (в двух камерных системах). Входящий сигнал проходит фильтрацию, в результате которой элиминируются и не подвергаются детекции низкочастотные (обусловленные Т-волной) и высокочастотные (обусловленные активностью скелетной мускулатуры) компоненты.

В дефибрилляторах существуют, так называемые, зоны высокочастотной и низкочастотной детекции. Например, если частота аритмии попадает в первую зону, то происходит разряд дефибриллятора для терапии фибрилляции желудочков или быстрой жизнеугрожающей аритмии. Во второй зоне возможно проведение различных видов антитахикардической желудочковой стимуляции для подавления аритмий. Параметры детекции и алгоритмы терапии для каждой зоны устанавливаются интраоперационно, во время тестирования устройства с помощью программатора. При последующем наблюдении, в зависимости от клинической ситуации, проводимой медикаментозной терапии эти значения могут корректироваться. Для предотвращения неоправданных разрядов во время суправентрикулярных аритмий, синусовой тахикардии применяются функции анализа стабильности RR интервала (при тахисистолической фибрилляции предсердий) и двухкамерная регистрация сигналов в предсердиях и желудочках.

Алгоритм терапии подбирается врачом на основании переносимости больным клинической тахикардии. Так, гемодинамически незначимая, относительно медленная ЖТ, регистрируемая в низкочастотной зоне детекции, может быть успешно купирована burst (стимуляция короткими пачками импульсов с частотой на 10-30% превышающей частоту тахикардии) или ramp (стимуляция импульсами с постепенно уве-

Таблица 2

## Группы риска внезапной сердечной смерти

Группа умеренного риска	Риск развития ВСС в текущем году
ОИМ в анамнезе или ФВ ниже 40%	5%
ОИМ+ФВ ниже 40% или ОИМ + частая ЖЭ или ФВ ниже 40% + ЖЭ	10%
ОИМ + ФВ ниже 40% + ЖЭ	15%
Группа высокого риска	
Пациенты, пережившие ВСС	30-50%
ЖТ + синкопе	30-50%
ЖТ+ минимальные клинические проявления	20-30%

**Примечания:** ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса, ЖЭ – частая желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ВСС – внезапная сердечная смерть.

личивающейся частотой, при которой каждый импульс укорачивает цикл стимуляции по сравнению с предыдущим) режимами антитахикардической стимуляции, а при их неэффективности – кардиоверсией. При ФЖ или быстрой ЖТ первым шагом в терапии является дефибрилляция мощностью на 10 Дж превышающей интраоперационный порог дефибрилляции с последующим автоматическим нарастанием мощности разрядов до максимальных значений (30 Дж), а также изменением полярности в цепи дефибрилляции от корпуса ИКД к внутрисердечному электроду и – наоборот [4].

### Эффективность ИКД-терапии

#### *Вторичная профилактика ВСС.*

Эффективность ИКД для проведения вторичной профилактики ВСС у больных ИБС была доказана в нескольких крупных многоцентровых исследованиях. Так, исследование The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators – AVID (Антиаритмическая терапия амиодароном в сравнении с дефибрилляторами) включало 1016 пациентов, имевших в анамнезе один или более эпизодов ФЖ или устойчивую гемодинамически значимую ЖТ, кроме того, у больных была снижена ФВ. В первой группе проводилась терапия кордароном, а во второй имплантировался ИКД. Исследование было завершено преждевременно, так как в группе больных с ИКД смертность была на 29% ниже, чем в группе пациентов, получавших ААТ [5]. Важно отметить, что данное исследование состоялось через 13 лет после публикации T.J. Bigger и критериями включения больных в протокол являлись хорошо известные положения, характеризующие группы пациентов с умеренным и высоким риском развития ВСС, которые были выделены еще в 1984 г.

В исследовании The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – MADIT (Многоцентровое исследование имплантированных ИКД), принимало участие 196 пациентов ИБС с неустойчивой ЖТ, фракцией выброса левого желудочка (ФВ) менее 35% и индуцированной во время эндокардиального ЭФИ (эндоЭФИ) устойчивой и некупируемой новокаиномидом ЖТ или ФЖ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первая группа получала антиаритмическую терапию, а во второй проводилась имплантация кардиовертера-дефибриллятора. За 27 месяцев наблюдения в группе ИКД уменьшение общей смертности составило 54% [6].

Для протокола исследования The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial – MUSTT (Многоцентровое исследование пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией) критерии включения были схожи с MADIT I: ОИМ в анамнезе, ФВ ниже 40%, спонтанная неустойчивая ЖТ, индуцированная при эндоЭФИ. Если у пациента в ходе эндоЭФИ индуци-

ровалась ЖТ, то по его выбору он мог получать ААТ с последующими контрольными эндокардиальными эндоЭФИ, оценивающими эффективность проводимого лечения; либо ему проводилась имплантация ИКД или не проводилась терапия вообще. За пять лет наблюдения смертность в группе с ИКД составила 24%, в группе с ААТ – 55% и в группе без терапии – 48% [7].

Результаты вышеперечисленных исследований показали значительное снижение количества внезапных смертей в группах больных, получавших терапию ИКД, по сравнению с другими методами профилактики ВСС. Это позволило определиться с тем фактом, что на сегодняшний день ИКД является средством выбора для проведения вторичной профилактики сердечного ареста у больных ИБС.

#### *Первичная профилактика ВСС.*

Эффективность ИКД для первичной профилактики ВСС у пациентов ИБС оценивалась в таких исследованиях, как The Coronary Artery Bypass Graft Patch – CABG Patch (Исследование пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование), которое включало 900 пациентов с ФВ ниже 35%, и у которых регистрировались поздние потенциалы на ЭКГ высокого разрешения и была выполнена процедура коронарной реваскуляризации методом АКШ. Больные подразделялись на 2 группы: в первой проводилась имплантация ИКД с использованием эпикардиальных электродов, а во второй назначалась ААТ. За период наблюдения 32±16 месяцев показатели общей смертности в обеих группах не имели значимых отличий. Интересен тот факт, что около 10% смертей в группе больных с ИКД были связаны с процедурой имплантации устройства, которая в тот период времени подразумевала выполнение торакотомии. На сегодняшний день имплантация современных ИКД не требует проведения столь серьезного оперативного вмешательства [8].

Исследование The second Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – MADIT II (Второе многоцентровое исследование имплантированных ИКД) включало 1232 пациента ИБС, с ОИМ в анамнезе и ФВ ниже 30%. Для включения в протокол не требовалось наличие ЖТ и эпизодов сердечного ареста в анамнезе. Пациенты были рандомизированы на группы пациентов с ИКД и контрольную, в которой проводилась только базовая терапия ИБС и недостаточности кровообращения. За время наблюдения в течение 20 месяцев смертность в группе ИКД составила 14,2 %, а в контрольной группе – 19,8 % [9]. Результаты данного исследования предполагают драматичное увеличение числа имплантаций ИКД. Так, только в Германии ожидается трехкратное увеличение числа процедур, по сравнению с ныне существующими (120 устройств в год на 1 миллион населения).

Таблица 3

## Группы риска внезапной сердечной смерти, выделенные согласно данным известных крупных исследований

Группы риска	ВСС		Исследования
	% в год	общее число ВСС в год	
Общая популяция	0,1	300.000	не проводились
Группа со множественными факторами риска	2	220.000	
Пациенты с любыми эпизодами проявления коронарной болезни	5	160.000	
ФВ меньше 35% или признаки сердечной недостаточности	20	130.000	SCD – He FT
Пациенты, пережившие сердечный арест	25	40.000	AVID, CASH
Пациенты с ОИМ в анамнезе	33	25.000	MADIT

**Примечания:** ОИМ- острый инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса, SCD–He FT – Sudden Cardiac Death – Heart Failure Trial (Исследование внезапной смерти при сердечной недостаточности); CASH – The Cardiac Arrest Study Hamburg – CASH (Гамбургское исследование пациентов, переживших сердечный арест).

*Первичная и вторичная профилактика ВСС*

Оценка эффективности ИКД-терапии для первичной и вторичной профилактики ВСС у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) проводилась в исследовании Cardiomyopathy Trial (CAT) в котором участвовало 104 пациента с фракцией выброса ниже 30%. Результаты показали, что выживаемость среди пациентов, получавших ИКД-терапию и не получавших таковую, не отличается за 32-месячный период наблюдения. В исследовании принимали участие как пациенты, имеющие сердечный арест в анамнезе, так и без него. Значимых различий в выживаемости среди этих групп больных не было выявлено. Однако в работе M. Zecchin было продемонстрировано, что имплантация ИКД абсолютно показана больным ДКМП для проведения вторичной профилактики сердечного ареста. А сочетание сниженной фракции выброса (ниже 30%), увеличение конечно-диастолического диаметра левого желудочка более 70 мм, эпизодов неустойчивой ЖТ и длительного анамнеза заболевания, согласно современным данным, является показанием для проведения первичной профилактики внезапной сердечной смерти у этих больных [2].

Эффективность ИКД для первичной и вторичной профилактики ВСС у 132 больных аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ) была продемонстрирована в исследовании DARVIN, в котором принимало участие 132 пациента. Было показано, что в 50% случаев ИКД осуществлял терапию. Существенных различий в аритмических событиях и эпизодах включения ИКД в группах пациентов, которым осуществлялась первичная и вторичная профилактика, не было. Кроме того, по результатам исследования, среди больных с АДПЖ были выделены признаки высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий. Это – сердечный арест в анамнезе, гемодинамически нестабильная ЖТ, молодой возраст, вовлечение в процесс левых отделов сердца [10; 11].

Анализ результатов многочисленных работ с участием значительного числа пациентов с различной структурной патологией миокарда показал, что пред-

вестники внезапной смерти, определенные в 1984 г. J.T. Bigger, на сегодняшний день являются общепринятыми. Сам диагноз ишемической болезни сердца, по сути, является фактором риска ВСС, и ее профилактика должна обсуждаться уже на ранних стадиях заболевания.

У пациентов I-II функциональным классом недостаточности кровообращения по NYHA доля внезапных смертей в структуре общей кардиальной смертности составляет 50-80%, а у больных с III-IV функциональным классом смертность обусловлена, в основном, прогрессией сердечной недостаточности, а на ВСС приходится около 30%. В работе R. Meuyburg [12] проведен анализ отбора пациентов, участвовавших в крупных исследованиях по оценке эффективности ИКД-терапии для первичной и вторичной профилактики ВСС. Было установлено, что современный подход к выделению групп высокого риска, основанный на результатах таких исследований, как AVID, MADIT-I, MADIT-II, CASH недостаточен и охватывает меньше половины пациентов, которые, в конечном счете, умирают внезапно. У основной же категории пациентов, эти факторы риска не отмечаются (табл.3).

Этот факт ставит во главу угла необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на выявление предикторов ВСС и делает основным объектом внимания категорию лиц, которым необходима первичная профилактика ВСС. Профилактика внезапной смерти является одной из основных задач современной электрофизиологии. Это, в конечном счете, обуславливает необходимость развития этого раздела кардиологии в нашей стране и в вооруженных силах (ВС) РФ в частности.

**Показания, клиническое применение и ведение больных с ИКД**

На основании вышеперечисленных клинических исследований, основываясь на опыте имплантации и ведения больных с кардиовертерами-дефибрилляторами последних лет, Северо-Американское Общество Электрофизиологов/ Американский колледж Карди-

ологии/ Американская кардиологическая Ассоциация (NASPE/ACC/AHA) в 2002 году выработали показания к имплантации и рекомендации по клиническому ведению больных с кардиовертерами-дефибрилляторами. По нашему мнению, они являются приемлемыми для ВС РФ [13].

**Класс 1. Имплантация ИКД абсолютно показана:**

– лицам, пережившим сердечный арест, произошедший вследствие ФЖ или ЖТ, которые были обусловлены не транзиторными и обратимыми причинами;

– пациентам со спонтанной, устойчивой ЖТ, верифицированной на ЭКГ или при холтеровском мониторинговании;

– пациентам с синкопальными состояниями неустановленной этиологии и с выявленной, гемодинамически значимой, устойчивой ЖТ или ФЖ, индуцированной во время ЭФИ; при этом постоянная ААТ неэффективна, плохо переносима или сам пациент не желает ее получать;

– пациентам с ИБС, указанием на ОИМ в анамнезе и неустойчивой ЖТ при имеющейся умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ниже 35%), а также индуцированной ФЖ или устойчивой ЖТ во время ЭФИ, которая не подавляется антиаритмическими препаратами Ia класса.

**Класс 2. Относительно показана:**

– пациентам с ФЖ, индуцированной во время ЭФИ;

– пациентам с плохо переносимой, гемодинамически значимой, устойчивой ЖТ в периоде ожидания трансплантации сердца;

– пациентам с наследственными или приобретенными заболеваниями, которые сопровождаются высоким риском развития сердечного ареста вследствие ФЖ или ЖТ (синдром удлиненного интервала QT, ГКМП, синдром Бругада, аритмогенная дисплазия правого желудочка);

– пациентам с синкопальными состояниями в сочетании с дисфункцией левого желудочка и индуцированной во время эндоЭФИ ЖТ, при исключении других причин развития синкопального состояния;

– пациентам с ДКМП и выраженной дисфункцией левого желудочка и тем, у которых имеется спонтанная устойчивая ЖТ по данным анамнеза;

– пациентам с ИБС, ОИМ в анамнезе, с ФВ левого желудочка ниже 30% без выявленной ЖТ и желудочковой эктопической активности.

**Класс 3. Имплантация ИКД абсолютно противопоказана:**

– пациентам с синкопальными состояниями неясной этиологии без выявленной ЖТ во время ЭФИ, и когда другие причины развития синкопе не исключены окончательно;

– пациентам с постоянно-рецидивирующей ЖТ;

– пациентам с идиопатическими ЖТ, которые могут быть успешно элиминированы радиочастотной катетерной деструкцией (идиопатические ЖТ из области выходных трактов правого и левого желудочков, ЖТ с циркуляцией импульса по проводящей системе сердца (bundle branch re-entry) и др.);

– пациентам с желудочковыми нарушениями ритма, возникающими вследствие транзиторных и обратимых причин (расстройств электролитного баланса, острых отравлений, эндокринных нарушений, применения адреномиметиков и проч.);

– больным с выраженными психическими расстройствами, которые могут препятствовать наблюдению за больным в раннем послеоперационном и отдаленном периодах;

– пациентам с терминальными заболеваниями, предполагаемый прогноз продолжительности жизни которых не более 6 месяцев;

– пациентам с ИБС без индуцированной в ходе эндоЭФИ ЖТ, с дисфункцией левого желудочка, которым планируется проведение реваскуляризационных мероприятий;

– пациентам с IV классом сердечной недостаточности по NYHA.

#### **Опыт госпиталя им. Н.Н. Бурденко в профилактике ВСС**

За период с декабря 2002 года по февраль 2003 года на базе Центра интервенционной кардиологии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко имплантировано 11 кардиовертеров-дефибрилляторов: однокамерные – в 9 случаях; двухкамерный в 1 случае. Среди пациентов было 10 мужчин, в возрасте  $52,6 \pm 4,5$  лет (от 23 до 82 лет) и одна женщина 23-х лет. У 5 пациентов верифицирована ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе; 4 пациента с АДПЖ и 2 пациента – ДКМП. Все больные ИБС получали антиаритмическую терапию (ААТ) препаратами III класса (кордарон – 3 человека, соталол – 2 человека). Больные ДКМП получали кордарон. Двое пациентов АДПЖ принимали соталол, и двое оставались без ААТ. В 3-х случаях больным АДПЖ была выполнена РЧА ЖТ в области выходного тракта правого желудочка (1 случай), в области верхушки правого желудочка (1 случай) и в области правого коронарного синуса Вальсальва в выходном тракте левого желудочка (1 случай). Установка ИКД по поводу вторичной профилактики ВСС проводилась в 8 случаях (один пациент ИБС – после индукции ФЖ во время эндокардиального электрофизиологического исследования, трое пациентов ИБС имели сердечный арест в анамнезе, двое больных ДКМП и двое больных АДПЖ страдали приступами гемодинамически значимой ЖТ). Первичная профилактика проводилась в 2-х случаях (больная АДПЖ и больной ИБС, ОИМ в

анамнезе и интермитирующей АВ-блокадой 2 степени Мобитц 2, блокадой передне-верхнего разветвления ЛНПГ и БПНПГ).

Период наблюдения составил от 1 до 13 месяцев. При этом у 8 больных (3-е больных ИБС, 3-е больных АДПЖ и 2-е больных ДКМП) не наблюдалось эпизодов включения терапии ИКД. У 1 больного ИБС за 7-месячный период наблюдения было зафиксировано 7 эпизодов антитахикардической стимуляции с успешным восстановлением синусового ритма. У 2-х больных ИБС отмечались двухкратные разряды дефибриллятора после развития ФЖ с последующим эффективным восстановлением синусового ритма за 7 месяцев наблюдения.

Кроме того, в 2003 году на базе отделения функциональной диагностики и центра интервенционной кардиологии КЦ ГВКГ проводился постоянный мониторинг больных, относящихся к высокой группе риска развития ЖТ. Оценивались ФВ ниже 40%, эпизоды устойчивой (более 30 секунд) ЖТ при холтеровском мониторировании, индукция устойчивой ЖТ при проведении эндоЭФИ и проводимая профилактика ВСС. Проанализированы данные 768 больных. За период с 1 января 2003 по 1 декабря 2003 года, по данным ЭхоКГ выявлено 116 больных, из них 34 женщины. Действующие военнослужащие – 36 человек, офицеры запаса – 54 человека, члены семей военнослужащих – 21 человек, прочие – 5 человек. В исследование не включались лица с терминальными стадиями онкологических заболеваний, пациенты в остром периоде инфаркта миокарда, больные с тяжелыми ментальными расстройствами. После исключения этой группы были проанализированы истории болезни 82 больных, из них 22-х женщин. Группу составили 29 действующих военнослужащих, членов семей – 8 человек, офицеров запаса – 42 человека, прочих – 3 человека. Сниженная фракция выброса –  $35 \pm 3,1$  % определялась у 59 пациентов с ИБС, 12 пациентов с ДКМП, ревматическими клапанными пороками – у 8 человек, с перенесенным острым миокардитом – у 3 человек. Среди пациентов с ИБС у 41 человека в анамнезе имелось указание на перенесенный ОИМ, у 14 была верифицирована хроническая аневризма левого желудочка, 25 пациентам выполнялась операция АКШ и у 37 регистрировались желудочковые экстрасистолы высоких градаций по В. Lown. Осуществлялась профилактическая ААТ препаратами III класса в 54 случаях, резекция аневризмы левого желудочка была выполнена в 2-х случаях, имплантация ИКД выполнена 5 больным, РЧА ЖТ не проводилась.

Таким образом, в 2003 году в кардиологическом центре ГВКГ, на основании только такого предиктора ВСС, как сниженная фракция выброса левого желудочка, удалось определиться с потребностью в про-

ведении первичной профилактики ВСС на основании существующих международных стандартов в 82 случаях, из которых в 59 диагностировалась ишемическая болезнь сердца.

Однако, необходимо учитывать, что ряд заболеваний, которые сопровождаются высокой вероятностью развития ВСС, не связаны со снижением ФВ. Речь идет о ГКМП, АДПЖ, синдромах Бругада и удлиненного QT, саркоидозе сердца, аномалиях развития КА и других, которые могут характеризоваться асимптоматичным течением и манифестировать развитием сердечного ареста. К сожалению, в Российской Федерации имплантация дефибриллятора не является широко распространенным методом профилактики сердечного ареста. Большинство пациентов с ИКД – это лица, которым проводится вторичная профилактика ВСС, тогда как доля пациентов, которым необходима первичная профилактика, значительно выше. Так, например, в США в 1997 г. на один миллион населения имплантировалось 130 устройств, в Германии – 50, в Израиле – 40. В нашей стране имплантация ИКД до сих пор остается эксклюзивным случаем, и абсолютное число имплантированных устройств не превышает 200.

Первопричина такого положения – экономическая ситуация: минимальная стоимость одного ИКД составляет 10.000 USD и может достигать 40.000 USD. Однако, данный вид терапии, при условии его осуществления высококвалифицированным специалистом, является экономически оправданным. На сегодняшний день классическими являются данные E. Wever, опубликованные в 1996 году. В работе сравнивались параметры общей стоимости лечения одного пациента методом ААТ и ИКД и усредненные характеристики общей стоимости лечения одного больного на один день сохраненной жизни. На первый взгляд общая стоимость ААТ выглядела предпочтительнее, чем терапия ИКД – 23.500 USD против 47.000 за период 24-месячного наблюдения. Однако, смертность в группе с ААТ за этот период времени составила 35%, а в группе больных с ИКД – 14%.

Этот факт в конечном итоге демонстрирует, что характеристики усредненной общей стоимости лечения одного больного на день его жизни – 196 USD при ААТ, и 63 USD при терапии ИКД.

Принимая во внимание тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности, а ВСС занимает одно из первых мест в структуре кардиальной смертности, то с высокой долей вероятности можно прогнозировать увеличение средней продолжительности жизни и уменьшение количества внезапных смертей в России при широком внедрении ИКД в клиническую практику. В 2003 году в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко соотношение между пациентами, у которых имелись абсолютные

показания к проведению первичной профилактики ВСС и пациентами с имплантированными устройствами, составило 40:1 на основании такого предиктора ВСС, как сниженная фракция выброса левого желудочка, а для вторичной профилактики это соотношение составило 8:1.

Радиочастотная катетерная абляция желудочковых аритмий, как уже было сказано, является одновременно и альтернативным, и дополняющим средством профилактики ВСС. За период с 1999 г. по настоящее время в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко было выполнено 58 операций РЧА желудочковых аритмий с эффективностью в 85%. Было установлено, что сочетание РЧА, имплантации ИКД и ААТ наиболее эффективно у больных с АДПЖ. За период наблюдения от 3 до 11 месяцев по результатам телеметрии при ин-

террогации ИКД у последних не отмечалось эпизодов аритмических событий.

#### Залючение

На сегодняшний день ИКД являются эффективным средством первичной и вторичной профилактики ВСС. Результаты проведенных в мире клинических испытаний доказали их надежность и преимущества над изолированной антиаритмической терапией, что привело к широкому клиническому применению устройств во всем мире. Учитывая представленные выше данные, можно утверждать, что на стадии ранних проявлений ишемической болезни сердца от способа профилактики ВСС, наряду с базовой терапией, будет зависеть прогноз развития заболевания в каждом конкретном случае. Широкое применение ИКД уже сейчас является на- сущной необходимостью в Вооруженных Силах РФ.

#### Литература

1. Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревшвили, А.В. Ардашев, Д.З. Кочович «Желудочковые аритмии» – ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, МЕДПРАКТИКА-М, Москва 2002 г.
2. Zecchin M., Sinagra G. Primary prevention of sudden death in dilated cardiomyopathy // Italian Heart J. 2004; Vol. 5/suppl. 1: 81S-82S
3. Kannel WB, Doyle JT, McNamera, et al. Precursors of sudden coronary death: factors related to the incidence of sudden death// Circulation. 1975; 57: 606-13
4. DiMarco J.P. Implantable Cardioverter-Defibrillators //N. Engl. J. Med. 2003; 349 (19): 1836 – 1847
5. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators// N. Engl. J. Med. 1997; 337:1576 – 1583
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillators Implantation Trial Investigators (MADIT I)// N. Engl. J. Med. 1996; 335; 1933 – 1940
7. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery diseases: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators //N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1882 – 2135
8. Bigger J.T. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary --artery graft surgery: Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch trial Investigators//N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1569 – 1575
9. Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II); Design and clinical protocol// ANE 1999; 4:83-91
10. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. The Cardiomyopathy Trial (CAT)// Circulation 2002; 105: 1453
11. Corrado D., Leoni L., Buja G., et al Does implantable cardioverter --defibrillator therapy modify the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy //Italian Heart J. 2004; Vol. 5/suppl. 1: 72-75
12. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, et al. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials// Circulation 1998; 97: 1514-1521
13. Winters SL, Packer DL, Marchlinski FE, et al. Consensus statement on indications, guidelines for use, and recommendations for follow-up of implantable cardioverter defibrillators// J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2002; Vol.24No. 2

Поступила 06/04-2004

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ  
В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Гальперин Е.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра клинической фармакологии

## Резюме

Работа посвящена отдаленному прогнозу у женщин после родов с артериальной гипертензией в период беременности (АГБ). Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование значения АГБ у женщин с эссенциальной гипертензией. В группе женщин с АГ более 50% пациенток имеют в анамнезе гипертензионный синдром в период беременности, который в большинстве случаев (45%) представлен хронической АГ (АГ до беременности или диагностируемая до 20 недель гестации). Показано, что низкий вес ребенка при рождении является предиктором развития АГ у матери в последующем. У больных АГ и наличием в анамнезе гипертензивного синдрома в период беременности в последующем заболевание протекает тяжелее (выше риск развития поражений органов-мишеней, раньше наблюдаются цереброваскулярные заболевания, ИБС), чем у больных АГ без наличия в анамнезе гипертензии во время беременности. Роль наследственного фактора при АГ у женщин с АГ беременных в анамнезе имеет меньшее значение, чем при АГ у женщин без АГ беременных в анамнезе. Более половины (62,3%) пациенток с АГ во время беременности получали гипотензивную терапию; последняя достоверно не влияет на риск развития акушерских осложнений, исход родов и отдаленный прогноз у матери. Пациентки с АГ в период беременности лишь в 34% получили рекомендацию продолжить наблюдение у кардиолога после родов. Синдром АГ во время беременности должен рассматриваться как независимый фактор риска ССЗ. Женщины с АГ в период беременности требуют пристального внимания кардиолога, даже в том случае, если АД после родов нормализовалось. Необходимо проводить регулярное обследование, профилактику ССЗ у пациенток этой категории.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, период беременности, отдаленный прогноз, эпидемиологическое исследование.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которым страдает от 15 до 20% человечества. Женщины, как правило, имеют особые, связанные с полом, факторы риска ССЗ – такие, как беременность, менопауза, использование гормональной контрацепции, гистерэктомию. Распространенность АГ в России среди женщин составляет 41,1%. АГ в период гестации за последние 10-15 лет выросла почти на треть и наблюдается в 5-15% беременностей, являясь распространенной причиной материнской и перинатальной смертности [8]. В настоящее время нет единого мнения относительно прогностического значения различных форм гипертензивных состояний в период беременности [4, 5]. В работах ряда авторов показано, что АГ в период беременности не влияет на прогноз жизни женщины. Другие авторы считают, что гестоз является серьезным фактором риска ССЗ [2, 3, 7, 10, 11]. В исследовании Smith G. et al. изучались осложнения беременности и материнский риск смерти от ИБС у 129290 рожавших женщин. Женщины, имеющие сочетание ряда факторов (рождение ребенка с низким весом, преждевременные роды, гестоз) имели в 7 раз более высокий риск смерти от ИБС [12]. В настоящее время остается не изученным вопрос о влиянии гипотензивной терапии во время беременности на отдаленный прогноз жизни матери. В России не проводились

эпидемиологические исследования, посвященные изучению отдаленного прогноза при АГ в период беременности. В то же время, показания к гипотензивной терапии при АГ беременных в нашей стране существенно отличаются от рекомендаций Европейского кардиологического общества (ESH – ECS, 2003) и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG, 2000). Эксперты Европейского кардиологического общества считают, что гипотензивную терапию следует начинать при АД 140/90 мм рт. ст., а при наличии протеинурии – при АД 135/85 мм рт. ст. Эксперты Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000), критериями для назначения лечения считают систолическое АД от 150 до 160 мм рт. ст., диастолическое АД от 100 до 110 мм рт. ст. (при отсутствии протеинурии) или наличие поражений органов-мишеней – таких, как левожелудочковая гипертрофия или почечная недостаточность [6]. В России критерием для назначения гипотензивной терапии является повышение САД на 30 мм рт. ст., ДАД – на 15 мм рт.ст. от исходных цифр. Кроме того, спектр используемых в России гипотензивных препаратов при АГ беременных существенно отличается от препаратов, используемых в Европе и Америке. Имеют значение различные социально-экономические условия жизни и приверженность пациенток к лечению. Известно, что в России лишь в 3,8% осуществляется конт-

Таблица 1

Характеристика групп обследованных женщин

Показатель	I группа	II группа
Средний возраст	47 ± 2,36 лет	44,3 ± 3,43 лет
Семейное положение: замужем незамужем	92% 8%	82% 18%
Образование: высшее среднее	30% 70%	42% 58%
Проф. занятость: работает / домохозяйка пенсионерка инвалидность	66% 17% 17%	84% 16% -
Индекс массы тела	26,71 ± 0,36	24,77 ± 0,36
Сопутствующие заболевания: ЖКТ, дыхательной системы гинекологические другие	34% 1 4% 27% 30%	25% 4% 16% 23%
Количество родов в анамнезе: I II III	35% 60% 5%	41% 52% 7%
Наследственность по АГ отягощена	73%	26%

роль АД у пациентов с гипертензией. Не изучались также особенности течения сердечно-сосудистой патологии в зависимости от наличия или отсутствия АГ в период беременности. Все вышесказанное послужило основанием для проведения нашего исследования.

Целью настоящей работы явилось ретроспективное эпидемиологическое исследование значения АГ в период беременности у женщин с артериальной гипертензией и нормотензией в возрасте 40-50 лет.

Материал и методы

Объект исследования – 405 женщин в возрасте от 40 до 50 лет. Исследование проводилось в 2-х группах женщин: I группа – с АГ (n=203), II группа (контроль) – с нормальными цифрами АД (n=202). Критерии включения в I группу были следующие: наличие АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.), роды в анамнезе, возраст 40-50 лет, образование – среднее/высшее. Критерии включения во II группу предусматривали отсутствие АГ (АД < 140/90 мм рт. ст.), роды в анамнезе, возраст 40-50 лет, образование – среднее/высшее. Критериями не включения в I и II группу были: вторичная АГ, сахарный диабет, ожирение III степени (ИМТ > 30), тяжелая ЧМТ в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, наличие психического заболевания, прием гормональных препаратов, гистерэктомия. Характеристика I и II групп женщин представлена в табл. 1.

Всем больным производились первичное клиническое исследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр); лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, сахар крови, липиды) и инструментальные исследования (ЭКГ, R- исследование грудной клетки, осмотр глазного дна, АД-мониторирование, ЭхоКГ, УЗДГ сосудов нижних конечностей). Осуществлялась также работа с медицинс-

кой документацией (историями болезни, амбулаторными картами).

Результаты и обсуждение

В I группе, то есть у пациенток с АГ, достоверно чаще регистрировалась АГ во время беременности (56%), в контрольной группе – лишь у 3% женщин (p < 0,05) (рис. 1).

В соответствии с классификацией American College of Obstetricians and Gynecologists (1996), гипертензивный синдром в период беременности включает: гестоз, гестационную АГ (преходящая гипертензия беременных без протеинурии и отеков, давление возвращается к норме к 12 неделям после родов), хроническую АГ (артериальная гипертензия была до родов, подъем давления после родов сохраняется) [1]. Структура гипертензионного синдрома во время беременности в I группе выглядела следующим образом: в большинстве случаев АГ была представлена хронической АГ (ХАГ) – 45%, причем четыре пациентки (8,9%) страдали АГ до родов; гестоз наблюдался

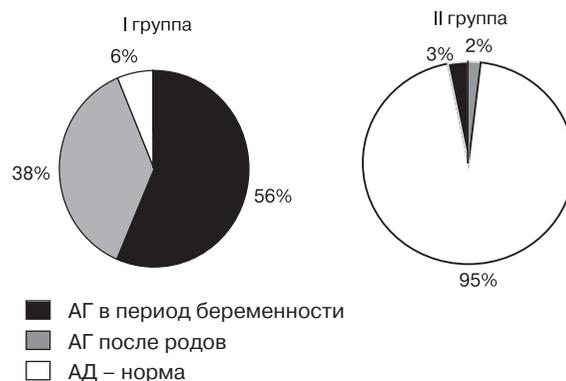
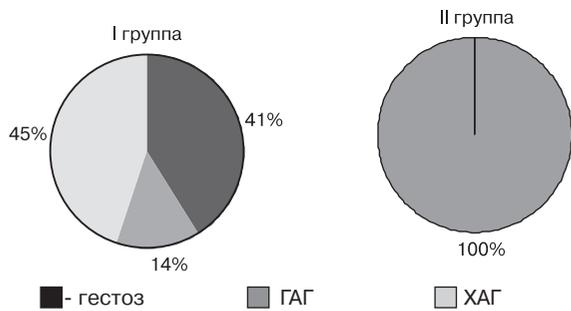
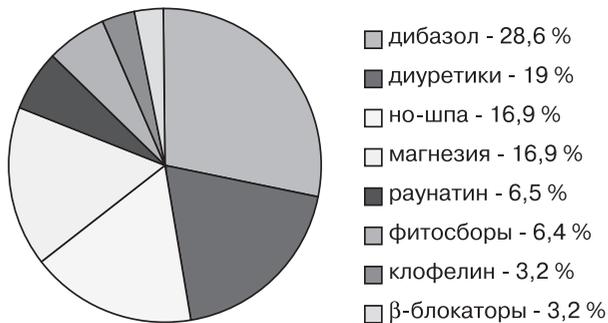


Рис. 1. Частота АГ в период беременности. I группа – женщины с АГ, II группа – женщины с нормотензией.



**Рис. 2.** Структура гипертензивного синдрома в период беременности  
I группа – женщины с АГ, II группа – женщины с нормотензией



**Рис. 3.** Гипотензивная терапия при АГ в период беременности в 41,1% случаев, гестационная АГ (ГАГ) встречалась лишь в 14,3% случаев. Во II группе у всех 6 женщин в период беременности наблюдалась ГАГ (рис. 2).

В ходе исследования I группа была разделена на две подгруппы: IA – с АГ в период беременности и IB – с нормальными цифрами АД в период беременности. Оказалось, что у пациентов IB группы чаще рождаются дети с низким весом в сравнении со II группой – контролем (14,7% против 4,5% ( $p < 0,05$ )). Это подтверждает литературные данные о том, что низкий вес ребенка при рождении – это предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний у матери в последующем.

При АГ во время беременности гипотензивная терапия назначалась в 62,3% случаев, в 19,3% – терапия не проводилась. Спектр гипотензивных препаратов, которые применялись в период беременности у обследованных женщин представлен на рис. 3.

В большинстве случаев применялись дибазол, но-шпа и сульфат магния (62,4%), несмотря на то, что они не являются гипотензивными препаратами. Диуретики назначались в 19%. Мнения по поводу применения диуретиков при беременности противоречивы и обеспокоенность понятна. Известно, что гестоз ассоциирован с уменьшением объема плазмы, и исход для плода хуже у женщин с хронической гипертензией, у которых не произошло увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Дегидратация

может ухудшить маточно-плацентарное кровообращение. На фоне лечения могут развиваться электролитные нарушения, повышение уровня мочевой кислоты (а, значит, этот показатель нельзя использовать для определения тяжести гестоза). У женщин, принимающих диуретики с начала беременности, не происходит увеличения объема крови до нормальных величин. По этой причине из теоретических опасений диуретики обычно не назначаются в первую очередь. Мета-анализ девяти рандомизированных исследований, включавших более 7000 испытуемых, получавших диуретики, выявил тенденцию к уменьшению развития отеков и/или гипертензии с подтвержденным отсутствием увеличения неблагоприятных исходов для плода. При этом диуретики проявляют себя как безопасные и эффективные средства, способные заметно потенцировать действие других гипотензивных средств, и не противопоказаны при беременности, кроме случаев снижения маточно-плацентарного кровотока (гестоз и задержка внутриутробного развития плода). Ряд экспертов считает, что беременность не является противопоказанием для приема диуретиков у беременных с эссенциальной гипертензией, предшествовавшей зачатию или манифестировавшей до середины беременности. Однако данных, касающихся применения диуретиков для снижения АД у беременных с гипертензией недостаточно. Клофелин применяли в 3,2%. Препарат не имеет преимуществ перед β-блокаторами. Выявлены расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин. При использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность. Бета-блокаторы применялись лишь в 3,2% случаев; в то же время, большинство из опубликованных материалов по гипотензивной терапии у беременных поступают от исследователей эффектов адреноблокаторов, включая α-блокаторы и β-α-блокатор лабеталол. Существует мнение, что β-блокаторы, назначенные в ранних сроках беременности, в особенности атенолол, могут вызывать задержку роста плода. С другой стороны, назначение ни одного из этих препаратов не имело серьезных побочных эффектов; хотя для утверждения не достает длительного контрольного наблюдения. Раунатин использовали в 6,5% случаев. В настоящее время этот препарат не входит в стандарты лечения АГ, в том числе и АГ в период беременности. Метилдопа не назначалась, хотя этому препарату отдают предпочтение, как первоочередному средству, многие клиницисты на основании докладов о стабильности маточно-плацентарного кровотока и плодовой гемодинамики, а также на основании 7,5-летнего наблюдения с ограниченным числом детей, не проявивших никаких отсроченных неблагоприятных эффектов развития после получения их матерями метилдопы во время беременности. Таким образом, ги-

потензивную терапию, которую назначали нашим пациенткам в период беременности, нельзя считать рациональной и обоснованной.

В 34% случаев доктора, наблюдавшие женщин с АГ в период беременности, рекомендовали контролировать АД после родов; в дальнейшем реально наблюдались у кардиолога лишь 5% женщин.

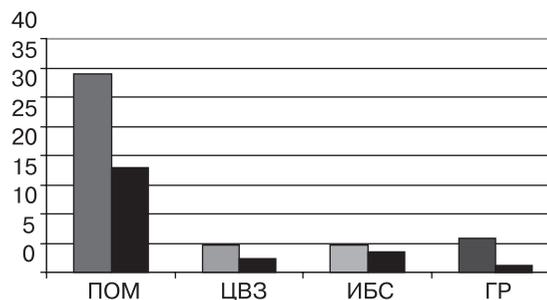
Сравнивая пациенток с гипертензивным синдромом в период гестации в анамнезе (IA группа) и пациенток, у которых АГ появилась после родов (IB группа), мы выявили, что в IA группе раньше поражаются органы-мишени (гипертрофия левого желудочка, сужение сосудов сетчатки) – 34% против 18% ( $p < 0,001$ ); течение АГ осложняется цереброваскулярными заболеваниями (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) – 4,7% против 2,4% ( $p < 0,05$ ); гипертонической ретинопатией (геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва) – 5,9% против 1,2% ( $p < 0,05$ ). В IA группе выявлена статистически недостоверная разница по развитию кардиоваскулярных заболеваний (инфаркт миокарда, стенокардия) – 4,7% против 3,53% в IB группе ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в IA группе, то есть у пациенток, имеющих в анамнезе АГ в период беременности, осложнения АГ развиваются раньше, чем в группе женщин без АГ в анамнезе (рис. 4).

Не выявлено достоверных различий в группах пациенток с АГ во время беременности, получавших и не получавших гипотензивную терапию, в отношении риска развития осложнений беременности, патологии у ребенка (табл. 2).

Полученные нами данные не противоречат данным литературы. Продолжительное назначение гипотензивных средств беременным с хронической гипертензией – предмет дебатов. Снижение АД может ухудшить маточно-плацентарный кровоток и подвергнуть риску развитие плода [9]. За последние более чем 30 лет проведено семь международных исследований, которые сравнивали ведение женщин с легкой хронической гипертензией беременных с назначением гипотензивных средств и с отсутствием лечения. Лечение не уменьшило частоту наслывшегося гестоза, преждевременных родов, отслойки плаценты или перинатальную смертность в сравнении с группами нелеченных.

Кроме того, гипотензивная терапия во время беременности не вызывала поражений органов-мишеней и развитие цереброваскулярных и кардиоваскулярных осложнений в последующем (табл. 3.)

Таким образом, в группе женщин с АГ более 50% пациенток имеют в анамнезе гипертензивный синдром в период беременности,



**Рис 4.** Поражения органов-мишеней и развитие ассоциированных клинических состояний у женщин с АГ в период гестации и без АГ в период гестации.

**Обозначения:** ПОМ – поражения органов мишеней, ЦВЗ – церебро-васкулярные заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГР – гипертоническая ретинопатия (отек соска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку), IA группа (с АГ в период беременности), IB группа (без АГ в период беременности).

который в большинстве случаев (45%) представлен хронической АГ. Низкий вес ребенка при рождении является предиктором развития АГ в последующем, независимо от наличия АГ в период беременности. У больных АГ и наличием в анамнезе гипертензивного синдрома в период гестации в последующем заболевание более злокачественно (раньше развиваются поражения органов-мишеней, цереброваскулярные заболевания, ИБС), чем у больных АГ без наличия в анамнезе гипертензии во время беременности. Более

**Таблица 2**

**Частота развития осложнений беременности, патологии у ребенка у пациенток, получавших и не получавших гипотензивную терапию во время беременности**

Осложнения беременности. Патология у ребенка	1а (%)	1б (%)
Преждевременные роды	32,3	28,7
Вес ребенка при рождении < 2500 г	32,3	28,7
Неврологические нарушения у ребенка	11,8	9,1
Задержка физического развития ребенка	5,9	6,1

**Примечание:** 1а – группа пациенток, получавших гипотензивную терапию во время беременности; 1б – группа пациенток, не получавших таковую терапию.

**Таблица 3**

**Частота поражения органов-мишеней и развития ассоциированных клинических состояний у пациенток, получавших и не получавших гипотензивную терапию во время беременности**

ПОМ / АКС	1а (%)	1б (%)
Поражение органов-мишеней	67,6	57,1
Церебро-васкулярные заболевания	15,4	14,3
ИБС	17,4	14,3

**Обозначения:** ПОМ – поражения органов мишеней; АКС – ассоциированные клинические состояния; 1а – группа пациенток, получавших гипотензивную терапию во время беременности, 1б – группа пациенток, не получавших таковую.

половины (62,3%) пациенток с АГ во время беременности получали гипотензивную терапию. Пациентки с АГ в период беременности лишь в 34% получили рекомендацию продолжить наблюдение у кардиолога после родов, из них наблюдались у кардиолога только 5% женщин. В нашем исследовании гипотензивная терапия в период беременности достоверно не повлияла на отдаленный прогноз у матери. Ре-

зультаты наших исследований позволяют считать, что синдром АГ во время беременности может рассматриваться как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Женщины с АГ беременных должны наблюдаться после родов у кардиолога, даже если АД после родов нормализовалось. В этой группе женщин необходимо проводить регулярное обследование и профилактические мероприятия.

#### Литература

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy // ACOG Tech. Bull. 1996; 219: - P.1-8.
2. Smith W.C.S., Kenicer M.B., Tunstall-Pedoe H.D., et al. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish heart health study // Br. Heart J. 1990; 64: 295-298
3. Brenda J. Wilson, M. Stuart Watson. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // BMJ 2003; 326:845 (19 April)
4. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. National High Blood Pressure Education Program Working Group // Report on high blood pressure in pregnancy. July 2000. 38 p
5. Campbell DM. Hypertension in pregnancy // In: Bulpitt CJ, ed. // Handbook of hypertension, Vol 20. Epidemiology of hypertension New York, NY: Elsevier Science, 2000. 114 p.
6. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C. et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by preeclampsia // Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14:1129-1132.
7. Roest M, Banga JD, Janssen WM et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women // Circulation 2001; 103:3057-3061.
8. Lorentz M. Irgens, Rolv T. Lie. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study // BMJ 2001; 323:1213-1217 (24 November).
9. Smith G.C., Pell J.P., Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births. // Lancet. 2001; 357:2002-2006.
10. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy/July 2000. 38 p.
11. Magee L.A., Duley L.. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review) // In: The Cochrane Library., Issue. 1, 2002.
12. Mulrow C. D., Chiquette E., Ferrer R. L. et al. Management of chronic hypertension during pregnancy. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Tech. 2000. 1-208.

#### Abstract

*The study is devoted to long-term prognosis in women with gestational arterial hypertension (GAH) in anamnesis. A retrospective epidemiological study of GAH clinical importance in women with essential AH was performed. In AH group, more than 50% women had GAH syndrome in anamnesis. As a rule (45%), this syndrome included chronic AH (AH before pregnancy or diagnosed before 20 weeks of gestation). Low birthweight in children predicted AH risk in their mothers. In patients with AH and GAH syndrome, the clinical course was more severe (higher risk of target organ damage, early cerebrovascular complications, coronary heart disease) than in AH patients without GAH syndrome. In AH/GAH women, genetic factors were less important than in AH women without GAH. More than a half of GAH patients (62,3%) received antihypertensive therapy. The latter did not affect significantly obstetric complication risk, labor outcome, and long-term prognosis in women. Only 34% of GAH patients received an advice to continue the cardiologic follow-up after birthgiving. GAH syndrome should be considered as an independent cardiovascular risk factor. Women with GAH should be in focus of cardiologists' special attention, even if blood pressure level normalized post-partum. Such patients require regular medical examination and active cardiovascular prevention.*

**Keywords:** arterial hypertension, pregnancy, long-term prognosis, epidemiologic study.

Поступила 26/04-2004

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И РЕОЛОГИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ РИЛМЕНИДИНОМ

Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1 факультета постдипломного образования

## Резюме

*Состояние мозгового кровотока, реологические и вязкостные свойства крови и влияние на них 6-месячной терапии рилменидином (альбарел, фирма «Egis») изучали у 50 больных артериальной гипертонией (ОНК VII, 2003 г.). Рилменидин назначался в дозе 1-2 мг в сутки однократно. Общий мозговой кровоток и венозный отток, определенные методом ультразвуковой доплерографии, были исходно снижены, к концу исследования отмечено достоверное увеличение этих показателей на 16% и 12,5%, соответственно. Показатели реологических и вязкостных свойств крови достоверно изменились в благоприятную сторону.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, реологические свойства крови, мозговой кровоток.

При подборе терапии больным артериальной гипертонией (АГ) на первое место выходит поиск препаратов, которые не только снижают артериальное давление (АД), но и предупреждают или замедляют развитие осложнений АГ – таких, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мозговые инсульты, хроническая прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения [7]. Крупномасштабные исследования показали, что систематическая антигипертензивная терапия снижает частоту инсультов на 20- 50% [8]. Состояние кровообращения головного мозга зависит не только от уровня АД, но и состояния реологических и вязкостных свойств крови, патологические изменения которых способствуют гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, что создает основу для развития инсульта по типу гемореологической микроокклюзии [3]. Изменения реологических и вязкостных свойств крови напрямую связаны с гиперактивацией симпатической нервной системы [10], поэтому появление таких антигипертензивных препаратов, как агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), открывает новые возможности органопротекции. Рилменидин является первым представителем селективных АИР (выпускается фармацевтической компанией «Egis» под названием альбарел).

Результаты многочисленных исследований подтвердили его высокую антигипертензивную эффективность, не уступающую эталонным представителям основных классов АП, его кардио – и нефропротекторные свойства [4]. Малоизученным остается вопрос церебральной протекции и влияние рилменидина на реологические и вязкостные свойства крови у больных АГ, что и явилось целью настоящего исследования.

## Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов от 32 до 65 лет (27 женщин и 23 мужчины, средний возраст больных составил  $52 \pm 3$  года) с АГ 2 стадии [2] с отсутствием в анамнезе острых нарушений мозгового и коронарного кровообращения. Средняя длительность АГ составила  $16,5 \pm 3,6$  года. Уровень систолического АД (САД) в день включения в исследование составил  $176,5 \pm 20,8$  мм рт. ст., уровень диастолического АД (ДАД) –  $110,5 \pm 10,4$  мм рт.ст.

Больным, включенным в исследование, за 1 неделю до обследования были отменены все принимаемые ранее лекарственные средства, кроме гипотиозида в суточной дозе 25 мг.

В исследование не включались пациенты с симптоматической или злокачественной АГ, а также сопутствующими заболеваниями печени, почек, эндокринной патологией.

До назначения рилменидина, в конце первого, третьего и шестого месяцев лечения, больные проходили клиничко-лабораторные обследования. Состояние мозгового кровотока (МК) оценивали методом ультразвуковой доплерографии. Определяли общий мозговой кровоток (ОМК), как суммарную скорость кровотока по внутренним сонным артериям (ВСА) и позвоночным артериям (ПА) с двух сторон. Также определяли показатели венозного оттока крови (ВОК) по внутренним яремным венам [5]. Реологические свойства крови и плазмы определяли на ротационном вискозиметре АКР-2. Оценивали вязкость крови на различных скоростях сдвига (ВК), вязкость плазмы (ВП), индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ), индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ), гематокрит крови (Ht). Фибриноген плазмы (ФБ) определяли по методике Клаусса [1].

Таблица 1

**Динамика показателей реологических и вязкостных свойств крови у больных АГ 2 стадии на фоне шестимесячной терапии рилменидином**

№	Показатель	Норма***	Исходные данные (n=50)	Через 1 месяц лечения (n=50)	Через 6 месяцев лечения (n=50)	Δ 1%	Δ 2%
1	200 сек сП	4,0-4,9	5,63±0,53	5,53±0,52	5,10±0,4*	-1,8	-9,4*
2	100 сек сП	4,0-4,9	5,87±0,66	5,75±0,65	5,35±0,6*	-3,4	-8,8*
3	20 сек сП	5,2-6,0	9,58±1,4	8,69±0,09	7,2±1,2*	-6,2	-26**
4	ВП 100 сек сП	1,6-2,2	2,44±0,27	2,37±0,28	2,14±0,36*	-4,6	-16*
5	ИАЭ	1,4-1,5	1,67±0,14	1,59±0,14	1,52±0,11*	-3,7	-9*
6	ИДЭ	1,2	1,03±0,23	1,08±0,22	1,13±0,05*	+5,8	+9,8*
7	ФБ, мг %	200-400	420,5±12,51	406,2±10,82	385,20±9,9*	-4,9	-9,5*
8	Нт, %	38-45	49,38±3,60	45,28±2,45	42,72±2,1*	-8,2	-13,6*

**Примечание:** p<0,05\* Δ 1%-изменение показателя через месяц; p<0,01\* Δ 2%-через 6 месяцев относительно исходного уровня; \*\*\* Schmidt R.F., Thews G [13].

Рилменидин назначался в начальной дозе 1 мг в сутки. Удовлетворительным гипотензивным эффектом считали снижение САД на 20-25 мм рт. ст., ДАД на 10-15 мм рт. ст. через 2 недели приема препарата. Все больные вели дневник оценки самочувствия. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу препарата увеличивали до 2 мг в сутки. Увеличение дозы потребовалось к концу второй недели лечения 60% больных.

Полученные данные обрабатывали методами параметрического и непараметрического анализа, используя пакет Statistika. Для определения достоверности различий попарно сравниваемых величин применяли критерий t Стьюдента. Достоверными считали различия при p<0,05.

#### Результаты и обсуждение

На фоне терапии рилменидином уже на второй неделе приема у больных отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшилась головная боль, головокружения, улучшилось общее самочувствие, исчезла шаткость походки, что коррелировало с хорошим гипотензивным эффектом препарата. К концу первого месяца приема препарата отмечалось достоверное снижение САД на 19,5% (p<0,001), ДАД – на 16% (p<0,001).

Целевой уровень АД у больных, принимавших 1 мг препарата в сутки, был достигнут к третьей неделе лечения. У 60% больных, которым потребовалось увеличение дозы до 2 мг в сутки, целевой уровень отмечен к концу пятой недели от начала приема препарата.

В целом у всех больных, АД, достигнув целевого уровня, оставалось стабильным до конца исследования. Хороший гипотензивный эффект рилменидина обусловлен уменьшением симпатической импульсации в результате воздействия на имидазолиновые рецепторы головного мозга с последующим снижением периферического сопротивления. Кроме того, воздействуя на почечные имидазолиновые рецепторы,

препарат препятствует задержке соли и воды, что способствует долгосрочной регуляции АД [6].

При доплерографии ВСА и ПА исходно в группе больных отмечалось снижение ОМК на 29% по сравнению с нормальными показателями, по данным Н. Muller [5], так как хроническое повышение АД приводит к спазму мозговых сосудов и снижению перфузии головного мозга на фоне несостоятельности механизмов ауторегуляции МК, утраты способности церебральных сосудов к компенсаторной дилатации [9].

Через 1 месяц от начала приема рилменидина отмечалось увеличение ОМК на 11,5%, не достигшее степени достоверности, а к концу шестого месяца лечения на фоне стойкого снижения АД на 22% (p<0,05) от исходного уровня отмечалось стабильное увеличение притока крови по магистральным артериям к головному мозгу на 16% (p<0,05), что, вероятно, обусловлено ослаблением центральной симпатической активности и последующей вазодилатацией резистивных сосудов головного мозга.

ВОК, в целом по группе обследуемых больных, исходно составил 379,3±16,4, что в среднем на 40% ниже нормальных показателей [5]. Затруднение венозного оттока связано, по-видимому, с компенсаторной реакцией, возникающей на фоне сниженной перфузии головного мозга, именуемой в литературе как феномен «венозного подпора», который способствует поддержанию кровенаполнения на должном уровне [12].

К концу исследования показатель оттока крови по внутренним яремным венам достоверно увеличился на 12,5% от исходного уровня, что свидетельствует о восстановлении нарушенных процессов ауторегуляции МК.

Нарушения в гемореологии у больных АГ 2 стадии перед назначением рилменидина были закономерными, отмечалось снижение показателей ИДЭ, увеличение ВК, ИАЭ, Нт, ФБ. Данные представлены в табл. 1.

Повышение вязкостных свойств цельной крови на разных скоростях сдвига при АГ обусловлено, скорее

всего, повышением показателей  $\Phi\text{Б}$  и  $\text{Ht}$ . Снижение ИДЭ связано с потерей способности эритроцитов принимать эллипсоидную форму при прохождении в микрососудистом русле, приобретением диск-сферической формы в результате ухудшения вязкостно-эластических свойств мембраны [11].

На фоне лечения рилменидином выявлены благоприятные сдвиги реологических свойств крови: к концу первого месяца лечения наметилась тенденция к улучшению показателей, на фоне шестимесячной терапии достоверно уменьшилась вязкость крови на высоких, средних и низких скоростях сдвига на 9,4% ( $p < 0,05$ ), 8,8% ( $p < 0,05$ ), 26% ( $p < 0,01$ ), соответственно, а вязкость плазмы – на 16% ( $p < 0,05$ ). Также произошло достоверное снижение ИАЭ на 9% и увеличение ИДЭ на 10% ( $p < 0,05$ ).

Все эти изменения происходили на фоне достоверного снижения  $\Phi\text{Б}$  и  $\text{Ht}$ . Положительный гемореологический эффект рилменидина можно объяснить уменьшением симпатической импульсации на сосуды, в ре-

зультате чего уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов, что ведет к уменьшению гидростатического давления и усилению реабсорбции жидкости в венозном отделе капилляров и в венах. Это приводит к снижению концентрации эритроцитов и фибриногена в крови, с чем, возможно, и связано снижение вязкости плазмы и крови. Отсутствие атерогенного влияния препарата на липидный спектр [7] и улучшение микрореологических характеристик эритроцитов, связанное со снижением  $\Phi\text{Б}$ , способствует улучшению упруго-вязкостных свойств мембраны эритроцитов [11], чем, вероятно, и обусловлено увеличение ИДЭ.

### Выводы

1. Длительный прием рилменидина способствует повышению эффективности церебральной ауторегуляции и восстановлению компенсаторных механизмов мозгового кровотока у больных АГ II стадии.

2. Рилменидин у больных АГ II стадии корректирует нарушенные реологические свойства крови.

### Литература

1. Баркаган З.С., Мамот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - Москва. Ньюдиамед, 2001, с.296.
2. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Новые рекомендации национального комитета по предупреждению, диагностике и лечению артериальной гипертензии (США); от JNC VI к JNC VII // Кардиология. - 2003. - №5 - с.93-97.
3. Инсульт. Принцип диагностики, лечения, профилактики. Под редакцией Верещагина Н.В., Пирадова М.А., Суслиной З.А. - Москва, 2002, - с.207.
4. Кулешова Э.В. Агонисты имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии. - Санкт-Петербург, 2003, с.21-24.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. - Москва, 1998, - с.70-73.
6. Небиеридзе Д.В. Рилменидин – один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2002. - №4. - с.147-150.
7. Праскурничий С.А. Эпидемиологические и патогенетические аспекты артериальной гипертензии. В книге: Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. - Москва, 2001, с.3-18.
8. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская А.В. Вторичная профилактика инсульта. - Москва, 2002. - с.118.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. // Consilium medicum. - 2003. - №2. - с.61-64.
10. Чазова И.Е. Агонисты имидазолиновых рецепторов – препараты первого ряда в лечении артериальной гипертензии. // Артериальная гипертензия. - 2002. - №4. - с.144-146.
11. Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью // Тер. архив. - 2001. - №10. - с.70-73.
12. Collins R., Peto R. Antihypertensive therapy: effect on stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension // Jama. - 1991. - 265, - 3255-3264 p.
13. Schmidt R.F., Thews G. Физиология человека. - Москва. - 1996, с.500-503.

### Abstract

*Cerebral blood flow, blood rheology and viscosity during 6-month rilmenidin therapy (Albarel, Egis) were measured in 50 patients with arterial hypertension (JNC VII, 2003). Rilmenidin was administered once a day, in the dose of 1-2 mg/d. Total cerebral blood flow and venous drainage, assessed with Doppler ultrasonography, were initially reduced. By the end of the study, they increased significantly, by 16% and 12,5%, respectively. Rheology and viscosity parameters improved substantially, too.*

**Keywords:** arterial hypertension, blood rheology, cere blood flow.

Поступила 26/04-2003

## СРАВНЕНИЕ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ И АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОПРОТЕКТОРА, НИТРАТОВ И БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ МОНОТЕРАПИИ И ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИЕМЕ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ С ЭПИЗОДАМИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Васляева С.Н., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1, Москва.

### Резюме

У 57 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК с эпизодами безболевой ишемии миокарда сравнивалась антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина, изосорбида-5-моонитрата и надолола как при монотерапии, так и при комбинированном приеме. По результатам исследования, триметазидин обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью, однако антиишемическая эффективность надолола превосходит эффективность изосорбида-5-моонитрата и триметазидина. Назначение триметазидина в сочетании с гемодинамически активными препаратами приводит к усилению антиишемического эффекта и не вызывает нежелательных изменений гемодинамики. Наиболее выраженный аддитивный эффект наблюдался при комбинации триметазидина и надолола.

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, болевая и безболевая ишемия миокарда, медикаментозная терапия, антиангинальная и антиишемическая эффективность препаратов.

Лечение стенокардии напряжения направлено на предупреждение развития острого коронарного синдрома, внезапной смерти, ликвидацию болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Ведущая роль в медикаментозной терапии стенокардии напряжения принадлежит бета-блокаторам и нитратам, обладающими как антиангинальным, так и антиишемическим эффектами за счет своей, преимущественно гемодинамической, активности [2, 3, 7, 14]. Однако возможности этих лекарственных средств не всегда оказываются достаточными для предупреждения развития эпизодов безболевой ишемии миокарда (БИМ), а у части больных даже отмечается увеличение частоты эпизодов БИМ [4]. Результаты исследований (Michaelides AP et al, TIBET, IMAGE и др.), по изучению эффективности комбинированной терапии антиангинальными препаратами, показали, что комбинация двух гемодинамических препаратов оказывается не более эффективной, чем применение одного препарата [10, 13, 15]. У ряда больных суммируются побочные эффекты [5]. Кроме того, эти препараты не устраняют метаболические нарушения, которые наблюдаются у больных со стенозом коронарной артерии при повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Альтернативным подходом к лечению ишемической болезни сердца является уменьшение степени метаболического повреждения, возникающей при ишемии [1]. Подобными свойствами обладает триметазидин – миокардиальный цитопротектор, который оптимизирует энергетический метаболизм, оказывает защитное действие на ишемизированный миокард, не влияя на гемодинамические

параметры [6]. В клинических исследованиях была доказана терапевтическая эффективность триметазидина как при монотерапии [8, 9], так и в комбинации с гемодинамическими препаратами [11, 13], что позволило Европейскому обществу кардиологов рекомендовать триметазидин для лечения больных стенокардией напряжения [12]. Однако данных о влиянии триметазидина на безболевую ишемию миокарда недостаточно, а по данным исследования TEMS, на фоне приема триметазидина в большей степени уменьшается количество болевых эпизодов ишемии, чем безболевых [9]. В связи с этим, целью нашей работы было сравнение антиишемической эффективности в отношении безболевой ишемии миокарда триметазидина, изосорбида-5-моонитрата и надолола при монотерапии и при комбинированном приеме.

### Материал и методы

Исследования были проведены у 57 пациентов (11 женщин и 46 мужчин) со стабильной стенокардией напряжения II – III функционального класса с эпизодами безболевой ишемии миокарда. Возраст больных варьировал от 40 до 73 лет.

Диагноз стенокардии напряжения подтверждали на основании наличия у больных типичных приступов болей, которые вызываются физической нагрузкой и исчезают после ее прекращения или приема сублингвального нитроглицерина; анамнеза заболевания (документированно подтвержденная ишемическая болезнь сердца); наличия эпизодов безболевой ишемии миокарда при выполнении теста с дозированной физической нагрузкой (табл. 1).

Стенокардией напряжения более 5 лет страдали 12 больных, от 1 года до 5 лет — 39 больных, менее 1 года — 6 больных.

По анамнестическим данным, артериальная гипертензия отмечалась у 39 пациентов, постинфарктный кардиосклероз — у 28 больных, гиперхолестеринемия — у 16 пациентов, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей — у 8 больных, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки — у 10 больных, хронический гастрит — у 6 пациентов, кисты почек — у 4 больных, мочекаменная болезнь — у 9, хронический пиелонефрит — у 7, компенсированный сахарный диабет II типа — у 4 пациентов, ожирение I-II ст. — у 11 больных, остеохондроз позвоночника — у 6.

В исследование включали больных, у которых при проведении теста с дозированной физической нагрузкой были выявлены эпизоды безболевого ишемии миокарда.

В исследование не включали больных с: инфарктом миокарда давностью до 30 дней; хроническими нарушениями ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II — III степени, устойчивая желудочковая тахикардия, полная блокада ножек пучка Гиса); аллергическими реакциями в анамнезе на используемые препараты (триметазидин, надолол, изосорбида-5-мононитрат); тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, мочевыводящей, гепато-билиарной систем, желудочно-кишечного тракта.

В исследование также не включались женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции, и беременные женщины.

Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы. Первой группе, состоящей из 16 пациентов, использовалась монотерапия миокардиальным цитопротектором триметазидином в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Вторую группу составили 17 пациентов, которые получали изосорбида-5-мононитрат в суточной дозе 40 мг (20 мг 2 раза в день). Пациентам третьей группы, численность которой составляла 15 человек, была назначена монотерапия надололом в дозе 40 мг в сутки при однократном приеме. Одновременно испытуемые могли использовать нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные и гипотензивные препараты центрального действия для адекватного контроля уровня артериального давления, аспирин в качестве антиагрегантной терапии.

На 25-30-й день исследования 20 пациентов из первых трех групп были рандомизированы в две группы, получающих комбинированную терапию одним

Таблица 1

**Распределение исследованных пациентов по возрасту и полу**

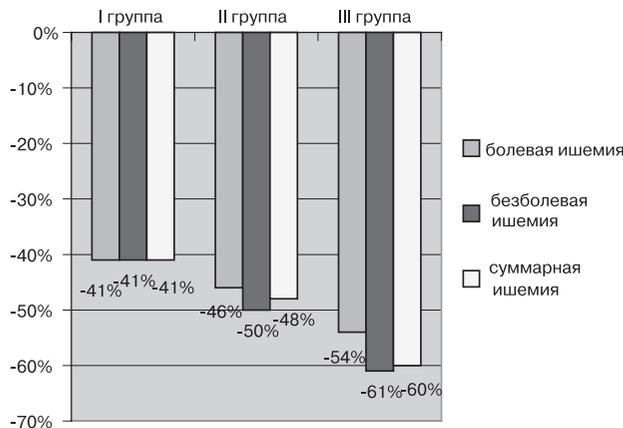
Возраст \ Пол	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	всего
Мужчины	8	19	16	3	46
Женщины	-	4	6	1	11
итого	8	23	22	4	57

из гемодинамических препаратов и миокардиальным цитопротектором. На этом этапе в исследование, согласно критериям включения, дополнительно было рандомизировано 9 пациентов. Четвертой группе, состоящей из 15 больных, была назначена комбинированная терапия изосорбида-5-мононитратом (40 мг в сутки при двукратном приеме) и триметазидином (в суточной дозе 60 мг при трехкратном приеме). Пятая группа исследуемых пациентов, состоящая из 14 больных, получала комбинированную терапию надололом (в дозе 40 мг в сутки) и триметазидином (по 20 мг 3 раза в день).

Длительность второго этапа исследования также составила 25-30 дней. Общая длительность наблюдения — около двух месяцев.

С целью оценки терапевтического эффекта используемых лекарственных препаратов на 1-й, 25-30-й и 55-60-й дни исследования, всем пациентам проводилась оценка клинического состояния, учитывая частоту приступов стенокардии, количество принимаемого нитроглицерина, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений; выявление возможных побочных действий лекарственных средств. Для объективной оценки влияния исследуемых медикаментозных средств на частоту и длительность эпизодов болевой и безболевого ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Толерантность к физической нагрузке, время появления и длительность безболевого ишемии определялись по результатам теста с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест).

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием холтеровских мониторов и компьютерной программы, разработанной фирмой Shiller (Germany). Критериями ишемии миокарда считали преходящее горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более от исходного уровня, а также его подъем на 1,5 мм в точке J + 80 мсек продолжительностью не менее 60 секунд. В случае исходного подъема сегмента ST отсчет производили от изолинии. При этом оценивали: количество и длительность болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда; максимальную амплитуду смещений сегмента ST; ЧСС при смещении сегмента ST; суммарную ишемию миокарда.



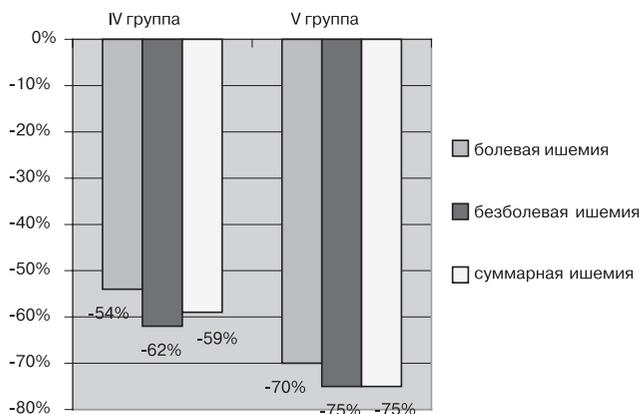
**Диаграмма 1.** Показатели уменьшения продолжительности болевой и безболевой ишемии и суммарной ишемии миокарда в процентном соотношении (% уменьшения) в трех первых группах.

Тест с дозированной физической нагрузкой проводился на движущейся дорожке, согласно модифицированному протоколу Брюсса, с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Пробы проводились на оборудовании Cardio Control Workstation (Holland). При этом оценивались: общая продолжительность нагрузки; достигнутая частота сердечных сокращений; амплитуда максимального смещения сегмента ST; время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST; двойное произведение; уровень нагрузки, MET; время восстановления сегмента ST.

В работе использовали ЭхоКГ для определения сократительной способности миокарда и выявления зон гипо- и дискинезии миокарда левого желудочка.

### Результаты и обсуждение

Применение монотерапии триметазидином, изосорбида-5-мононитратом и надололом у больных стабильной стенокардией напряжения с эпизодами



**Диаграмма 2.** Показатели уменьшения продолжительности болевой и безболевой ишемии и суммарной ишемии миокарда в процентном соотношении (% уменьшения) в IV и V группах.

безболевой ишемии миокарда позволило получить выраженный терапевтический эффект. Так клиническая эффективность миокардиального цитопротектора триметазидина в группе больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (I группа) составила 69 %, эффективность изосорбида-5-мононитрата (II группа) была 76 %, а клиническая эффективность надолола (III группа) – 86 %.

Эффективность комбинированной терапии триметазидином и изосорбида-5-мононитратом у больных стенокардией напряжения (IV группа) составила 86 %, а в V группе больных клиническая эффективность комбинированной терапии триметазидином и надололом составила 93 %.

Во всех трех группах после лечения снизилась частота приступов стенокардии и количество принимаемого нитроглицерина.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, на фоне монотерапии триметазидином (I группа), изосорбида-5-мононитратом (II группа) и надололом (III группа) произошло достоверное уменьшение продолжительности безболевой ишемии миокарда, соответственно, на 41% ( $p < 0,01$ ), 50% ( $p < 0,01$ ) и 61% ( $p < 0,001$ ). Показатели продолжительности болевой ишемии миокарда уменьшились, соответственно, на 41% ( $p < 0,01$ ), 46% ( $p < 0,01$ ) и 54% ( $p < 0,01$ ). Оценка интегрального показателя общей антиишемической активности препаратов – суммарной ишемии миокарда – показала, что на фоне монотерапии триметазидином он уменьшился на 41% ( $p < 0,01$ ), на фоне монотерапии изосорбида-5-мононитратом – на 48% ( $p < 0,01$ ), а на фоне приема надолола – на 60% ( $p < 0,001$ ). При сравнении показателей холтеровского мониторирования после лечения обращает на себя внимание то, что в группе больных, получающих монотерапию надололом (III группа), были выявлены достоверно более лучшие результаты воздействия на болевую ( $p < 0,05$  по сравнению с I и II группами), безболевую ( $p < 0,01$  по сравнению с I группой,  $p < 0,05$  по сравнению со II группой) и суммарную ишемию миокарда ( $p < 0,01$  по сравнению с I и II группами). Достоверных различий между результатами лечения в I и II группах, по данным суточного мониторирования ЭКГ, выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (диаграмма 1).

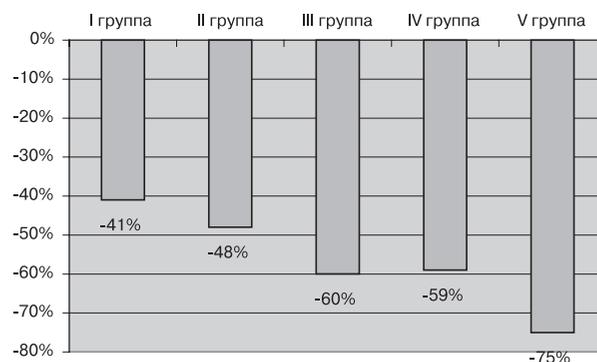
У больных стабильной стенокардией напряжения на фоне комбинированной терапии триметазидином и изосорбида-5-мононитратом (IV группа) и триметазидином и надололом (V группа) показатели продолжительности безболевой ишемии миокарда уменьшились, соответственно, на 62% ( $p < 0,001$ ) и 75% ( $p < 0,001$ ). Продолжительность болевой ишемии, соответственно, уменьшилась на 54% ( $p < 0,01$ ) и 70% ( $p < 0,001$ ), а показатели суммарной ишемии

миокарда — на 59% ( $p < 0,001$ ) и 75% ( $p < 0,001$ ) (диаграмма 2).

Анализ данных суточного мониторирования ЭКГ в группах, получавших комбинированную терапию показал, что включение триметазида в комбинацию с гемодинамическим препаратом оказывает хороший аддитивный эффект, проявляющийся в более выраженном уменьшении суммарной ишемии миокарда. У больных стабильной стенокардией напряжения на фоне комбинированной терапии триметазином и изосорбида-5-моонитратом (IV группа) выявлено достоверно более выраженное уменьшение суммарной ишемии миокарда ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группами больных, получавших монотерапию триметазином (I группа) и изосорбида-5-моонитратом (II группа). При сравнении показателей суточного мониторирования ЭКГ группы больных, принимавших комбинированную терапию триметазином и надололом (V группа) с показателями двух групп, получавших монотерапию триметазином (I группа) и надололом (III группа) получены данные о достоверно более выраженном уменьшении суммарной ишемии миокарда в V группе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно). По результатам холтеровского мониторирования в V группе (триметазидин и надолол) отмечено более значительное уменьшение суммарной ишемии миокарда по сравнению с IV группой (триметазидин и изосорбида-5-моонитрат) ( $p < 0,05$ ) (диаграмма 3).

Оценивая глобальную сократимость миокарда левого желудочка на фоне лечения триметазином, изосорбида-5-моонитратом и надололом при монотерапии и при комбинированном приеме, мы получили данные, свидетельствующие об отсутствии достоверного увеличения или ухудшения фракции выброса.

Анализируя показатели проб с дозированной физической нагрузкой, проведенных до и на фоне монотерапии триметазином (I группа), изосорбида-5-моонитратом (II группа) и надололом (III группа), мы выявили достоверное увеличение продолжительности нагрузки на фоне лечения, соответственно, на 20% ( $p < 0,05$ ), 29% ( $p < 0,01$ ) и 41% ( $p < 0,001$ ), а также увеличение пороговой мощности нагрузки, соответственно, на 22% ( $p < 0,01$ ), 34% ( $p < 0,01$ ) и 37% ( $p < 0,01$ ). Достигнутое число сердечных сокращений и двойное произведение в III группе достоверно не изменились ( $p > 0,05$ ), в отличие от этих показателей в двух других группах, где было выявлено увеличение ЧСС и двойного произведения, соответственно, на 14% ( $p < 0,01$ ) и 21% ( $p < 0,05$ ) в первой группе и на 21% ( $p < 0,001$ ) и 35% ( $p < 0,05$ ) — во второй группе. При сравнении показателей нагрузочных тестов первых трех групп нами выявлен более значительный прирост продолжи-

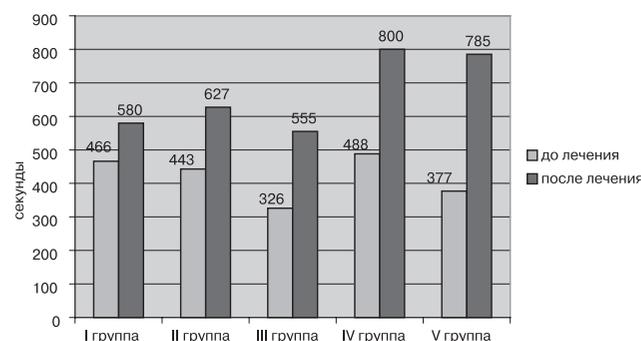


**Диаграмма 3.** Показатели уменьшения суммарной ишемии миокарда в процентном соотношении (% уменьшения).

**Примечание:**  $p_{I-III} < 0,01$ ;  $p_{II-III} < 0,01$ ;  $p_{I-II} > 0,05$ ;  $p_{I-IV} < 0,05$ ;  $p_{II-IV} < 0,05$ ;  $p_{I-V} < 0,01$ ;  $p_{III-V} < 0,05$ ;  $p_{IV-V} < 0,05$ .

тельности нагрузки у больных стабильной стенокардией на фоне лечения надололом (III группа) и изосорбида-5-моонитратом (II группа) по сравнению с увеличением этого показателя в I группе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно). Достоверных различий по этому показателю между II и III группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При оценке показателей проб с дозированной физической нагрузкой, проведенных до и на фоне комбинированной терапии триметазином и изосорбида-5-моонитратом (IV группа) и триметазином и надололом (V группа), было выявлено достоверное увеличение продолжительности нагрузки на фоне лечения, соответственно, на 39% ( $p < 0,001$ ) и 52% ( $p < 0,001$ ), а также увеличение пороговой мощности нагрузки, соответственно, на 32% ( $p < 0,05$ ), 47% ( $p < 0,001$ ). Достигнутое число сердечных сокращений и двойное произведение в V группе достоверно не изменились ( $p > 0,05$ ), в отличие от этих показателей в IV группе, где было выявлено увеличение ЧСС и двойного произведения, соответственно, на 14% ( $p < 0,001$ ) и 21% ( $p < 0,05$ ). Показатель времени восстановления



**Диаграмма 4.** Показатели изменения продолжительности нагрузки до и после лечения.

**Примечание:**  $p_{I-III} < 0,01$ ;  $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-III} > 0,05$ ;  $p_{I-IV} < 0,001$ ;  $p_{II-IV} < 0,05$ ;  $p_{I-V} < 0,001$ ;  $p_{III-V} < 0,05$ ;  $p_{IV-V} < 0,05$ .

сегмента ST после прекращения нагрузки достоверно уменьшился в двух группах соответственно на 44% ( $p < 0,001$ ) и 58% ( $p < 0,001$ ).

Анализируя показатели нагрузочных тестов IV и V групп, нами выявлено достоверно большее увеличение продолжительности нагрузки у больных стабильной стенокардией на фоне комбинированной терапии триметазидином и надололом (V группа) по сравнению с увеличением этого показателя в группе больных, получающих комбинированную терапию триметазидином и изосорбида-5-моонитратом (IV группа) ( $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей нагрузочных тестов всех пяти групп, было отмечено, что увеличение продолжительности нагрузки у больных IV группы было более выраженным по сравнению с увеличением этого показателя в I и II группах больных ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно), подобная тенденция отмеча-

лась при сравнении увеличения продолжительности нагрузки у пациентов V группы с увеличением этого показателя в I и III группах больных ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно) (диаграмма 4).

#### Заключение

Миокардиальный цитопротектор триметазидин обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью при монотерапии в сравнении с классическими антиангинальными препаратами – изосорбида-5-моонитратом и надололом. При назначении триметазидина в сочетании с гемодинамически активными препаратами отмечается дополнительный антиишемический эффект, который обусловлен, по-видимому, различием их механизмов действия. Также отмечается хорошая переносимость комбинированной терапии и отсутствие нежелательных изменений гемодинамики.

#### Литература

1. Джексон Г. Цитопротективные лекарственные препараты, используемые для лечения больных стабильной стенокардией. Пер. с англ. // Сердце и метаболизм. – 2000. – №4. – с. 7-8.
2. Казачкина С. С., Лупанов В. П., Васильева Н. Н. Применение препарата изосорбида-5-моонитрата Эфокс лонг у больных стабильной стенокардией напряжения и безболевого ишемией миокарда // Атмосфера. Кардиология. – 2002. – №4. – с. 7-10.
3. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения // Кардиоваск. тер. проф. – 2002. – №1. – с. 76-83.
4. Метелица В.И., Водопьянова Р.С., Кокурина Е.В. Оценка эффективности курсового применения различных форм нитратов пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией с помощью повторных суточных мониторингов ЭКГ // Тер. арх. – 1990;9:36 – 40.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. – 2000. – №9. – с. 106-119.
6. Чирчиа С.Л. Метаболизм миокарда при стенокардии. Пер. с англ. // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. – 1999. – Выпуск 60. – Том 21. – №2. – с. 45-49.
7. Arnim T., Erath A. Nitrates and calcium antagonists for silent myocardial ischemia // Am. J. Cardiol. – 1988. – Vol. 61. – P. 15E-18E.
8. Dalla-Volta S. et al. Comparison of trimetazidin with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study // Cardiovasc. Drugs Ther. 1990; 4: 853-860.
9. Detry J.M. et al. Trimetazidin: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. TEMS study // Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 37: 279-288.
10. IMAGE: Savonitto S. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris // J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 27: 311-316.
11. Levy S. Combination therapy of trimetazidin with diltiazem in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 1982; 76: 12B-16B.
12. Management of stable angina pectoris. Recommendation of the Task Force of European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 1997; 18:394-413.
13. Michaelides A.P. et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidin-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina // Clin. Drug Invest. 1997; 13: 8-14.
14. Oakley C. Silent ischemia and variant angina // Quat. J. Med. – 1988. – Vol.66. – № 251. – P. 68-73.
15. TIBET: Fox K.M. et al. Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischemic burden in 608 patients with stable angina // Eur. Heart J. – 1996; 17:96-103.

#### Abstract

*In 57 patients with stable effort angina, functional class II-III, and episodes of silent myocardial ischemia, antianginal and antiischemic efficacy of trimetazidine, isosorbide-5-mononitrate, and nadolol (monotherapy and combined therapy) was compared. According to the results obtained, trimetazidine had sufficiently high efficacy and safety. Nevertheless, antiischemic efficacy of nadolol was higher than that for isosorbide-5-mononitrate and trimetazidine. Combination of trimetazidine and hemodynamically active preparations did enhance antiischemic action, without adverse circulatory effects. This additive effect was maximal for trimetazidine and nadolol combination.*

**Keywords:** effort angina, pain-accompanied and silent myocardial ischemia, drug therapy, antianginal and antiischemic efficacy.

Поступила 14/04-2004

## ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЛИЗИНОПРИЛ: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИИ С УЧЕТОМ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Марцевич С. Ю.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, отдел профилактической фармакологии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — одна из наиболее часто используемых групп препаратов в кардиологии. Эти препараты четко продемонстрировали способность улучшать прогноз жизни больных при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Это, в первую очередь, было показано у больных хронической сердечной недостаточностью, а вскоре — у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, осложнившийся нарушением функции левого желудочка.

ИАПФ являются также одной из основных групп гипотензивных препаратов, однако по влиянию на прогноз артериальной гипертензии (АГ) они (по имеющимся на сегодняшний день данным), в целом, не превосходят другие классы гипотензивных препаратов. Преимущество ИАПФ перед другими группами гипотензивных препаратов при АГ доказано лишь для особых категорий больных, в первую очередь — при наличии сопутствующих нарушений функции почек.

В последнее время появились данные о возможности благоприятного влияния ИАПФ на прогноз жизни больных неосложненной ИБС (исследования HOPE, EUROPA), в связи с чем обсуждается вопрос о включении этой группы препаратов в обязательный список лекарств, назначаемых при этом заболевании (наряду с аспирином, бета-адреноблокаторами и статинами).

Группа ИАПФ достаточно многочисленна. Эти препараты отличаются между собой по:

- химической структуре (наличию или отсутствию сульфгидрильной группы, некоторыми другими особенностями строения молекулы);
- особенностям метаболизма (метаболизируется или не метаболизируется препарат при первом прохождении через печень);
- особенностям выведения препарата из организма (только почками или и почками, и печенью);
- тканевой специфичности;
- продолжительности действия.

Наличие большого количества ИАПФ ставит перед клиницистами сложную задачу выбора конкретного препарата конкретному больному. Возникает вопрос, насколько названные выше отличия между различными ИАПФ влияют на их клиническую эффективность, и должны ли эти отличия определять выбор конкретного препарата практическим врачом.

Ответ на этот вопрос, в целом, отрицательный, в первую очередь потому, что на сегодняшний день нет никаких оснований считать, что именно эти особенности определяют клиническую эффективность того или иного препарата из группы ИАПФ.

Поскольку, как отмечалось выше, главным в действии ИАПФ является их способность улучшать прогноз заболеваний, принципиально важно, в одинаковой ли степени эта способность присуща всем препаратам этой группы. Обращает внимание, что доказательная база в отношении влияния того или иного ИАПФ на исходы заболевания сильно различается для разных препаратов. В связи с этим, возникает вопрос о том, насколько эффекты, доказанные для одного препарата, могут быть отнесены к другому препарату из этой же группы (этот вопрос возникает при рассмотрении и других групп препаратов, а не только ИАПФ), иными словами, насколько универсальным является понятие «класс-эффект».

С. Furberg в ряде публикаций, посвященных этому вопросу [1, 2], приходит к однозначному заключению, что ни в коем случае эффект на выживаемость больных, полученный с использованием одного препарата, нельзя переносить на другой препарат этого же класса (он доказывает это на разных группах препаратов, в частности, — на статинах). Применительно к ИАПФ, эту мысль можно проиллюстрировать, например, тем фактом, что не все ИАПФ доказали свою эффективность при лечении больных неосложненной ИБС: если рамиприл и периндоприл достоверно улучшали прогноз этого заболевания (исследования HOPE и EUROPA), то квинаприл такого действия не оказывал (исследование QUIET). По мнению С. Furberg, лишь несколько ИАПФ на сегодняшний день могут считаться препаратами с доказанным действием, и именно им следует отдавать предпочтение в реальной клинической практике (по крайней мере, при тех заболеваниях, при которых была доказана эффективность конкретных препаратов из этой группы).

Рассмотрим для примера имеющуюся на сегодняшний день доказательную базу в отношении одного из ИАПФ — лизиноприла. Лизиноприл не является новым препаратом, он известен с 1980 г. и начал использоваться практически одновременно с эналаприлом — наиболее часто используемым препаратом этой группы.

Лизиноприл, в отличие от многих ИАПФ, не является пролекарством. Выделяется в неизменном виде почками. Период полувыведения составляет около 12 ч, при нарушении функции почек он существенно увеличивается. Имеет невысокую тканевую специфичность, значительно уступая в этом отношении таким препаратам, как квинаприл, беназеприл, рамиприл, периндоприл. Несмотря на ничем не выделяющиеся фармакологические свойства, лизиноприл является одним из наиболее популярных ИАПФ, в первую очередь, благодаря тому, что он достаточно активно использовался в крупных контролируемых исследованиях.

Лизиноприл стал одним из первых ИАПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни больных с острым инфарктом миокарда. В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) на более чем 18000 больных было показано, что назначение лизиноприла, начиная с первых суток острого инфаркта миокарда и продолжавшееся в течение 6 недель (начальная доза 5 мг в день, затем 10 мг в день), способствовало статистически достоверному снижению общей смертности, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой, получавшей трансдермальный нитроглицерин (коэффициент риска = 0,88, 95% доверительный интервал – 0,79-0,99), а также существенному улучшению функции левого желудочка. Положительное влияние лизиноприла на исход болезни было выявлено также в подгруппе пожилых больных [3].

Весьма важным, с точки зрения использования данных доказательной медицины в реальной клинической практике, является исследование ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [4]. В это двойное слепое рандомизированное исследование были включены 3164 больных сердечной недостаточностью 2-4-го класса, которые могли переносить кратковременную терапию лизиноприлом в дозе 12,5-15 мг в день. Всех этих больных случайным образом распределяли в 2 группы: получавшие лизиноприл в низких дозах (2,5 – 5 мг в сутки) и получавшие лизиноприл в высоких дозах (32,5 – 35 мг в сутки). Именно эти дозы, по предварительным данным, соответствовали дозам других ИАПФ, способствовавшим существенному снижению смертности при сердечной недостаточности). Длительность наблюдения составила 39 – 58 месяцев.

Фактически в исследовании ATLAS сравнивали терапию ИАПФ, рекомендуемую по результатам контролируемых исследований, с терапией этими же препаратами, которую, чаще всего, реально назначают больным (хорошо известно, что ИАПФ в повседневной клинической практике больным с сердечной недостаточностью обычно назначают в минимальных дозах [5]).

Несмотря на то, что достоверных различий в общей смертности между группами в исследовании ATLAS зафиксировано не было (различие в смертности составило 8% в пользу больных, лечившихся высокими дозами,  $p=0,128$ ), лечение высокими дозами достоверно больше снижало риск смерти и госпитализации по любой причине (на 12%, по сравнению с использованием низких доз,  $p=0,002$ ), а также риск смерти и госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний (на 9%,  $p=0,027$ ). Интересно, что клиническое улучшение (динамика класса сердечной недостаточности) было выражено примерно одинаково в группах, лечившихся низкими и высокими дозами лизиноприла. Этот факт свидетельствует о том, что целевых доз ИАПФ при лечении сердечной недостаточности следует стремиться достигать даже в тех случаях, когда лечение более низкими дозами дает симптоматическое улучшение.

Важно, что терапия высокими дозами лизиноприла не сопровождалась достоверным увеличением частоты побочных эффектов (по сравнению с низкими дозами препарата). Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то, что применение высоких доз лизиноприла стоило дороже, в конечном счете оно сэкономило средства, затраченные на лечение, поскольку на 1000 больных, пролеченных в течение 3 лет, оно позволяло предотвратить 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности.

Наконец, лизиноприл, в качестве ИАПФ, использовался в исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), самом крупном контролируемом трайле, проводившемся у больных с АГ (в него было включено более 42000 больных). В этом исследовании, как известно, сравнивали влияние испытания АГ четырех различных групп препаратов: диуретиков (хлорталидона), ИАПФ (лизиноприла), антагонистов кальция (амлодипина) и альфа-адреноблокаторов (доксазозина). Лизиноприл в исследовании ALLHAT назначали в дозах 10-40 мг в сутки. Длительность наблюдения составляла 5 лет; лишь у больных, получавших доксазозин, оно было прервано досрочно в связи с более частым развитием сердечной недостаточности при лечении этим препаратом.

Не касаясь интенсивной дискуссии, развернувшейся по поводу трактовки результатов этого исследования и их клинической значимости, напомним лишь, что в нем не было зарегистрировано никаких различий между использованными в нем препаратами – диуретиком, ИАПФ и антагонистом кальция – во влиянии на первичную конечную точку – фатальную ИБС и нефатальный инфаркт миокарда [6]. В результате был сделан вывод о том, что артериальное давление (АД) с помощью использованных препара-

тов можно контролировать у 2/3 больных и что для достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст.), как правило, необходимо использовать комбинацию препаратов.

В заключение необходимо напомнить еще об одной проблеме, возникающей при назначении лечения в каждом отдельном случае: выбору препарата с конкретным названием. В этой связи, необходимо сказать о проблеме выбора между оригинальным лекарством и препаратом-дженериком. Под первым понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками.

Следует подчеркнуть, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют только оригинальные лекарственные препараты. Поэтому крайне важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и, соответственно, насколько данные об эффективности и безопасности лекарства, полученные в отношении оригинальных препаратов, могут быть перенесены на дженерики.

В идеале дженерик должен иметь «доказанную терапевтическую взаимозаменяемость» с оригинальным препаратом, однако далеко не всегда данные о такой взаимозаменяемости существуют. К сожалению, есть примеры, доказывающие (в том числе, и для ИАПФ), что в действии оригинального препарата и препарата-дженерика могут наблюдаться весьма су-

щественные отличия. Так, С.В.Недогода и соавт., сравнивая гипотензивный эффект различных дженериков эналаприла с помощью суточного мониторинга АД, показали, что эффективные дозы некоторых из них могут быть выше эффективных доз оригинального препарата почти в 3 раза [7].

Применительно к лизиноприлу сказать, какой препарат является оригинальным, а какой дженериком, на первый взгляд, трудно. Необходимо напомнить, что лизиноприл был разработан и выпущен под названием принивил компанией MSD. Впоследствии лицензия на производство этого препарата была продана компании Zeneca, которая выпускала этот препарат под названием зестрил (именно под этим названием он использовался в исследованиях GISSI-3, ATLAS, ALLHAT). В России зестрил на сегодняшний день не зарегистрирован, однако имеется препарат ирумед, который выпускается компанией BELUPO по лицензии компании MSD из ее сырья и по ее оригинальной технологии. Поэтому в настоящее время в России оригинальным препаратом лизиноприла является лишь ирумед.

Таким образом, ИАПФ лизиноприл является хорошо изученным препаратом, который использовался в ряде крупных контролируемых исследований и доказал способность влиять на исходы заболеваний. Безусловно, назначать этот препарат следует стремиться именно так, как это делалось в названных выше исследованиях, и именно тогда врач вправе рассчитывать на получение таких же результатов в отношении улучшения прогноза болезни.

### Литература

1. Furberg C.D. Are drugs within a class interchangeable? //Lancet 1999;354:1202-1204.
2. Furberg C.D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable?// J.Amer.Coll.Cardiol. 2001;37:1456-1460.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction// Lancet 1994;343:1115-1122.
4. Massie B.M., Armstrong P.W., Cleland J.G.F. et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure// Arch. Intern. Med. 2001;161:165-171.
5. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril. A review of its use in congestive heart failure// Drugs 2000;59:1149-1167.
6. Houston M., Asher J.R., Naftilan A.J. Hypertension Institute ALLHAT clinical review: ALLHAT not all that it's cracked up to be: review of the facts and the science// J. Amer. Nutraceutic. Association 2003;6:1-4.
7. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия 2000;1:52-55.

Поступила 14/05-2004

## ВЛИЯНИЕ ИАПФ ЛИЗИНОПРИЛА НА НАРУШЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ОТВЕТ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И БЕЗ НЕЕ

Куимов А.Д., Беляева О.Н., Волкова И. И., Новикова О.Н., Мусина Г.Р., Кукушкина О.Г.

Новосибирская государственная медицинская академия; городская клиническая больница №25, городской областной клинический диагностический центр, Новосибирск

### Резюме

Больным с артериальной гипертензией (20 чел.) проводилась монотерапия иАПФ – лизиноприлом (даприл) – в течение 11,6 недель. Средний возраст больных –  $56 \pm 9,67$  лет. Первую группу составили 8 больных с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), вторую – 12 больных без ХСН. Средняя доза даприла в I группе составила 19,38 мг/сут., во II группе – 9,85 мг/сут.; четырем больным I группы и одному больному II группы в связи с неэффективностью монотерапии был добавлен гипотиазид в дозировке 12,5 мг. Больным проводили комплексное обследование, включавшее суточный мониторинг АД (СМАД), оценку нарушений диастолической функции левого желудочка с использованием доплер-эхокардиографии, изучение эндотелиального ответа по методу D. Seletayer (1992) и оценку качества жизни по известным зарубежным опросникам. У больных с АГ без признаков ХСН при монотерапии даприлом были достигнуты лучшие показатели в снижении цифр САД, ДАД, степени «нагрузки давлением» по сравнению с группой с ХСН. Было выявлено достоверное улучшение диастолической функции в обеих группах. Эндотелиальный ответ достоверно улучшился только у больных без признаков ХСН. Качество жизни больных, согласно анализу опросников, в обеих группах достоверно улучшилось.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, монотерапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В последние десятилетия широко обсуждаются возможности терапии диастолических нарушений с помощью иАПФ.

Есть данные, что при терапии иАПФ диастолическая функция улучшается, что связывают со снижением АД и уменьшением ОПСС. По мнению А.Г. Обрезан и соавт., корригирующее влияние иАПФ на диастолическую функцию сердца основывается на их свойствах вызывать демоделирование сердца, включающее как снижение степени гипертрофии ЛЖ, так и уменьшение его полости [5]. Важно отметить, что, несмотря на очевидные преимущества перед другими средствами терапии, ингибиторы АПФ занимают лишь 4-е место по частоте применения при диастолической дисфункции, уступая диуретикам, антагонистам  $Ca^{2+}$  и дигоксину.

Так как ренин-ангиотензин-альдостероновой системе отводится главенствующая роль в формировании ремоделирования сердца и сосудов при АГ, считается, что именно ингибиторы АПФ должны наиболее эффективно корригировать эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Многие авторы в своих исследованиях выявили положительный эффект ИАПФ на ЭД: по данным D. Rizzoni et al., в эксперименте эналаприл и кандесартан одинаково эффективно улучшали ЭД при изучении функции эндотелия с помощью введения в кровяное русло ацетилхолина [3]. Мордовиным В. Ф. и соавт. выявлено, что эналаприл достоверно улучшает ЭЗВД [4]. Рандомизированное плацебо-

контролируемое исследование TREND впервые должно было представить реальные доказательства реверсии ЭД с помощью иАПФ у больных АГ. Однако в этом исследовании была доказана эффективность только квинаприла, но не других иАПФ – таких, как эналаприл, цилазаприл, каптоприл [2, 5]. Таким образом, эффективность иАПФ как класса препаратов, корригирующего ЭД, доказана еще не полностью.

Цель данной работы состояла в оценке влияния терапии ингибитором АПФ лизиноприлом (даприлом) на уровень артериального давления, по данным СМАД, диагностическую и прогностическую значимость нарушений диастолической функции левого желудочка (НДФ ЛЖ) и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с артериальной гипертензией при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и без нее, а также влияние терапии на клинические суррогатные точки.

### Материал и методы

В исследование были включены больные, страдающие артериальной гипертензией – 20 человек. Средний возраст –  $56 \pm 9,67$  лет. Давность возникновения АГ – от 5 до 25 лет.

Первую группу составили 8 больных с симптомами ХСН I-III ФК по NYHA; у 7 из этих больных АГ была осложнена наличием стенокардии напряжения I-III ФК. В одном случае имела место прогрессирующая стенокардия. У одного больного с ХСН была АГ

I ст., в двух случаях – АГ II ст., в пяти остальных – АГ III ст., риск 3.

Вторую группу составили 12 больных без признаков ХСН, в четырех случаях имела место АГ II ст., в остальных восьми – АГ I ст., риск 1 – 3.

До участия в данном исследовании больные I группы принимали следующие препараты:

диуретики (гипотиазид 12,5 мг) в комбинации с эналаприлом 10-15 мг – 4 чел; диуретики (гипотиазид 12,5 мг) – 2 больных; метопролол (50 мг) – 2 больных; вообще не лечились или лечились нерегулярно препаратами различных групп – 8 больных.

Терапия больных II группы была нерегулярной, проводилась «от случая к случаю», в том числе использовались препараты короткого действия (нифедипин), иАПФ (эналаприл),  $\beta$ -блокаторы.

Критериями включения в исследование были: АД > 140/90 мм. рт. ст.; стадии ХСН по NYHA – 0 - II; возраст – 40 – 75 лет; отмена медикаментозных препаратов за 3 суток (диуретиков – за 7 суток) до начала исследования; согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: острая коронарная патология, перенесенная менее чем за 6 месяцев до исследования; острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенное менее чем за 6 месяцев до исследования; кардиохирургические операции в течение последних 10 лет; пороки сердца (ревматизм, бактериальный эндокардит); тяжелые нарушения ритма и проводимости; острые и обострение хронических заболеваний; хроническая почечная недостаточность; эндокринные заболевания (кроме СД II типа в ст. компенсации); онкологические заболевания в течение последних 5 лет; ожирение с ИМТ более 40 кг/кв.м.; злоупотребление алкоголем.

Протокол работы предусматривал отмену гипотензивных препаратов за 3 дня (диуретиков – за 7 дней) до исследования и последующее обследование больного.

Методы обследования включали определение факторов риска, поражения органов-мишеней, признаков СН по данным физикального осмотра, анализ жалоб и анамнеза, данные ОАК, биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование, ЭКГ. Проводили также измерение артериального давления по методу Короткова, СМАД с использованием аппаратуры «АВРМ – 1997», Польша; тест 6-минутной ходьбы.

Оценку качества жизни осуществляли с применением Миннесотского опросника качества жизни «Жизнь с сердечной недостаточностью» и опросника «Индекс качества жизни».

Проводили ЭхоКГ на аппаратах «Алоса-1700» и «Contron Sigma-44» в М-, В-режимах с помощью импульсволнового и постоянноволнового доплера, в покое, с оценкой диастолической функции левого

желудочка (измерение VE, VA, VE/VA, IVRT, DT с учетом возрастных нормативов:  $1 > VE/VA > 0,75$ , DT=160-240 мс; IVRT=160-240 мс).

Исследование эндотелиального ответа выполняли по методу Selemayer [1].

Осуществляли УЗ исследование плечевой артерии (ПА) в В-режиме в состоянии покоя, после проведения пробы с реактивной гиперемией (исследование эндотелий-зависимого ответа) и после приема нитроглицерина (исследование эндотелий-независимого ответа).

В качестве монотерапии назначали препарат даприл со стартовой дозировкой 2,5 мг и дальнейшей поддерживающей дозой 5 – 20 мг в сутки в течение 30 дней.

В случае неэффективности монотерапии через 7 – 10 дней добавляли 2-й препарат – гипотиазид, 12,5-25 мг. Гипотиазид был добавлен 4 больным I группы и одному больному II группы.

Средняя доза даприла в I группе составила 19,38 мг; средняя доза во II группе составила 9,85 мг.

Из побочных эффектов у 3-х больных (один из группы с признаками ХСН, двое – из II группы) в первые недели лечения наблюдался умеренно выраженный сухой кашель, который проходил в процессе лечения и не требовал отмены препарата.

Через 2-3 месяца проводили повторное обследование больного.

Статистическая обработка проводилась с помощью ЭВМ (пакет прикладных программ SPSS Inc., версия 11,5). Показатели представлены в виде  $M \pm d$ , где d – величина стандартного отклонения. Для сравнения между двумя группами в зависимости от близости распределения параметров к нормальному использовался либо критерий Стьюдента, либо критерий Манна и Уитни. Для исследования связей между переменными проводился регрессионный анализ, расчет коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. За достоверные принимали различия при  $p < 0,05$ . При  $0,05 < p < 0,1$  предполагалось наличие тенденции к связи переменных.

### Результаты и обсуждение

Исходно между I и II группами были различия не только в наличии или отсутствии ХСН, что отразилось в достоверных различиях данных теста с 6-ти минутной ходьбой ( $p < 0,001$ ), но также и в ряде других параметров. В группе больных с ХСН при использовании непараметрического критерия Манна-Уитни степень АГ была достоверно выше ( $U = 14,5$ ;  $p = 0,006$ ) и уровень среднедневного САД при анализе показателей СМАД в первой группе был достоверно выше ( $163,37 \pm 22,4$  мм рт. ст. против  $147,7 \pm 10,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Размеры левого желудочка (конечный диастолический и конечный систолический), величины

Таблица 1

## Анализ данных СМАД у больных 1 группы

Показатель	До лечения	После лечения	Итог
САД срД, мм рт. ст.	163,37±20,7	147,5±27,94	Снижение на 9,71%
ДАД срД, мм рт. ст.	108,97±20,73	86,8±13,6	Снижение на 20,38%
САД срН, мм рт. ст.	129,53±16,63	128,9±23,45	Снижение на 0,44%
ДАД срН, мм рт. ст.	88,14±21,91	75,28±13,07	Снижение на 14,58%
СИ САД, %	20,72±5,3	12,57±4,1	Снижение на 39,3%
СИ ДАД, %	19,12±3,12	13,23±4,23	Снижение на 30,81%
ИВГ САД срД, %	80,28±45,86	44,56±38	Снижение на 44,5%
ИВГ ДАД срД, %	70,96±30,5	41,58±31,62	Снижение на 41,39%
ИВГ САД срН, %	65,96±30,6	38,9±36,62	Снижение на 41,03%
ИВГ ДАД срН, %	57,9±39,03	32,87±20,61	Снижение на 43,24%

массы миокарда (ММ), рассчитанной по формуле Devereux R. (1986 г.) и индексы массы миокарда (ИММ) достоверно не различались в группах ( $p>0,05$ ), однако толщина МЖП и ЗСЛЖ различались достоверно ( $p<0,01$ ) и были выше у больных группы с ХСН, имевших также и более высокую степень АГ. В отношении систолической функции, группы достоверно не различались ( $p>0,05$ ), хотя у одной больной с ХСН фракция выброса (ФВ) была снижена до 44%. У больных первой и второй групп достоверно различалось соотношение VE/VA ( $0,66\pm0,18$  и  $0,8\pm0,07$ ;  $p<0,05$ ), являясь более низким в группе с ХСН. Различия в продолжительности промежутков DT и IVRT были незначимыми ( $p>0,05$ ). Данные величины среднего давления на легочной артерии в I и II группах различались достоверно, будучи более высокими в группе с ХСН ( $p=0,02$ ). Данные величины микроальбуминурии (МА) различались достоверно ( $p<0,05$ ); МА была выявлена в 75% (6 больных) I группы и в 25% (3 больных) II группы.

Данные степени эндотелиальной дисфункции (эндотелий-зависимой вазодилатации после пробы с реактивной гиперемией) в группах различались недостоверно ( $4,1\pm6,4$  против  $8,7\pm4,6\%$ ,  $p=0,089$ ). Уровни ХС и ТГ в крови больных обеих групп были сопоставимыми.

Суммарный балл, подсчитанный по миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью», был достоверно выше у больных с ХСН ( $p<0,001$ ).

По данным неспецифического опросника «Индекс качества жизни» показатели восприятия и получения поддержки извне, а также сумма баллов достоверно различались у больных первой и второй групп ( $p<0,05$ ), а различий в показателях активности, самообслуживания и оценки перспективы выявлено не было ( $p>0,1$ ).

Средняя продолжительность терапии даприлом в обеих группах составила 11,6 недель.

Терапию начинали с малых доз (2,5–5 мг) с постепенным повышением в течение недели. В течение первых трех недель у больных обеих групп наблюда-

лись самые высокие цифры АД. Именно в этот период подбирались адекватная доза препарата, а также происходила определенная «адаптация» больного к лекарству.

Было получено снижение высоких цифр как САД, так и ДАД в обеих группах. Однако в группе с ХСН в 5 случаях не удалось достичь оптимальных цифр АД, что, вероятно, связано с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ИБС) и, возможно, с необходимостью сочетания терапии даприлом с препаратами других групп (диуретики,  $\beta$ -блокаторы). Тем не менее, мы добились снижения средних цифр САД и ДАД, преимущественно в дневные часы ( $p=0,09$ ), установления величины СИ на уровне допустимых значений и существенного (более чем на 40%), хотя и недостоверного ( $p=0,1$ ), уменьшения времени гипертензии как днем, так и ночью.

После лечения иАПФ даприлом в группе больных с ХСН было выявлено незначительное недостоверное увеличение дистанции при тесте с 6-ти минутной ходьбой ( $391,75\pm77,6$  до  $394,8\pm91,3$  м;  $p>0,05$ ), что свидетельствует о тенденции к незначительному улучшению в пределах одного ФК ХСН.

Как видно из табл. 2, в I группе было выявлено достоверное ( $p=0,47$ ) улучшение ДД (дневного давления), произошедшее вследствие достоверного увеличения пика раннего наполнения.

После проведенной терапии у больных I группы незначительно, но достоверно снизилось среднее давление на легочной артерии – на 22,5%, увеличилась фракция выброса ( $p<0,05$ ); у больной с исходно сниженной ФВ систолическая функция восстановилась с 44,5 до 53,7%. Достоверных изменений размеров ЛЖ, ЛП, толщины МЖП и ЗСЛЖ, а также показателей ММ и ИММ выявлено не было.

Результаты изменения МА и ЭД отражены в табл. 3. Выявлено достоверное улучшение показателей МА и недостоверное улучшение ЭЗВД ( $p=0,5$ ). Статистически значимых изменений уровня ХС и ТГ в крови после терапии даприлом в I группе, так же, как и во II группе, выявлено не было ( $p>0,05$ ).

При изучении изменений качества жизни, рассчи-

**Таблица 2**  
**Показатели ЭхоКГ у больных I группы**

Показатель	До лечения	После лечения	Результат
Ve/ Va	0,66 ± 0,18	0,88 ± 0,2	соотношение увеличилось на 32,26%; p<0,001
Ve	0,51 ± 0,14	0,61 ± 0,11	увеличилась на 20,6%; p<0,001
Va	0,76 ± 0,13	0,71 ± 0,09	уменьшилась на 5,5% (p>0,05)
ФВ, %	55,8 ± 12%	68,3 ± 9%	увеличилась на 12,5% (p<0,01)
Рла, мм рт. ст.	27,37 ± 12,4	21 ± 9,7	уменьшилась на 22,5% (p<0,01)

**Таблица 3**  
**Анализ данных исследования ЭД и микроальбуминурии в I группе больных**

Показатель	До лечения	После лечения	Результат
Микроальбуминурия	Присутствовала в 75%	Присутствовала в 37,5%	уменьшение МА – достоверное (p<0,05)
Эндотелий-зависимая вазодилатация	4,1 ± 6,4 %	7,3 ± 2,8 %	улучшение ЭЗВД – недостоверное (p>0,05)

танных по Миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью», мы получили общее улучшение КЖ на 20,3 % (табл. 4). Показатели, улучшившиеся наиболее заметно: эмоциональные (на 21,52%), социальные характеристики (на 17,56%) и, в меньшей степени, – показатели физических возможностей (на 8,5%). Можно предполагать, что улучшение КЖ в I группе – результат некоторого изменения эмоционального настроения и появление более спокойного отношения к жизни.

По результатам опросника «Индекс качества жизни» было выявлено достоверное улучшение общего показателя – с  $4,5 \pm 0,9$  до  $5,58 \pm 0,9$  баллов (p<0,01) за счет улучшения показателя активности (p<0,05).

Достоверной корреляции между степенью диастолической дисфункции и ЭЗВД в первой группе ни до лечения, ни после выявлено не было ( $r=0,088$ , p>0,05 и  $r=0,3$ ; p>0,05). Коэффициенты наклона линий регрессии b совпадали (b=0,02 в обоих случаях), что говорит об идентичности отношения изменений НДФ ЛЖ к изменениям ЭД как до, так и после лечения. Аналогичные результаты дал расчет уравнений рег-

рессии и корреляции между НДФ ЛЖ и ММ, ИММ и КЖ, до и после лечения.

В группе с ХСН до лечения была выявлена достоверная корреляция дневных и ночных индексов времени, полученных по результатам СМАД, со степенью НДФ ЛЖ ( $r=-0,972$ ; p<0,05). После лечения эта корреляционная связь сохранялась ( $r=-0,91$ ; p>0,05). Достоверных корреляционных связей НДФ ЛЖ с другими показателями СМАД до и после лечения в I группе выявлено не было.

Во II группе больных с АГ I-II степени (без ХСН) после терапии Даприлом мы получили улучшение всех показателей повышенного АД. Особенно мы хотим отметить хорошую коррекцию показателей среднего дневного и средненочного давления (как систолического, так и диастолического), и показателей «нагрузки давлением» – индекса времени гипертензии систолического и диастолического АД в дневные часы. Показатели ИВГ в ночные часы выявили улучшение без полной коррекции. Данные СИ, которые исходно были в пределах нормы, существенно не изменились (табл. 5).

Из данных ЭхоКГ измерений ЛЖ у больных II группы было выявлено достоверное уменьшение ММ (p<0,05) – с  $242,5 \pm 45,5$  до  $232,66 \pm 62,5$  мг. Изменения КДР, КСР и толщины стенок ЛЖ, измеренные по отдельности, были недостоверны (p>0,05).

По данным табл. 6 видно, что после терапии Даприлом во II группе было выявлено значительное достоверное улучшение, а в ряде случаев – полное восстановление НЛФ ЛЖ за счет изменения пиков раннего и позднего наполнения, а также укорочения параметра DT. Наряду с этим, выявлено достоверное снижение среднего давления в легочной артерии (p<0,05).

Анализируя данные изменения МА и ЭД в группе больных без ХСН, мы выявили достоверную коррекцию МА (в 100% случаев p<0,01), достоверное улучшение ЭЗ вазодилатации и даже ЭНЗ вазодилатации (p<0,05, табл. 7).

Анализ данных изменения КЖ у больных II группы по Миннесотскому опроснику и по опроснику «Индекс качества жизни» выявил достоверное незначительное улучшение суммарного показателя КЖ (с  $11,4 \pm 3,7$  до  $10,1 \pm 3,2$  баллов и с  $8,3 \pm 2,1$  до  $7,1 \pm 1,9$ , соответственно, p<0,05).

**Таблица 4**  
**Исследование качества жизни по данным Миннесотского опросника**

Показатель	До лечения	После лечения	Итог
Физические возможности	15,1 ± 2,8 баллов	13,8 ± 2,9 баллов	Улучшение p<0,05
Эмоциональные факторы	9,9 ± 4,8 баллов	7,75 ± 5,1 баллов	Улучшение p<0,05
Социально - бытовые факторы	6,5 ± 2,5 баллов	5,6 ± 2,8 баллов	Улучшение на p<0,01
Неспецифические факторы	1,5 ± 1,02 балл	1,25 ± 1,1 балл	Улучшилось p=0,05
Сумма	33,8 ± 6,8 баллов	27 ± 7,1 баллов	Улучшение на p<0,01

Таблица 5

## Анализ данных СМАД у больных II группы

Показатель	До лечения	После лечения	Итог
САД срД, мм рт. ст.	148±9,79	126,7±7,09	Снижение на 14,37%
ДАД срД, мм рт. ст.	90,8±8,72	80,28±7,02	Снижение на 11,61%
САД срН, мм рт. ст.	136±14,9	112,7±11,79	Снижение на 17,8%
ДАД срН, мм рт. ст.	76,99±10,06	69,3±7,01	Снижение на 10,1%
СИ САД, %	8,11±6,87	11,02±4,13	Возрос на 35,8%
СИ ДАД, %	15,23±4,77	13,78±5,9	Без динамики
ИВГ САД срД, %	59,27±28,3	17,46±11,05	Снижение на 70,5%
ИВГ ДАД срД, %	50,49±9,17	18,48±17,65	Снижение на 63,34%
ИВГ САД срН, %	55,6±38,02	34,76±23,8	Снижение на 37,5%
ИВГ ДАД срН, %	57,19±40,43	14,95±20,66	Снижение на 73,85%

Таблица 6

## Анализ данных ЭхоКГ во II группе

Показатель	До лечения	После лечения	Итог
ММ, г	242,5±45,5	232,66±62,5	Снизилась $p<0,05$
ФВ, %	68,6±5,4	69,8±9,8%	Существенно не изменилась ( $p<0,05$ )
VE/VA	0,8±0,07	1,1±0,2	Увеличилось на 36,5% ( $p<0,01$ ) Восстановилась полностью у 10 больных (83,3%)
VE, м/с	0,56±0,11	0,64±0,11	Увеличилась на 12,3% ( $p<0,01$ )
VA, м/с	0,64±0,11	0,58±0,08	Уменьшилась на 16,59% ( $p<0,01$ )
DT, мс	0,28±0,02	0,25±0,02	Уменьшилось ( $p<0,05$ )
Рср на ЛА	17,4±5,3	15,1±0,4	Снизилось ( $p<0,05$ )

До лечения во II группе имела место достоверная корреляция между степенью НДФ ЛЖ и ЭД ( $r=0,642$ ;  $p<0,05$ ), однако после лечения она не прослеживалась ( $r=0,227$ ;  $p>0,05$ ). Коэффициенты наклона  $b$  регрессионных кривых отношения НДФ ЛЖ и ЭД до и после лечения достоверно не различались ( $b=0,02$ ;  $p<0,01$ ), что говорит об идентичности отношения изменений НДФ ЛЖ к изменениям ЭД как до, так и после лечения у больных II группы.

## Литература

1. Celestano M., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. // Lancet. 1992. - Vol 340. P. 1111 - 1115.
2. Parmely W.W. Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection//Am. J. Med. 1998. - Vol. 105:1A, P.21S - 31S.
3. Rizzoni D., Porteri E., Bettoni G et al. Effects of candesartan, cilxetil and enalapril on structural alterations and endothelial func-

Таблица 7  
Анализ динамики изменения эндотелий-зависимого ответа и микроальбуминурии у больных АГ без ХСН

Показатель	До лечения	После лечения	Итог
ЭЗ дилатация, %	8,4±4,7%	11,4±4,8%	Улучшение: коррекция – у 3-х пациентов (25%) ( $t=9,9$ ; $p<0,01$ )
ЭНЗ дилатация, %	18,8± 5,39%	19,8±4,1%	Улучшение: ( $p<0,05$ )
м/альбуминурия	у 3-х больных	нет	Коррекция – в 100 %

И до, и после лечения во II группе была выявлена недостоверная корреляция между тяжестью НДФ ЛЖ и КЖ ( $r=0,42$ ;  $0,5<p<0,1$  и  $r=0,4$ ;  $0,5<p<0,1$ ), что можно трактовать как тенденцию к худшим показателям КЖ при более низком соотношении VE/VA. Достоверной корреляции между выраженностью НДФ ЛЖ и показателями СМАД во II группе выявлено не было ни до, ни после лечения.

## Выводы

1. У больных с АГ без признаков ХСН при монотерапии Даприлом были достигнуты лучшие показатели в снижении цифр САД, ДАД, степени «нагрузки давлением» по сравнению с группой с ХСН.

2. При монотерапии Даприлом нам удалось добиться как субъективного улучшения состояния больных АГ с признаками ХСН и без них, улучшения качества жизни и улучшения физических возможностей (данные теста с 6-минутной ходьбой), так и улучшения показателей диастолической и систолической функций ЛЖ, улучшения функции эндотелия и уменьшения микроальбуминурии.

3. Коррекция диастолической функции и эндотелиального ответа была более полной в группе больных с АГ без признаков ХСН.

4. Побочные эффекты препарата были незначительными и не требовали отмены лечения.

tion in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1998. - Vol. 31:1, 2, N. 335 - 341.

4. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов А.А. и др. Динамика показателей эндотелий-зависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией. // Кардиология. - 2001. - №6. - С. 31 - 34.
5. Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность. СПб, 2002, с. 65-67

**Abstract**

*In 20 patients with arterial hypertension (AH), ACE inhibitor lisinopril (dapril) was administered as monotherapy for 11,6 weeks. Mean age of the participants was  $56 \pm 9,67$  years. Group 1 included 8 patients with chronic heart failure (CHF) symptoms, Group 2 – 12 patients without CHF. In Group 1, mean dapril dose was 19,38 mg/d, in Group 2 – 9,85 mg/d. For 4 patients from Group 1 and 1 patient from Group 2, due to monotherapy inefficacy, hydrochlorothiazide (12,5 mg/d) was added. The complex clinical examination included 24-hour blood pressure monitoring (24-hour BPM), left ventricular diastolic function assessment with Doppler echocardiography, endothelial response measurement by D. Celermayer method (1992), and quality-of-life evaluation by international scales. Among patients with AH and no CHF, dilapril monotherapy more effectively decreased systolic and diastolic BP levels, pressure load, in comparison to CHF group. A significant diastolic function improvement was observed in both groups. Endothelial response improved only in non-CHF patients. Quality-of-life improved substantially in both groups.*

**Keywords:** arterial hypertension, chronic heart failure, left ventricular dysfunction, monotherapy, ACE inhibitors.

Поступила 10/04-2004

**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](mailto:medi@medi.ru)

## ОРГАНИЗАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА ОСТРОГО  
ИНФАРКТА МИОКАРДА В ТОМСКЕ  
(ПЯТНАДЦАТИЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Округин С.А., Зяблов Ю.И., Орлова С.Д.

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, отделение амбулаторной и профилактической кардиологии

## Резюме

*Представлены результаты динамического наблюдения за продолжительностью догоспитального этапа (ДЭ) ОИМ в г. Томске за период с 1984 по 1998 гг. Общая длительность ДЭ существенно не изменилась, составив, в среднем, в расчете на одного больного, 9,5 часов. Самые значительные временные затраты (более 50 % всех временных потерь) связаны с первым его периодом и объясняются несвоевременным обращением больных ОИМ за помощью. Минимальные временные потери выявлены во втором его периоде, который характеризует организацию специализированной кардиологической помощи данному контингенту больных. Отмечено сокращение продолжительности третьего периода ДЭ, что объясняется улучшением диагностики ОИМ в лечебных учреждениях первичного звена. В плане возможного резерва для сокращения ДЭ ОИМ рекомендовано усилить работу диспансерных врачей по улучшению санитарной грамотности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Высказаны предложения по дальнейшему улучшению диагностики ОИМ в поликлиниках города.*

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, догоспитальный период, длительность, динамическое наблюдение.

Более тридцати лет назад, при разработке принципов и создании системы медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (ОИМ) предполагалась ранняя их госпитализация в специализированные отделения. Отсюда становилось очевидным значение догоспитального этапа (ДЭ), поскольку именно он является ответственным за данный фактор. Говоря другими словами, ДЭ является своеобразным индикатором работы системы помощи больным ОИМ. Чем он короче, тем эффективнее эта система действует.

Еще 20-30 лет назад ДЭ ОИМ служил объектом пристального внимания и изучения со стороны ученых и организаторов здравоохранения. В пользу этого свидетельствуют многочисленные публикации в отечественной и зарубежной печати, в которых широко освещались и анализировались различные аспекты этого вопроса [1, 2, 3, 8, 9, 10]. В настоящее время, интерес к ДЭ ОИМ, на наш взгляд, несколько снизился. Это совершенно незаслуженно, если учесть, что госпитализация больных ОИМ до сих пор остается недостаточно своевременной, снижая, тем самым, эффективность современных методов лечения этого заболевания [4, 7].

В Томске система помощи больным ОИМ начала создаваться почти 40 лет назад и в настоящее время включает в себя все необходимые звенья (кардиологические бригады станции скорой медицинской помощи, специализированные инфарктные отделения

и т.д.). Тем не менее, уровень догоспитальной летальности в городе уже много лет остается стабильно высоким, а госпитализация далеко не своевременной. Это и определило актуальность настоящего исследования. Его цель – проанализировать длительность ДЭ ОИМ в Томске в динамике за 15 лет (1984-1998 гг.), определить факторы, влияющие на его продолжительность, и наметить меры по сокращению временных потерь на данном этапе.

## Материал и методы

Базой для проведения настоящего исследования послужили данные эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» [11], выполняемой в Томске с 1984 года. Эпидемиология ОИМ изучалась среди постоянного населения города в возрасте старше 20 лет.

Под ДЭ подразумевался интервал времени от момента развития заболевания до госпитализации больного в стационар. Соответственно, началом заболевания мы считали тот момент резкого изменения развития симптомов, который заставлял больного обратиться к врачу или предшествовал наступлению внезапной смерти. Весь ДЭ был разделен на три временных периода: первый – от момента развития ОИМ до обращения больного за медицинской помощью, второй – от обращения за медицинской помощью до первого врачебного осмотра и третий – от осмотра до госпитализации. Следовательно, первый период ха-

рактиковал состояние медицинской грамотности населения, второй — уровень организации медицинской помощи и третий — степень квалификации врачей первичного звена, их умение своевременно поставить правильный диагноз и принять решение об экстренной госпитализации больного.

После тщательного отбора в исследование было включено 10619 случаев заболевания ОИМ, зарегистрированных за период с 1984 по 1998 гг.

Статистическая обработка данных проводилась методом вычисления коэффициента соответствия —  $\chi^2$  (хи-квадрат).

### Результаты исследования

Общая продолжительность ДЭ ОИМ в Томске составила, в среднем, в расчете на одного больного, 9,5 часов (в первый год исследования — 11,2 часов, через 15 лет она незначительно сократилась — 8,6 часов). Столь большие временные потери объясняются тем, что, в течение всего срока исследования, в первый час заболевания госпитализировались только отдельные больные, а основное их поступление в инфарктное отделение начиналось спустя час и более после развития ОИМ. За 15 лет увеличилось количество госпитализированных в интервал времени от 1 до 6 часов после начала заболевания с 48,2 % до 55,1 % ( $p < 0,05$ ), от 6 до 24 часов — с 25,1 % до 35,9 % ( $p < 0,05$ ). Отмечено снижение числа поступивших в стационар через сутки и более — с 26,7 % до 8,0 % ( $p < 0,001$ ). Однако, в целом, это мало отразилось на общей продолжительности ДЭ.

Самые существенные временные потери были связаны с первым периодом ДЭ. Они составили не менее 50 % всех временных затрат и за 15 лет возросли с 47,3 % до 59,3 % ( $p < 0,05$ ). Дело в том, что количество больных, обратившихся за медицинской помощью в первый час болезни, сократилось с 24,6 % до 18,3 % ( $p < 0,05$ ) и основная их масса принимала решение о вызове врача значительно позднее. Анализ показал, что в первые годы исследования на своевременность обращения влияли некоторые моменты — такие, как пол и возраст больного, перенесенный ранее ОИМ, наличие прединфарктного состояния и т.д. Например, мужчины, лица старше 60 лет, больные, перенесшие ранее ОИМ, вызывали врача значительно быстрее, в то время как женщины, лица моложе 60 лет или больные с первым инфарктом обращались за помощью на 2-6 часов позже. Медлили с обращением к врачу и больные с прединфарктным состоянием, привыкая, по-видимому, к болевым приступам и полагая, что очередной приступ может купироваться самостоятельно. Однако в последние годы исследования эти различия практически нивелировались, что не дает нам права считать указанные выше параметры фак-

торами, реально влияющими на своевременность принятия больными решения о вызове врача.

Задержки в госпитализации больных, связанные с обеспечением их медицинской помощью и отражающие организацию этой помощи, в течение всего срока исследования, была небольшой и не превышала 3-8 % от длительности всего ДЭ. Сроки обеспечения больных врачебной помощью зависели от характера лечебного учреждения, куда они обратились. Ежегодно подавляющее число заболевших (73,0 % — 78,9 %) обращалось на станцию скорой медицинской помощи (ССМП). Время прибытия врача с момента поступления вызова на станцию, в среднем, составило 20 минут. В первый год исследования, к больному в 74,6% случаев сразу же выезжала специализированная кардиологическая бригада (КБ), через 15 лет это число увеличилось до 83,9 % ( $p < 0,05$ ). В то же время, необходимо отметить, что количество больных, обслуженных бригадами ССМП, в том числе и КБ, в первые, нормативные, 15 минут после вызова, за анализируемый период сократилось с 52,3 % до 22,2 % ( $p < 0,05$ ). Это связано с большими организационными задержками, которые достигали, в среднем, 3 — 4 минут, вследствие чего основная масса пациентов обслуживалась в период времени от 16 до 30 минут после вызова (с 41,5 % до 51,9 %,  $p < 0,05$ ). После обращения в поликлиники и другие амбулаторные учреждения больные осматривались врачами не позднее 1 — 1,5 часов. Эти временные потери связаны со спецификой работы подобных учреждений и не могут рассматриваться как реальный резерв снижения временных затрат во втором периоде ДЭ.

Потери времени в третьем периоде ДЭ, связанные с установлением диагноза и принятием врачом решения о госпитализации больного, за 15 лет, хотя и снизились с 5,5 до 3 часов (с 49,1 % до 33,7 %,  $p < 0,05$ ), остались достаточно значительными. При обращении на ССМП, этот период сократился с 3,1 до 2,2 часов. После осмотра больных в поликлиниках — с 12,6 до 4,4 часов. Как известно, тактика врача определяется правильной диагностикой. В первый год исследования ОИМ был правильно распознан врачами КБ, линейных бригад (ЛБ) и врачами поликлиник, соответственно, в 63,8 %, 30,5 % и 43,2 % случаев. Через 15 лет уровень диагностики ОИМ значительно повысился и составил, соответственно, 85,4 %, 61,2 % и 65,8 % ( $p < 0,001$ ). Именно с улучшением качества диагностики ОИМ в лечебных учреждениях первичного звена мы связываем сокращение временных потерь в третьем периоде ДЭ.

### Обсуждение

Таким образом, общая продолжительность ДЭ ОИМ в Томске за 15 лет осталась практически неизменной и достаточно значимой. Это связано с несво-

временной госпитализацией больных, которая, в свою очередь, обуславливается, в основном, поздним обращением последних за медицинской помощью. В этом плане наши данные не являются неожиданными. На несвоевременное обращение за помощью, как основную причину поздней госпитализации, указывали и указывают многие литературные источники [5, 8, 10]. В отношении возможных путей снижения временных затрат в первом периоде ДЭ, в литературе приводятся диаметрально противоположные высказывания. От категорического утверждения о том, что повлиять на быстроту обращения больных ОИМ за медицинской помощью, так же, как и на выбор ими профиля лечебного учреждения, невозможно, и что все резервы в этом плане уже исчерпаны [2, 4], до настоятельных рекомендаций всемерно интенсифицировать и разнообразить просветительную работу среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и членов их семей [6]. Применительно к Томску можно сказать, что использование нами современных средств массовой информации для просвещения населения, (лекции и памятки, статьи в газетах, выступления по радио, телевидению и т. д.) никакого влияния на своевременность обращения к врачу больных ОИМ не оказало. Тем не менее, основываясь на собственных данных, мы можем предложить следующее. Более 80 % больных ОИМ имели до заболевания в анамнезе какую-либо сердечно-сосудистую патологию и являлись, следовательно, диспансерными больными. Нам представляется, что врач, при постановке больного на диспансерный учет и в процессе его дальнейшего наблюдения, должен больше внимания уделять повышению настороженности больного: регулярно информировать его о возможных осложнениях основного заболевания, о риске развития ОИМ и его клинических проявлениях, объяснять, как правильно вести себя в этих случаях. Возможно, в какой-то степени, это будет способствовать более быстрому принятию больным решения об обращении за медицинской помощью. Подобные высказывания имеются и в литературе [6].

Минимальные временные потери на ДЭ были отмечены нами во втором его периоде, что полностью согласуется с литературными данными [8, 9, 10]. На наш взгляд, некоторая парадоксальность ситуации заключается в том, что подавляющее большинство мер для сокращения ДЭ ОИМ, которые предлагаются в литературе, касаются именно второго периода. Это – увеличение числа КБ ССМП, создание малых КБ, алгоритмизация диспетчерской службы ССМП, создание парамедицинских бригад, бригад дефибриляции и т.д. [1, 2, 3, 5]. Полученные нами данные указывают на то, что больные ОИМ, обращаясь за медицинской помощью, в подавляющем большинстве случаев получали достаточно своевременно спе-

циализированную кардиологическую помощь. Поэтому, по нашему мнению, временные потери во втором периоде ДЭ в Томске не могут служить реальным резервом для сокращения продолжительности этого этапа в целом.

Полученные нами результаты указывают на снижение временных затрат в третьем периоде ДЭ, что и привело, в конечном итоге, к некоторому снижению его общей продолжительности. На наш взгляд, это явилось следствием улучшения диагностики ОИМ в лечебных учреждениях первичного звена. Тем не менее, резервы для дальнейшего снижения потерь времени в третьем периоде еще не исчерпаны. По нашим данным, в поликлиники города ежегодно первично обращался каждый 5-6 больной ОИМ. В то же время, в каждом третьем случае данное заболевание не было своевременно диагностировано, что повлекло за собой и позднюю госпитализацию. Проанализировав ситуацию с диагностикой ОИМ в поликлиниках города, мы выявили несколько основных причин, препятствующих своевременной и правильной постановке диагноза. К их числу следует отнести отсутствие у врачей настороженности в отношении ОИМ и незнание ими возможных его клинических проявлений, несвоевременная регистрация и анализ электрокардиограммы (ЭКГ), неправильная трактовка данных ЭКГ. Поэтому, в качестве первоочередных мер, способных улучшить диагностику ОИМ в поликлиниках Томска, мы можем рекомендовать следующие:

1) постоянное повышение квалификации врачей первичного звена, улучшение их знаний в отношении особенностей возникновения и течения ОИМ; на необходимость подобных мер указывают и литературные данные [12];

2) значительное расширение показаний для регистрации ЭКГ в поликлиниках (в настоящее время это – единственный реальный способ экстренной диагностики ОИМ в лечебных учреждениях подобного рода);

3) создание условий для максимально быстрой регистрации и анализа ЭКГ всем больным, подозрительным на острую коронарную патологию, независимо от времени их обращения в поликлинику.

Мы считаем, что выполнение этих условий будет способствовать улучшению диагностики ОИМ в амбулаторных лечебных учреждениях и, как следствие, своевременной госпитализации больных.

#### Выводы

1. За 15 лет общая продолжительность ДЭ ОИМ в г. Томске практически не изменилась, составив, в среднем, в расчете на одного больного, 9,5 часов.

2. Значительная продолжительность ДЭ обусловлена, в основном, несвоевременным обращением больных ОИМ за медицинской помощью.

3. Минимальные временные затраты отмечены во втором периоде ДЭ, связанные с организацией и обеспечением больных ОИМ специализированной медицинской помощью. Выявлено сокращение временных потерь в третьем его периоде, что объясняется улучшением диагностики ОИМ в лечебных учреждениях первичного звена.

4. Необходимо усилить работу диспансерных врачей поликлиник города в плане повышения информированности больных с сердечно-сосудистыми за-

болеваниями для улучшения их осведомленности о возможных клинических проявлениях ОИМ и правилах поведения в подобных ситуациях.

5. Для дальнейшего улучшения диагностики ОИМ в амбулаторных лечебных учреждениях следует максимально расширить показания для регистрации ЭКГ, обеспечить возможность для быстрой регистрации и анализа ЭКГ всем больным, подозрительным на острую коронарную патологию.

#### Литература

1. Гафаров В.В. Организация помощи больным инфарктом миокарда на догоспитальном этапе//Сов. здравоохранение 1982; 5: 40-43.
2. Гафаров В.В., Фейгин В.Л., Светлов В.Н. и др. Популяционное изучение острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта в Новосибирске//Кардиология 1984; 11: 49-53.
3. Гольдберг Г.А., Янкин Ю.М. Влияние совершенствования догоспитальной медицинской помощи на летальность от острого инфаркта миокарда//Кардиология 1984; 11: 100-103.
4. Stefanovic R., Besedova I. Minimizing the prehospital delay in patients with acute myocardial infarct//Bratisl. Lek. Listy. 1999; 7: 352-357.
5. Constantine G.R., Thenabadu P.N. Time delay to thrombolytic therapy – a Sri Lankan perspective. Postgrad// Med. J. 1998; Vol. 74: 405-407.
6. Dracup K., Alonzo A.A., Atkins J.M. et al. The physicians role in minimizing prehospital delay in patients at high risk for acute myocardial infarction: recommendations from the National Heart Attack Alert Program. Working Group on Educational Strategies To Prevent Prehospital Delay in Patients at High Risk for Acute Myocardial Infarction//Ann. Intern. Med. 1997; 8: 645-651.
7. Frohner K., Buchelt Ch., Rodezeck A. et. al. Patientenverhalten und Dauer der Prahospitalphase bei Myokardialinfarkt. Dtsch//Med. Wschr. 1989; Bd.114: 22: 855-860.
8. Gillman H., Neumann R., Rothenberger W. Prahospitalphase und Erstversorgung bei acuten Herzinfarkt// Internist. 1977; Vol.18: 329-334.
9. Simon A. B., Feinleib M., Thompson H. K. Components of Delay in the Pre-Hospital Phase of Acute Myocardial infarction//Am. J. Cardiol. 1972; Vol. 30: 476-482.
10. Takano T., Endo T., Tanoka K. et al. Current status of prehospital care of patients with acute myocardial infarction in Tokyo: Analysis of 3-year experience with coronary care unit network// Jap. Circulat. J. 1987; Vol.51: 3: 338-343.
11. World Health Organization. Myocardial Infarction Community Registers// Copenhagen 1976.
12. Zeltner G., Kalo E., Panyi M. Tevedezek. A myocardialis infarctus diagnosztihaja es ellos ellatasa soran a reuleteten es az intezetben// Magy. Menteszugy 1984; 1: 11-16.

#### Abstract

*The results of the dynamic follow-up of acute myocardial infarction (AMI) pre-hospital period (PHP) in Tomsk City (1984-1998) are presented. Total PHP duration did not change significantly, averaging 9,5 hours per patient. The biggest time loss (>50% of the total) was associated with its first period, being explained by late request for medical help in AMI patients. Minimal time loss was typical for the second AMI period, due to organization of special cardiac help for this category of patients. Reduction in the third period duration was explained by improved AMI diagnostics in primary care facilities. As a potential reserve for further reducing AMI PHP time, more active health education of cardiovascular patients by out-patient doctors could be recommended. Methods for further improvement of AMI diagnostics at Tomsk City out-patient clinics are proposed.*

**Keywords:** acute myocardial infarction, pre-hospital period, duration, dynamic follow-up.

Поступила 29/12-2003

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ  
В ДИНАМИКЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

Автандилов А.Г., Асатуриян А.Г.

Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра терапии и подростковой медицины, Москва

## Резюме

*Изучена прогностическая роль велоэргометрической пробы в динамике у подростков с артериальной гипертензией. В исследование вошли 85 пациентов, которым в подростковом возрасте и через 6-12 лет была проведена велоэргометрическая проба в непрерывно возрастающем режиме мощности. По результатам исследования у пациентов, у которых в течение 9 лет произошло прогрессирование артериальной гипертензии (36 человек), при обоих обследованиях была выявлена характерная гипертензивная реакция на дозированную физическую нагрузку с замедлением времени восстановления артериального давления, в то время как пациенты с регрессом заболевания (49 человек) при обоих обследованиях показали адекватную реакцию артериального давления на нагрузку, характерную для здоровых лиц. Таким образом, гипертензивная реакция на дозированную физическую нагрузку в подростковом возрасте является прогностически неблагоприятным признаком как для пациентов в дебюте артериальной гипертензии, так и для лиц с предрасположенностью к ней.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, подростки, динамика, велоэргометрическая проба.

На начальных этапах артериальной гипертензии (АГ), когда повышение АД носит нестабильный характер, измерение артериального давления (АД) в покое часто бывает малоинформативным. Одним из оптимальных способов выявления АГ в период ее становления, особенно у лиц молодого возраста, является проба с дозированной физической нагрузкой (ДФН). Гипертензивная реакция на ДФН проявляется неадекватным повышением АД на первых ступенях нагрузки и замедленным восстановлением АД в период покоя. В настоящее время в литературе продолжается обсуждение важного вопроса о прогностической ценности реакции гемодинамики на нагрузку у пациентов в дебюте АГ. По данным некоторых авторов, гипертензивная реакция при проведении пробы на велоэргометре (ВЭМ-проба) может быть предиктором развития АГ через ряд лет у лиц с предрасположенностью к ней [1,2]. Однако в литературе отсутствуют сообщения о прогностической роли гипертензивной реакции на ДФН при динамическом наблюдении пациентов с АГ от подросткового до молодого возраста.

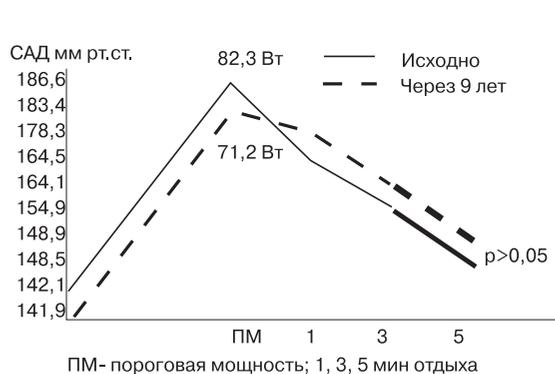
Целью настоящего исследования явилось изучение прогностической значимости гипертензивной реакции на ДФН у пациентов с АГ, выявленной в подростковом возрасте, на протяжении 6-12 лет (в среднем, 9 лет) наблюдения.

## Материал и методы

В период 2000-01 гг. проведено обследование 85 пациентов мужского пола (средний возраст – 26,6±2,2

лет) с АГ I-II степени (по рекомендациям ВОЗ/МОАГ 1999, ДАГ 1) [3], выявленной в подростковом возрасте. При первом обследовании (в 1989-94 гг.) средний возраст пациентов составлял 17,6±1,7 лет. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от исхода АГ через 9 лет. В 1 группу вошли пациенты с прогрессированием болезни и установлением стойкой АГ (36 человек); 2 группу составили пациенты, у которых, за указанный промежуток времени заболевание претерпело обратное развитие (49 человек), и в настоящее время уровень АД не превышал 140/90 мм рт. ст. В ходе обследования повторно проводилась ВЭМ-проба, определялись изменения роста-весовых показателей, при наличии ожирения оценка его степени производилась по индексу массы тела (ИМТ), динамики АД. Проводился сбор анамнеза, измерение АД по общепринятой методике с классификацией уровня АД, согласно рекомендациям [3], и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в стандартных условиях. Проводился ретроспективный анализ антропометрических и ВЭМ данных пациентов по историям болезни, находившимся в архиве больницы.

ДФН на велоэргометре проводили спустя 2-3 часа после еды и курения в положении пациента сидя на велоэргометре фирмы «Tunturi» (Финляндия) с записью ЭКГ в 3-х стандартных отведениях. ЧСС, САД и ДАД определялись автоматически на приборе «Medtel» (Австралия) и регистрировались до нагрузки, во время выполнения, на высоте нагрузки и в период восстановления (отдыха) на 1, 3, 5, 7 и 9 минутах. ВЭМ – проба проводилась в непрерывно возрас-



**Рис. 1.** Динамика систолического АД при ВЭМ-пробе у пациентов 1 группы исходно и через 9 лет.

тающем режиме мощности. Начальная ступень нагрузки составляла 50 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения субмаксимальной ЧСС 165-170 уд/мин, при частоте педалирования 60-70 оборотов в минуту.

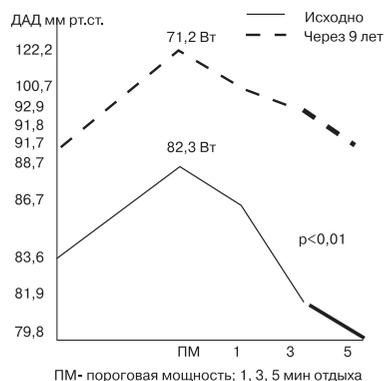
Реакция АД считалась гипертензивной при сохранении АД на уровне 140/90 мм рт.ст. или выше на 5-й минуте восстановительного периода [4].

Оценка достоверности различий проводилась с использованием критерия Стьюдента (t) для зависимых и независимых параметров, уровень статистической достоверности оценивался по значению  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы при проведении первой ВЭМ-пробы в подростковом возрасте на 5-й минуте восстановительного периода САД сохранялось на высоком уровне (148,5 мм рт. ст.), при более выраженном снижении ДАД (до 79,8 мм рт ст), рис. 1 и 2. У пациентов 2-й группы – с регрессом заболевания – произошло значительное снижение как САД (до 139,1 мм рт.ст), так и ДАД (до 73,5 мм рт.ст.), рис.3 и 4.

При повторной ВЭМ-пробе (через 9 лет) в группе с прогрессированием заболевания уровни САД и ДАД

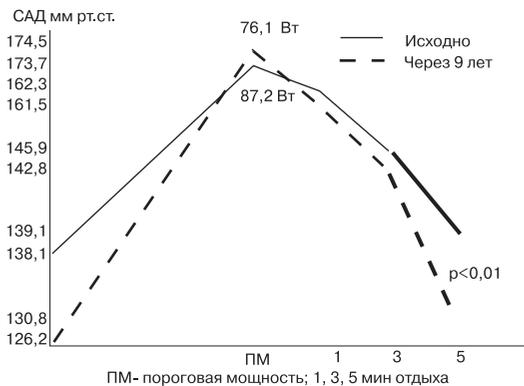


**Рис. 2.** Динамика диастолического АД при ВЭМ-пробе у пациентов 1 группы исходно и через 9 лет.

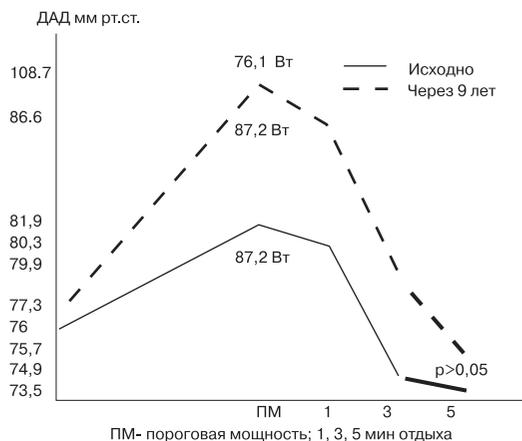
на 5-й минуте отдыха оставались повышенными (САД – 148,9 мм рт. ст. и ДАД – 91,8 мм рт. ст.), рис. 1 и 2, в то время как во 2-й группе произошло снижение САД до 130,8 мм рт. ст. и ДАД – до 75,7 мм рт. ст., рис. 3 и 4. При обоих обследованиях в 1 группе уровни САД и ДАД на 5-й минуте восстановительного периода были достоверно выше, чем во 2 группе.

За 9 лет в группе прогрессирования АГ САД на 5-й мин отдыха практически не изменилось ( $148,5 \pm 2,5$  мм рт.ст. при первом обследовании и  $148,9 \pm 2,4$  мм рт.ст. – при втором), а ДАД значительно и достоверно повысилось (от  $79,8 \pm 1,8$  мм рт.ст. до  $91,8 \pm 1,7$  мм рт.ст). В группе регресса АГ через 9 лет произошло достоверное снижение САД на 5-й минуте отдыха от  $139,1 \pm 2,8$  до  $130,8 \pm 1,8$  мм рт. ст., а ДАД на 5-й минуте отдыха существенно не изменилось (от  $79,8 \pm 1,8$  до  $73,5 \pm 2,0$  мм рт. ст.).

По результатам, полученным нами, в динамике для пациентов 1-й группы, у которых в течение 9 лет произошло прогрессирование АГ, как при первом, так и при втором обследовании была характерна гипертензивная реакция на ДФН с замедлением времени восстановления АД, в то время как пациенты 2-й группы с регрессом заболевания во время обоих обс-



**Рис. 3.** Динамика систолического АД при ВЭМ-пробе у пациентов 2 группы исходно и через 9 лет.



**Рис. 4.** Динамика диастолического АД при ВЭМ-пробе у пациентов 2 группы исходно и через 9 лет.

ледований показали адекватную реакцию АД на нагрузку, характерную для здоровых лиц.

Таким образом, наши результаты согласуются с мнениями исследователей, которые считают гипертензивную реакцию при нагрузке «маркером риска развития АГ в последующем», что может быть использовано для выявления лиц с высоким риском прогрессирования болезни. По мнению ряда авторов, причинами плохого отдаленного прогноза у лиц с гипертензивной реакцией при нагрузке, но с нормальным АД в покое, могут быть структурные и функциональные изменения миокарда уже в ранней стадии АГ [6, 7, 8].

По данным А.И. Мартынова, через 5 лет у 3-х из 4-х пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку формируется стойкая АГ [9]. В нашем исследовании гипертензивная реакция сохранилась через 9 лет у 90,9% пациентов 1 группы. Кроме того, за указанный промежуток времени в 1 группе произошло достоверное увеличение числа пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку от 22 до 30.

В группе регресса болезни через 9 лет пациентов с гипертензивной реакцией на нагрузку стало незначительно меньше (от 20 исходно до 14 при втором обследовании). Это, видимо, связано с наличием насле-

дственной отягощенности у подавляющего большинства (71,4%) пациентов 2 группы с гипертензивной реакцией, откуда следует, что и они также имеют высокий риск возникновения АГ в будущем при неблагоприятных условиях. Физическая работоспособность снизилась у пациентов обеих групп, но более выражено – в 1-й группе. Это связано с плохой физической формой пациентов, ведением малоподвижного образа жизни, а у пациентов 1-й группы еще и с ограниченными компенсаторно-адаптационными возможностями сердечно-сосудистой системы в ответ на нагрузку.

Таким образом, гипертензивная реакция на ДФН в подростковом возрасте является прогностически неблагоприятным признаком как для пациентов на начальных этапах возникновения АГ, так и для лиц с предрасположенностью к ней. Следовательно, ВЭМ-проба с оценкой восстановительного периода может быть признана одним из ведущих дифференциально-диагностических признаков в дебюте АГ. Данная проба имеет значение также для своевременного проведения всех мер первичной и вторичной профилактики АГ и, следовательно, повышения качества жизни и ее продолжительности.

#### Литература

1. Автандилов А.Г. Артериальная гипертензия у подростков мужского пола. М.: 1997, 285 с.
2. Антонова Л.Т. Артериальная гипертония // Внутренние болезни и функциональные расстройства в подростковом возрасте. Охрана здоровья подростков. М.: Промедэк 1993.- 394 с.
3. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ1) // РМЖ, 2000, №8 (109), С.318-346
4. Amery A., Whitloen L. // Circulation 1967.- Vol.36-P.220-230
5. Алмазов В.А., Цырлин В.А. Нейрогуморальные механизмы реконструкции сосудов и сердца при артериальной гипертензии. //Артериальные гипертензии. Актуальные вопросы патогенеза и терапии. Сборник научных трудов под редакцией академика РАМН проф. В.А. Алмазова и проф. Е.В. Шляхто. 1995
6. Nobuyuki Migai, Mikio Arta, Ikuharu Morioko et al. Exercise blood pressure response in subjects with high-normal blood pressure // J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 1626-31
7. Jackson AS, Squires WG, Grimes G, Beard EF. Prediction of future resting hypertension from exercise blood pressure // J. Card. Rehabil. 1983; 3:263-268
8. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension // J. Clin. Epidemiol. 1998;51: 29-35
9. Мартынов А.И. Выявление латентной артериальной гипертензии при профилактическом осмотре // Клини. мед. 1983 №3 с.42-45

#### Abstract

*Prognostic value of dynamic bicycle stress test was investigated in adolescents with arterial hypertension (AH). The study included 85 patients who underwent bicycle stress test in continually increasing workload regimen at adolescent age and 6-12 years later. Among individuals with AH progression during 9 years of follow-up (n=36), a typical hypertensive reaction to dosed physical stress was observed, with slow blood pressure recovery, during both tests. Patients with AH regress (n=49) at both tests demonstrated adequate BP reaction to physical stress, typical for healthy individuals. Therefore, hypertensive reaction to dosed physical stress in adolescents is a poor prognostic sign – for patients with debuting AH, as well as for AH-prone individuals.*

**Keywords:** arterial hypertension, adolescents, dynamics, bicycle stress test.

Поступила 26/09-2002

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## МЕХАНИЗМ СИМПАТИЧЕСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА

Смирнов В.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва.

Более полувека тому назад было обнаружено, что раздражение симпатического нерва может вызывать не только ускорение, но и торможение сердечной деятельности. Однако механизм осуществления тормозного феномена до последних лет был изучен недостаточно, существовавшие гипотезы аргументированы не убедительно. Лишь одна гипотеза имела солидное экспериментальное подкрепление, согласно которой тормозной эффект является следствием возбуждения внутрисердечных холинергических нейронов, синаптически связанных с преганглионарными симпатическими волокнами. В действительности же и эта гипотеза не подтвердилась. Во-первых, оказалось, что тормозной феномен встречается не у всех видов животных. Во-вторых, в случае его возникновения, он осуществляется с помощью парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия. Симпатическая нервная система при своем возбуждении оказывает только стимулирующее влияние на деятельность сердца с помощью бета-адренорецепторов. Альфа-адренорецепторы при этом в реакцию не вовлекаются — по крайней мере, в деятельности сердца это не проявляется. В обзоре также показано, что мнение ряда исследователей о наличии тонуса симпатической нервной системы (уменьшение которого могло бы привести к урежению сердечбиений) также не подтвердилось. Сложившееся ранее представление о роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца остается в силе. Частота сердечбиений в покое определяется степенью выраженности тонуса блуждающего нерва и гуморальными веществами, циркулирующими в крови. Симпатическая нервная система активирует деятельность сердца при эмоциональном и физическом напряжениях.

### 1. Краткая история вопроса

Во второй половине прошлого века было выявлено, что раздражение симпатического нерва ведет к увеличению частоты [31] и силы [7] сердечных сокращений. Впоследствии это подтвердилось и в условиях стабилизации ритма сердца, притока крови к нему, а также — стабилизации среднего давления в аорте [36]. Представление о наличии нервных волокон, отдельно оказывающих положительное ино- либо хронотропное влияние на работу сердца, считается общеприня-

тым [20], хотя весьма вероятно, что это различие связано не с их особыми свойствами, а со свойствами иннервируемых ими эффекторов — разных элементов проводящей системы и рабочего миокарда [46].

Так, в опытах на собаках обнаружено, что раздражение правого симпатического нерва ведет к большому учащению сердечбиений, чем раздражение левого нерва [36], в то время как раздражение левого сердечного нерва может увеличивать силу сокращений левого желудочка без существенного изменения частоты сердечбиений [36, 46]. Несколько отличается также и степень выраженности положительного хронотропного влияния симпатического нерва у разных видов животных: у собак и кошек, например, оно больше, чем у кроликов и крыс [20]. Медиатором симпатической нервной системы является норадреналин (в небольшом количестве в симпатических окончаниях выделяется также адреналин и дофамин). Возбуждающее (деполяризирующее) действие норадреналина в сердце реализуется посредством его взаимодействия с бета-рецепторами клеточной мембраны, повышением ее проницаемости для ионов натрия и уменьшением проницаемости для ионов калия. Это ведет к увеличению скорости диастолической деполяризации, к более быстрому достижению ее критического уровня и, естественно, — к более быстрому возникновению потенциала действия, в результате чего и увеличивается частота возбуждений синоатриального узла [23].

При возбуждении симпато-адреналовой системы выделяется также и адреналин из хромаффинных клеток, причем в значительных количествах — его содержание в крови составляет  $1 \cdot 10^{-7}$  г/мл [5]. Хромаффинные клетки образуются из эмбриональной ткани, которая дает также начало ганглионарным симпатическим нейронам вегетативной нервной системы. По существу, это — ганглионарные симпатические нейроны, иннервируемые преганглионарными симпатическими волокнами. Отличие заключается лишь в том, что хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников, как и другие хромаффинные клетки различных органов, не имеют, в обычном понимании, аксонов (постганглионарных нервных волокон), их короткие отростки не образуют синапсов с другими клетками. Второе отличие хромаффинных клеток от ганглионарных симпатических нейронов заключается в том, что они продуцируют, главным образом, адреналин, на долю норадреналина приходится всего лишь около 20%.

Медиатором симпатических нейронов почти исключительно является норадреналин [6, 23].

Различие в действиях адреналина и норадреналина связано с тем, что они возбуждают, преимущественно, различные рецепторы. Адреналин связывается с альфа- и бета-адренорецепторами (последнее преобладает). Поскольку в сердце находятся бета-адренорецепторы, то их возбуждение посредством мембранного Gs-белка активирует аденилатциклазу, расположенную с внутренней стороны мембраны. Аденилатциклаза обеспечивает образование из АТФ цАМФ, последний активирует протеинкиназу, расщепляющую АТФ с освобождением большого количества энергии, активирует гликолиз, липолиз и другие процессы. Кроме того, больше освобождается ионов кальция из саркоплазматического ретикулума. Накопление ионов кальция в мышечных волокнах не только усиливает их сокращение за счет увеличения числа взаимодействующих мостиков миозина с нитями актина, но и ускоряет синтез АТФ одновременно с ее использованием [6, 23, 38]. Роль альфа-адренорецепторов в сердце дискутируется. Таким образом, и адреналин, и норадреналин свое стимулирующее влияние на сердце оказывают, в основном, через бета-адренорецепторы.

Однако при длительном (усиленном) воздействии катехоламинов (30 минут и более) чувствительность к ним снижается (десенситизация) вследствие уменьшения числа адренорецепторов сердца, цАМФ зависимого фосфорилирования и, возможно, из-за других процессов, а при уменьшении интенсивности воздействия медиатора число адренорецепторов увеличивается [45]. Увеличивается также число адренорецепторов под влиянием гормонов щитовидной железы [58].

Симпатическая нервная система при своем возбуждении увеличивает не только пейсмекерную активность, но и скорость проведения возбуждения в различных отделах сердца (в предсердиях, атриовентрикулярном узле, в волокнах Пуркинье), улучшает сократительную способность миокарда, уменьшает рефрактерный период, что способствует синхронизации сокращений отдельных мышечных волокон и увеличению силы сокращений желудочков [4]. Однако, в спокойном состоянии организма симпатический нерв оказывает, по-видимому, слабое влияние на деятельность сердца, так как его тонус, согласно данным различных исследователей [3, 9, 56], незначителен или даже совсем не выражен.

По мнению Г. П. Конради [3], в условиях покоя тонус симпатической иннервации сердца на частоту сердечбиений существенного влияния не оказывает. Но имеются и противоположные данные, свидетельствующие о наличии тонуса симпатикуса.

Таким образом, стимулирующее влияние симпатического нерва на деятельность сердца изучено достаточно хорошо, и в настоящее время уточняются лишь

механизмы отдельных звеньев в цепи взаимодействия нервных окончаний и эффекторных клеток. В частности, выявляются все новые и новые факты, свидетельствующие о том, что важную роль в реализации влияния симпатического и парасимпатического нервов на сердце играет оксид азота [30, 39].

В тридцатых годах истекшего столетия и позже появились работы, свидетельствующие о том, что раздражение симпатического нерва может вызвать не только ускорение, но и урежение сердечных сокращений. Наибольшую известность получили работы, опубликованные в середине пятидесятых годов [53]. Однако механизм осуществления тормозного влияния симпатического нерва на деятельность сердца до последних лет был изучен недостаточно; экспериментальных работ, посвященных этой проблеме, в последующие годы было мало. Но, несмотря на это, гипотез о механизме торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва, имеется достаточно много, и, как бывает в подобных случаях, ни одна из них не является общепризнанной. Целью настоящего обзора является анализ гипотез о механизме торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва, независимо от того, в какие годы сформулирована эта гипотеза. Поэтому и цитируемая литература относится не к последним десяти годам, а ко всему периоду формирования и развития той или иной гипотезы, включая, естественно, и результаты исследований последних лет.

Поскольку имеются данные, опровергающие сложившиеся представления о тонусе симпатического нерва, небольшая часть обзора посвящена и этой проблеме. Эти проблемы — симпатическое торможение сердечной деятельности и тонус симпатической нервной системы — близки между собой. Раздражение симпатического нерва может вызвать урежение сокращений сердца, таким же эффектом должно сопровождаться и уменьшение возбуждающего тонуса симпатической нервной системы, если он выражен. Однако рассмотрению данных литературы о тонусе симпатического нерва посвящено в обзоре всего лишь несколько страниц, главное же внимание уделено обсуждению гипотез и экспериментальных данных о, так называемом, симпатическом торможении работы сердца.

## **2. Возможная роль катехоламинов и ацетилхолина в возникновении торможения деятельности сердца**

Угнетающее влияние симпатических нервов на работу сердца, по мнению некоторых авторов, осуществляется с помощью внутрисердечных адренергических нейронов, выполняющих тормозную функцию. Однако, каким образом это осуществляется, авторы не объясняют (катехоламины, как известно, действуя на бета-адренорецепторы, стимулируют деятельность

сердца). Кроме того, наличие самих адренергических нейронов в сердце различных видов животных является спорным. Согласно данным ряда морфологов [2, 5] адренергические нейроны в сердце различных видов животных имеются. Однако вторая группа исследователей [52] не выявила адренергических нейронов (терминальных клеток) в сердце многих животных: обезьян, кошек, кроликов, морских свинок, крыс и мышей. В настоящее время убедительно доказано наличие хромаффинных клеток (МИФ-клеток) в сердце различных видов животных [19, 44]. Причем, на МИФ-клетках обнаружены синапсы, образованные, по-видимому, преганглионарными нервными волокнами [1]. Но и МИФ-клетки содержат катехоламины, которые, как известно, не тормозят, а стимулируют деятельность сердца.

Что касается роли альфа-адренорецепторов сердца и их подтипов, то мнения различных авторов по этому вопросу неоднозначны [57, 59], и даже сам факт наличия альфа-адренорецепторов в сердце отдельных видов животных оспаривается. Так, в сердце лягушки, по данным одних авторов, содержатся только бета-адренорецепторы, по данным других [48] — и альфа-адренорецепторы, что доказывалось увеличением силы сердечных сокращений действием адреналина и устранением этого эффекта дигидроэрготамином. Но это означает, что альфа-адренорецепторы оказывают не тормозящее, а стимулирующее влияние на сердце.

Наличие альфа-адренорецепторов в сердце животных, посредством которых осуществляется положительный инотропный эффект под влиянием катехоламинов, подтверждают и другие экспериментаторы [51]. Считают, что при помощи альфа-адренорецепторов реализуется положительный инотропный эффект папиллярной мышцы кошки [49]. Полагают также, что катехоламины в малых дозах оказывают положительное инотропное влияние на папиллярную мышцу кролика через альфа-адренорецепторы, в высоких — через бета-адренорецепторы [34].

Однако в опытах было также обнаружено, что малые дозы катехоламинов (адреналина  $10^{-10}$  г/мл и норадреналина  $10^{-9}$  г/мл) вызывают торможение спонтанной активности волокон Пуркинье сердца собаки. Тормозный эффект устраняется фентоламином, что, как полагают, доказывает альфа-адренергическое его происхождение [47]. Отрицательные инотропные ответы сердца зарегистрированы в опытах на мышцах при действии фенилэфрина. Часть животных была десимпатизирована химическим путем, часть — интактной симпатической нервной системой. Десимпатизацию мышцей осуществляли с помощью последовательного введения 6-гидроксидопамина в течение 14 дней после их рождения [54].

По-видимому, эффект действия агонистов адренорецепторов зависит от преимущественной активации

того или иного подтипа этих рецепторов. В опытах на крысах автор регистрировал ударный объем сердца в условиях целого организма, а также развиваемое изолированной мышцей предсердия напряжение и скорость его нарастания. Получены результаты, свидетельствующие о том, что адреналин и мезатон усиливают сократительную деятельность миокарда посредством активации  $\alpha 1$ -адренорецепторов [21].

Следует заметить, что исследования, выполненные с экзогенным введением катехоламинов, оправданы, но полученные результаты не могут играть главенствующего значения в решении обсуждаемого вопроса, поскольку концентрация медиатора и точки его действия могут быть несопоставимы с теми, которые имеют место при раздражении нерва.

О механизме торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва, имеются и другие предположения, причем и они обосновываются экспериментальными данными, хотя, с нашей точки зрения, и неубедительно. Известна, например, работа японских исследователей, в которой показано, что слабое раздражение (10–20 мА) симпатического нерва крысы между звездчатым ганглием и сердцем тормозит его деятельность, раздражение средней интенсивности (30–40 мА) изменения работы сердца не вызывает, более сильное раздражение (50–70 мА) ведет к обычному симпатическому эффекту — ускорению сердечных сокращений [41]. Авторы полагают, что нервные волокна, тормозящие сокращения сердца, являются холинергическими. Однако, никаких доказательств в пользу подобного заключения в их статье не приводится — лишь констатируется наличие самого факта торможения деятельности сердца симпатическим нервом. Не исключено, что в экспериментах тормозной эффект являлся следствием возбуждения холинергических волокон блуждающего нерва [41]. Подобное заключение подтверждается морфологическими исследованиями, согласно которым адренергические и холинергические волокна идут в одном и том же нервном пучке [35].

Таким образом, приведенные опыты являются не совсем чистыми в методическом отношении [41]. Естественно, раздражение симпатического нерва, содержащего и парасимпатические волокна, может оказывать двойное влияние на сердце — и тормозящее, и стимулирующее, в зависимости от состояния возбудимости различных нервных волокон и силы их раздражения, а особенно хорошо будет проявляться тормозный эффект в случае фармакологической блокады симпатических нервных элементов.

Согласно одной из гипотез, торможение деятельности сердца, возникающее при раздражении симпатического нерва, может осуществляться с помощью ацетилхолина, содержащегося в симпатических окончаниях и выделяемого ими при своем возбуждении.

Согласно этой гипотезе, в функции каждого адренергического синапса имеется холинергическое звено: приход нервного импульса первоначально освобождает из симпатического нервного окончания ацетилхолин, а последний, повышая проницаемость мембран пресинаптических образований, способствует выходу норадреналина [27, 28]. Несколько позже автор, уточняя свою гипотезу, отмечал, что часть симпатических постганглионарных нервных волокон является холинергическими [25, 26]. В том случае, если выделяемый ими ацетилхолин аккумулируется в достаточном количестве, то симпатический нерв может вызвать холинергический эффект.

Эта гипотеза обосновывается, в частности, тем, что раздражение постганглионарных симпатических нервов на фоне действия резерпина вызывает холинергический эффект, снимаемый атропином. Подобный результат продемонстрирован на изолированном предсердии, на сосудах уха кролика, конечности собаки, при эрекции волосков шерсти, при сокращении селезенки и мигательной перепонки [27, 28].

По мнению П. П. Денисенко [2], эта гипотеза разработана весьма обстоятельно и подкреплена вескими доказательствами. В адренергических нервных окончаниях, кроме катехоламинов, имеются ацетилхолин и холинэстераза. При адекватном подведении к адренергическому синапсу никотина и ацетилхолина наблюдались симпатические эффекты и выделение катехоламинов. В больших дозах ацетилхолин и никотин блокируют проведение в адренергических синапсах так же, как и в холинергических. Некоторые холинолитики (мекамиламин, тетраэтиламмоний и др.) блокируют адренергическую передачу, равно как известные пресинаптические адреноблокаторы (бретилиум, гуанетидин и др.), тормозящие освобождение катехоламинов в адренергических синапсах, блокируют передачу импульсов и в холинергических синапсах. Известный блокатор синтеза ацетилхолина, гемихолиний, нарушает проведение импульсов не только в холинергических, но и в некоторых адренергических синапсах. Несмотря на то, что вышеприведенная гипотеза достаточно хорошо обоснована, она может иметь и иное толкование, заключает автор [2].

Наиболее уязвимым звеном в цепи доказательств обсуждаемой гипотезы [27, 28], с нашей точки зрения, является то, что в опытах раздражался смешанный нерв, содержащий не только симпатические, но и парасимпатические нервные волокна. Естественно, раздражение такого нерва может вызвать двойкий эффект, а если смешанный нерв, содержащий симпатические и парасимпатические волокна, раздражать на фоне блокады адренергических механизмов, то, естественно, будет возникать эффект от возбуждения только парасимпатических нервных элементов. Поэтому

однозначного вывода на основании результатов подобных опытов сделать не представляется возможным.

Таким образом, мы считаем, что данная гипотеза [25, 26], как и все другие, рассмотренные выше, не имеет убедительного экспериментального подкрепления. На основании критического анализа условий физиологического эксперимента, а также привлечения результатов исследований морфологов, приходим к заключению, что все эти гипотезы [25-28, 41] должны быть исключены, поскольку приведенные факты, на основании которых они были сформулированы, имеют двойное толкование. Наиболее убедительно, с нашей точки зрения, аргументирована гипотеза, согласно которой торможение деятельности сердца, возникающее при раздражении симпатического нерва, является следствием возбуждения внутрисердечных холинергических нейронов, синаптически связанных с преганглионарными симпатическими нервными волокнами.

### **3. Активируются ли внутрисердечные нейроны преганглионарными симпатическими волокнами ?**

По мнению некоторых исследователей [53], торможение работы сердца, возникающее при раздражении симпатического нерва, является следствием возбуждения внутрисердечных холинергических нейронов, синаптически связанных с преганглионарными симпатическими волокнами. При раздражении передних корешков спинного мозга и веточек звездчатого ганглия, иннервирующих сердце, были обнаружены не только ускоряющие, но и замедляющие реакции сердца кошек. Как те, так и другие не исчезали при обработке звездчатого узла никотином, в то время как введение в сердце гексаметония блокировало оба эффекта. Тормозный эффект блокировался также атропином и усиливался эзеринном. Полученные результаты, как полагают эти экспериментаторы [53], свидетельствуют о том, что преганглионарные симпатические нервные волокна могут образовывать асинаптические контакты с двумя видами внутрисердечных эфферентных нейронов: адрен- и холинергическими. Активация адренергических нейронов вызывает, естественно, усиление работы сердца, возбуждение холинергических нейронов сопровождается тормозным эффектом. Эти данные были подтверждены и в более поздних работах [40, 43].

Однако нам представляется, что для доказательства столь важной гипотезы недостаточно опытов, выполненных на одном виде животных, необходимо было продолжить изучение, так называемого, симпатического торможения деятельности сердца на животных других видов, что и было выполнено нами. На первом этапе эксперименты поставили на кроликах и собаках. Для получения симпатического торможения работы сердца правый звездчатый ганглий у собак препарировали при вскрытой грудной клетке в условиях искус-

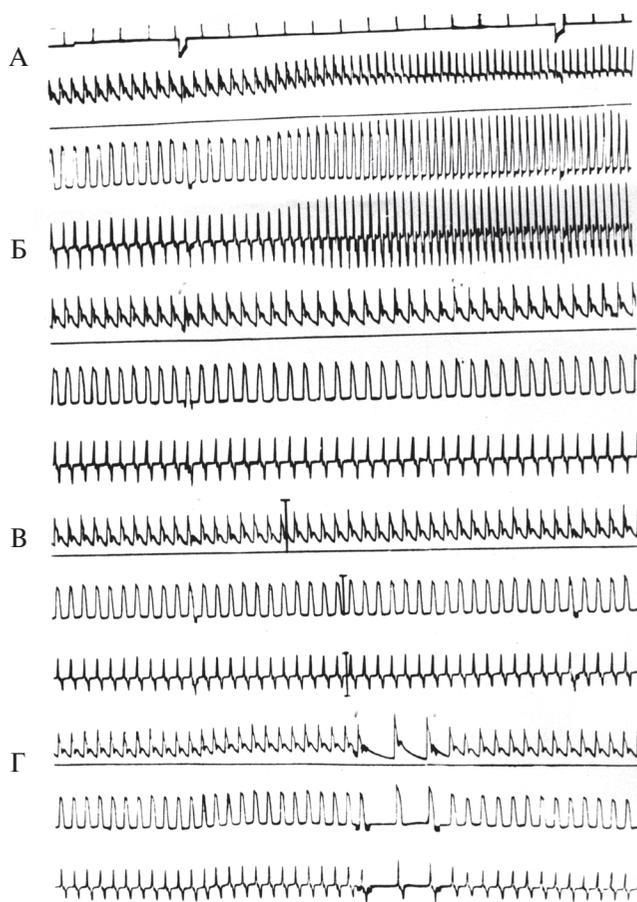
ственного дыхания; у кроликов ганглий удавалось отпрепарировать без вскрытия грудной клетки — искусственное дыхание, естественно, не применялось.

В первой серии, в острых опытах на 27 собаках, предприняли попытку выявить торможение работы сердца путем раздражения звездчатого ганглия или отдельных его веточек (чаще — сердечного нерва) [9, 10, 18]. С целью увеличения выявляемости тормозного феномена варьировали в широком диапазоне и параметры раздражения, и наркоз (тиопентал натрия, гексенал, уретан, морфин, нембутал), и фармакологические препараты, выключающие симпатическую нервную систему (индерал, обзидан, рауседил, орнид — в различных сочетаниях и дозировках). В каждом опыте наносили многократное раздражение как на фоне интактной, так и на фоне выключенной фармакологическими препаратами симпатической нервной системы. Поскольку преганглионарные симпатические нервные волокна, согласно холинергической гипотезе [40, 43, 53], образуют синапсы и с холин-, и с адренергическими внутрисердечными нейронами, то, естественно, блокада адренергических нейронов и постганглионарных симпатических волокон звездчатого ганглия, который мы раздражали, должны были способствовать выявлению тормозного эффекта.

Однако, несмотря на предпринятые усилия, только у трех собак из 27 (11%) нам удалось выявить урежение сердечных сокращений при раздражении звездчатого ганглия. У 2-х из них тормозный феномен (11% и 21% от исходной частоты сердечных сокращений) появлялся до введения фармакологических препаратов при очень сильном раздражении (30 и 60 В, 20 Гц, 1 мс) и не повторился после изменения положения электродов при последующих раздражениях. В третьем же случае торможение было выявлено только на фоне выключения симпатической нервной системы орнидом и было слабо выраженным (рис. 1 Б) и неустойчивым при повторных раздражениях (рис. 1 В). Возбудимость блуждающего нерва сохранялась хорошей (рис. 1 Г).

Во всех остальных 24 опытах при раздражении правого звездчатого ганглия у интактных животных (рис. 1 А) мы наблюдали обычное ускорение со  $184 \pm 12$  до  $261 \pm 13$  уд/мин, 42%,  $p < 0,001$  и усиление на  $31 \pm 2\%$  сердечных сокращений (по показателю  $\Delta p/\Delta t_{max}$ ,  $p < 0,001$ ), а также повышение артериального давления со  $103 \pm 8$  до  $127 \pm 8$  мм рт.ст. (23 %,  $p < 0,001$ ). Такое же раздражение звездчатого ганглия на фоне фармакологического выключения симпатической нервной системы изменением работы сердца не сопровождалось. Отсутствие положительного хроно-инотропного эффекта являлось закономерным, а отсутствие тормозного феномена было неожиданным, так как некоторые другие экспериментаторы в подобных условиях опыта наблюдали торможение работы сердца у кошек [53].

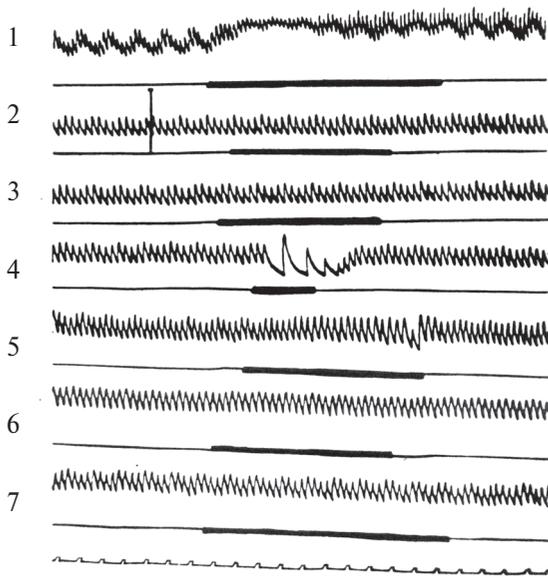
Дальнейшие исследования проводили на кроликах



**Рис. 1.** Изменение работы сердца у собаки в различных условиях. А,Б,В — раздражение правого звездчатого ганглия: А — до инъекции орнида, учащение и усиление, Б — на фоне действия орнида, слабое торможение, В — торможение не повторилось. Г — раздражение правого блуждающего нерва, также на фоне действия орнида, обычный тормозный эффект. На каждом фрагменте (А, Б, В, Г) сверху вниз: артериальное давление в общей сонной артерии (шкала 25-125 мм рт.ст.), давление в левом желудочке сердца (шкала 0-100 мм рт.ст.) и его первая производная  $\Delta p/\Delta t$  (шкала 4000 мм/с). Отметка времени вверху 1 с, отметка раздражения — штрих на каждом фрагменте.

[8, 18]. У этих животных звездчатый ганглий удавалось отпрепарировать, не вскрывая грудную клетку, что значительно упрощало подготовительную часть опыта и являлось более физиологичным (животное находилось на естественном дыхании, полностью исключалась геморагия, подсыхание органов грудной клетки, не падало так резко кровяное давление, как у животных при вскрытой грудной клетке).

Однако результаты и второй серии экспериментов, выполненной на 35 кроликах, практически совпали с предыдущими, что также было неожиданным фактом [8, 18]. Хотя в каждом опыте применялось многократное раздражение звездчатого ганглия различной интенсивности как на фоне фармакологического выключения симпатической нервной системы, так и у инта-



**Рис. 2.** Изменение частоты сердечных сокращений у морской свинки с предварительно (за 3 недели) перерезанным правым блуждающим нервом. 1,2 — раздражение правого звездчатого ганглия: 1 — до инъекции пропранолола, ускорение сердечных сокращений и повышение артериального давления, 2 — на фоне действия пропранолола, деятельность сердца без изменений. 3,4 — раздражение блуждающего нерва: 3 — правого, дегенерированного, деятельность сердца не изменяется, 4 — левого, интактного, обычное торможение. 5,6 — раздражение левого звездчатого ганглия: 5 — слабое торможение, 6 — торможение выключено атропином. 7 — раздражение левого блуждающего нерва — торможение также выключено. На каждом фрагменте (1-7) артериальное давление и нулевая линия с отметкой раздражения — более жирная часть линии. Отметка времени 1 с.

ктных животных, только лишь у 5 из них (14% — в 2-х случаях до введения орнида, в 3-х — на фоне действия орнида) удалось выявить тормозный эффект. Орнид, как известно, блокирует выброс катехоламинов симпатическими нервами при их возбуждении. У всех остальных 30 кроликов раздражение правого звездчатого ганглия вызывало учащение (с  $270 \pm 10$  до  $309 \pm 11$  уд/мин, 14%,  $p < 0,001$ ) и усиление (по показателю  $\Delta p/\Delta t_{max}$  на  $17 \pm 1\%$ ,  $p < 0,001$ ) сердечных сокращений. Артериальное давление возрастало незначительно — с  $91 \pm 3$  до  $98 \pm 9$  мм рт.ст.; 8%,  $p > 0,2$ .

В процессе проведения исследований обнаружили, что в случае расположения блуждающего нерва в 2-3 мм от звездчатого ганглия, раздражение последнего на фоне действия пропранолола или орнида всегда сопровождалось отрицательным хронотропным эффектом [18]. Если же блуждающий нерв находился в 6-9 мм от раздражающих электродов, работа сердца не изменялась. Подобные ситуации могли создавать в каждом опыте неограниченное число раз. Так, в одном из них раздражение правого звездчатого ганглия у инта-

ктного животного вызывало обычный положительный хроно- (с 225 до 257 уд/мин, 13,6%) и инотропный эффект ( $\Delta p/\Delta t$ : 4100-5200 мм/с, 26%). Такое же раздражение звездчатого ганглия на фоне действия орнида изменением работы сердца не сопровождалось, в то время как повторное раздражение (блуждающий нерв находился в 2-3 мм от электродов) вызывало значительное урежение сердечных сокращений (со 186 до 129 уд/мин., 30,6%). Эти факты свидетельствуют о том, что тормозный феномен по своему происхождению является вагусным, что подтверждается также исключением его с помощью атропина. На основании этих результатов мы предположили, что редко встречающееся торможение частоты сердечных сокращений при раздражении звездчатого ганглия у кроликов также является результатом возбуждения парасимпатических волокон блуждающего нерва, веточки которого анастомозируют с веточками звездчатого симпатического ганглия [18].

Для исследования механизмов осуществления тормозного феномена, выявляющегося в редких случаях, независимо от расположения блуждающего нерва относительно электродов, с помощью которых раздражали звездчатый ганглий, поставили опыты в хронических условиях с предварительной перерезкой и дегенерацией правого блуждающего нерва на 44 кроликах, правостороннюю ваготомию которым проводили за 2-4 недели до основной части эксперимента. Методической особенностью этих опытов являлось то, что вместо давления в левом желудочке сердца и его первой производной регистрировали импеданс передней стенки левого желудочка, что являлось критерием амплитуды сокращений и расслаблений левого желудочка и косвенным показателем силы его сокращений. Подсчитывали в этих опытах и частоту сердцебиений. Раздражение правого звездчатого ганглия у этих кроликов до введения фармакологических препаратов вызывало такой же, как и в острых опытах, положительный хронотропный эффект и увеличение изменений импеданса с  $7,5 \pm 0,51$  до  $11,4 \pm 0,82$  Ом (52%,  $p < 0,001$ ), а такое же раздражение на фоне действия пропранолола и контрольное раздражение правого дегенерированного блуждающего нерва изменением работы сердца не сопровождалось ни в одном из 44 опытов, что свидетельствует о вагусном происхождении изучаемого феномена [18].

Таким образом, у собак и кроликов торможение деятельности сердца звездчатым ганглием встречается редко (у 11% и 14% особей, соответственно) и является следствием возбуждения парасимпатических волокон вагуса, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия или распространением петель раздражающего тока на блуждающий нерв. Это значит, что и холинергическая гипотеза о, так называемом, симпатическом торможении деятельности сердца в опытах на

собаках и кроликах не подтвердилась. Поскольку результаты наших опытов находились в явном противоречии с наблюдениями других исследователей [26, 28, 53], возникла необходимость продолжить изучение спорного вопроса на других видах животных.

Эти опыты, как и на кроликах, выполнены в острых (37 кошек и 28 морских свинок) и в хронических условиях эксперимента (12 кошек и 15 морских свинок) с предварительной перерезкой и дегенерацией правого блуждающего нерва (нерв перерезали за 2-4 недели до основной части эксперимента). В острых опытах в грудной полости препарировали, как правило, один правый звездчатый ганглий, в хронических — оба: и правый, и левый, при вскрытой грудной клетке и искусственном дыхании в обоих случаях. Исследования начали на морских свинках [17].

В первой, контрольной, серии острых опытов авторы убедились в том, что раздражение звездчатого ганглия интактных морских свинок вызывает обычное ускорение сердечных сокращений с  $222 \pm 6$  до  $280 \pm 11$  уд/мин (26%,  $p < 0,001$ ) и повышение артериального давления с  $57 \pm 4$  до  $82 \pm 6$  мм рт.ст. (43%,  $p < 0,001$ ). Стимуляция же звездчатого ганглия на фоне фармакологического выключения симпатической нервной системы у 9-ти из 10-ти животных вызывала урежение сердцебиений со  $160 \pm 5$  до  $125 \pm 4$  уд/мин (22 %,  $p < 0,001$ ), сопровождавшееся некоторым повышением систолического артериального давления с  $51 \pm 4$  до  $55 \pm 6$  мм рт.ст. (3%,  $p > 0,1$ ) за счет эффекта Старлинга.

Во второй серии экспериментов на 9-ти животных выяснили, что торможение сердечной деятельности, развивающееся при раздражении звездчатого ганглия у морских свинок на фоне пропранолола, выключается ганглиоблокаторами. Полученные факты свидетельствуют о том, что это торможение осуществляется, действительно, преганглионарными волокнами звездчатого ганглия, синаптически связанными с внутрисердечными тормозными нейронами, которые могли быть либо холинергическими, либо какой-то иной природы.

Основываясь на этом предположении, поставили третью серию экспериментов на 10 морских свинках [16, 17]. В опытах выявили, что раздражение звездчатого ганглия на фоне действия пропранолола, как и следовало ожидать, вызывало торможение работы сердца, которое (рис. 3.5.), было не ярко выражено и выключалось атропином (рис.3.6.) — блокатором М-холинорецепторов, что подтвердило предположение о холинергической природе нейронов, тормозящих работу сердца при раздражении звездчатого ганглия. Однако, в отличие от других авторов [40, 43, 53], основываясь на результатах собственных опытов, выполненных на кроликах и собаках, мы полагали, что, так называемый, симпатический тормозный эффект осуществляется не с помощью преганглионарных симпатических,

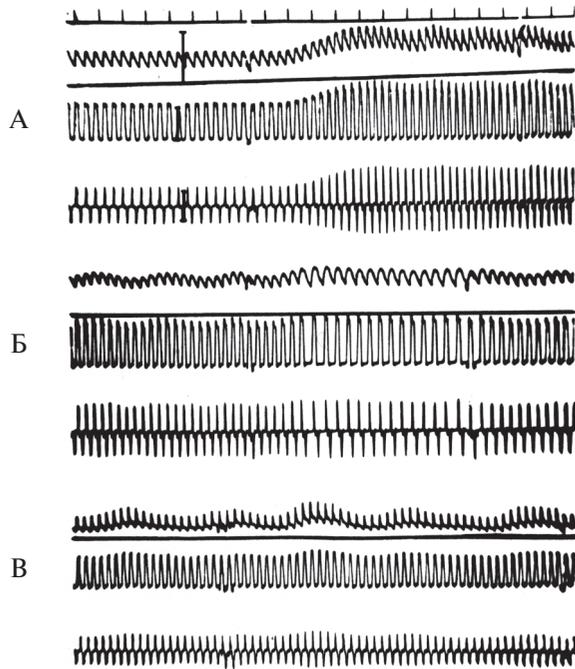
а с помощью преганглионарных парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия.

С целью выяснения происхождения преганглионарных тормозных нервных волокон звездчатого ганглия (симпатические или парасимпатические) поставили хроническую серию экспериментов на 15 морских свинках с предварительной перерезкой и дегенерацией правого блуждающего нерва [16, 17]. Закономерный исход всех опытов данной серии иллюстрируется несколькими фрагментами кимограммы одного из них (рис.2), где показано, что раздражение правого звездчатого ганглия, то есть, на стороне, где блуждающий нерв дегенерирован, до введения фармакологических препаратов (рис.2.1) у хронических животных вызывало обычный эффект ускорения. Такое же раздражение на фоне действия адrenoблокаторов изменением работы сердца не сопровождалось (рис.2.2).

Причем, стимулирующий эффект был выключен пропранололом, а тормозный не выявлялся из-за того, что блуждающий нерв к моменту постановки основной части опыта был дегенерирован. Поэтому, естественно, что контрольное раздражение правого блуждающего нерва также не вызывало торможения сердечной деятельности (рис.2.3). В то время как раздражение левого блуждающего нерва, который перерезали только в момент постановки основной части опыта и сохраняли его в хорошем функциональном состоянии, оказывало обычное-тормозное влияние на работу сердца (рис.2.4). Весьма важным в этих опытах является тот факт, что раздражение левого звездчатого ганглия (рис.2.5) на фоне действия адrenoблокаторов приводило к торможению сердцебиений, которое выключалось и ганглиоблокаторами, и атропином (рис.2.6); естественно, что выключался при этом и тормозный эффект левого блуждающего нерва (рис.2.7).

Таким образом, согласно нашим данным [9, 16, 17], торможение работы сердца, возникающее у морских свинок при раздражении звездчатого ганглия, является результатом возбуждения преганглионарных парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия. В сердце, как известно, парасимпатические волокна образуют синаптические контакты с холинергическими нейронами. По-видимому, и в опытах на кошках тормозное влияние звездчатого ганглия на деятельность сердца осуществлялось с помощью парасимпатических веточек блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия [40, 43, 53].

С целью решения спорного вопроса о механизмах изучаемого явления, дальнейшие исследования проводили на кошках, еще и потому, что не исключалась возможность наличия разных механизмов осуществления тормозного эффекта у различных видов животных. Однако, результаты этих опытов практически



**Рис. 3.** Изменение деятельности сердца кошки при раздражении правого звездчатого ганглия в различных условиях. А — до инъекции орнида, усиление и учащение, Б — на фоне действия орнида, торможение, В — торможение выключено димеколином. На каждом фрагменте (А,Б,В) сверху вниз: артериальное давление в общей сонной артерии (шкала 50-150 мм рт.ст.), давление в левом желудочке сердца (шкала 0-100 мм рт.ст.) и его первая производная  $\Delta p/\Delta t$  (шкала 4000 мм/с). Отметка времени вверху для всех фрагментов 1 с, отметка раздражения — штрих на каждом фрагменте.

совпали с предыдущими, поэтому приводим лишь их цифровые данные и иллюстрации.

В первой серии острых опытов (15 кошек) убедились в том, что, действительно, раздражение правого звездчатого ганглия в условиях фармакологического выключения симпатической нервной системы, но при интактной парасимпатической нервной системе, как правило, вызывает торможение сердечной деятельности (рис. 3 Б) [10, 12]. Наиболее четко оно было выражено при стимуляции сердечной веточки, которую чаще всего и раздражали в последующих экспериментах (в острых опытах — правого ганглия, в хронических — обоих).

Вторая серия острых опытов (11 кошек) поставлена с ганглиоблокаторами, третья (также 11 кошек) — с атропином, четвертая — хроническая (6 опытов с атропином, 6 опытов с ганглиоблокаторами) — в условиях дегенерации правого блуждающего нерва. Во всех сериях опытов раздражение звездчатого ганглия (в острых — правого, в хронических — левого) средней интенсивности (10 В) до введения фармакологических препаратов вызывало ускорение (с  $177 \pm 9$  до  $218 \pm 11$  уд/мин., 23%,  $p < 0,001$ ) и усиление (на  $38 \pm 3\%$ ,  $p < 0,001$  по показателю  $\Delta p/\Delta t$ ) сердечных сокращений и повы-

шение артериального давления со  $129 \pm 8$  до  $159 \pm 8$  мм рт.ст. (23%,  $p < 0,001$ , рис. 3 А), в то время как более сильные раздражения (20-30 В) в половине опытов приводили к тормозному эффекту [15].

При стимуляции же звездчатого ганглия (в острых — правого, в хронических — левого) в условиях фармакологического выключения симпатической нервной системы тормозный феномен выявлялся значительно чаще: у 46 животных из 49 наблюдалось урежение сердцебиений со  $146 \pm 7$  до  $108 \pm 6$  уд/мин (26%,  $p < 0,001$ ), артериальное давление и сила сердечных сокращений практически не изменялись (рис. 3 Б). Торможение, как и в опытах на морских свинках, выключалось ганглиоблокаторами (рис. 3 В) и атропином или метацином. Торможение отсутствовало у хронических кошек при раздражении правого звездчатого ганглия, то есть на стороне дегенерированного вагуса. В то время, как стимуляция левого звездчатого ганглия на фоне действия орнида или пропранолола у этих же хронических кошек, где блуждающий нерв хотя и перерезался во время острой части опыта, но находился в хорошем функциональном состоянии, сопровождалось угнетением сердечной деятельности, которое, естественно, выключалось и ганглиоблокаторами, и атропином.

Таким образом, большое число острых и хронических опытов, большое число изученных реакций сердца, применение различных фармакологических препаратов, а также однозначность полученных результатов позволили нам сделать убедительный вывод о механизмах осуществления торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва: тормозный эффект является результатом возбуждения парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия [10-12, 15-18]. В сердце же, как известно, парасимпатические волокна образуют синаптические контакты с холинергическими нейронами. Возбуждение же симпатических преганглионарных и постганглионарных нервных волокон оказывает только стимулирующее влияние на сердце. Симпатический нерв мог бы оказывать двойное влияние на сердце (замедляющее и ускоряющее) только при наличии его тонуса. Однако, согласно сложившимся представлениям, тонус симпатического нерва практически не выражен. Хотя имеются и противоположные данные, свидетельствующие о том, что тонус симпатического нерва выражен достаточно хорошо. Поэтому следующий раздел нашего обзора посвящен именно этому вопросу.

#### 4. Тонус симпатических нервов и торможение деятельности сердца

Наличие или отсутствие тонуса нерва играет исключительно важную роль в осуществлении приспособ-

бительных регуляторных реакций — в случае наличия тонуса, один и тот же нерв может оказывать двоякое (угнетающее и стимулирующее) влияние на орган. В частности, при увеличении тонуса симпатического нерва наблюдалось бы учащение, а при понижении тонуса нерва — урежение частоты сердечных сокращений. Однако наличие и степень выраженности тонуса симпатической нервной системой для сердца дискутируется [24].

Большинство исследователей считает, что в отличие от ярко выраженного тонуса вагуса, тонус симпатикуса выражен слабо или совсем не наблюдается [3]. Это подтверждается, в частности, результатами опытов, в которых обнаружено, что выключение симпатической нервной системы резерпином или пропранололом [32] уменьшает степень выраженности атропиновой и ваготомической тахикардии у собак и кошек лишь незначительно. Выключение симпатической нервной системы пропранололом у интактных собак и людей либо не изменяло частоту сердечных сокращений [42], либо снизило ее также незначительно [33].

Однако имеется и противоположное мнение — тонус симпатической нервной системы выражен достаточно хорошо. Это заключение также базируется на экспериментальных данных. В частности, сообщается [22], что подавление активности симпатической нервной системы у собак уменьшает частоту сердечных сокращений с 100 до 60 уд/мин, то есть на 40%. Это постоянное влияние симпатического нерва называется его тонусом, отмечают авторы. Но в состоянии покоя тонус блуждающего нерва преобладает над тонусом симпатического нерва, поскольку ритм полностью денервированного сердца (собственный ритм) существенно выше, чем интактного [22]. Близкие к этим результаты получены и другими исследователями также в опытах на собаках, частота сердечбиений у которых после инъекции пропранолола — блокатора бета-адренорецепторов, — уменьшалась на 25% [55].

О наличии тонуса симпатической нервной системы свидетельствуют и эксперименты, выполненные в условиях наркоза при температуре 20-25°C на серебристом карасе, частота сердечбиений у которого после блокады бета-адренорецепторов пропранололом (1 мг/кг) уменьшилась на 22% [29]. У этих животных обнаружена с помощью флюоресцентного метода адренергическая иннервация в стенках всех камер сердца [29]. По мнению некоторых авторов, наибольшим симпатическим тонусом обладают кролики, крысы, куры.

О наличии тонуса симпатических нервов свидетельствуют и некоторые наблюдения на людях. Так, например, блокада правого звездчатого узла у 17 обследованных лиц вызывала уменьшение частоты сердечных сокращений, в среднем, с 80 до 69 в минуту, левого — не вызывала столь выраженной брадикардии [50].

Таким образом, противоречивость цитированных

данных побудила нас продолжить эти исследования с целью уточнения степени выраженности тонуса симпатических нервов и их роли в регуляции деятельности сердца. При постановке собственных опытов мы уделяли особое внимание условиям выполнения конкретного эксперимента (острые или хронические опыты, дозировки фармакологических препаратов, эмоциональное напряжение подопытного животного и т.п.), поскольку ранее, при изучении механизмов вагусного ускорения сердцебиений, мы обнаружили у различных исследователей ряд методических недостатков, устранение которых помогло решить проблему с вагусным ускорением сердечных сокращений.

В первой серии собственных экспериментов, посвященных изучению тонуса симпатикуса, на 46 животных разных видов (голуби, крысы, морские свинки, собаки) определяли оптимальные дозы фармакологических агентов, надежно выключающих симпатическую и парасимпатическую нервную систему. Только в этом случае можно сделать убедительные выводы о степени выраженности тонуса того или иного отдела вегетативной нервной системы. Звездчатый ганглий или его сердечные веточки раздражали в грудной клетке до и после инъекции орнида — 5-30 мг/кг и индерала — 0,5-3,0 мг/кг. Подбирали дозу препарата, при которой раздражение нерва не ведет к изменению деятельности сердца. Блуждающий нерв раздражали в области шеи [14].

Чтобы судить о тонусе симпатического нерва, парасимпатический должен быть надежно заблокирован.

В опытах установили, что орнид надежно блокирует симпатическую нервную систему только в дозах 20-30 мг/кг, а индерал — 1-3 мг/кг. Причем, у морских свинок симпатический нерв надежно блокируется индералом при внутривенном его введении в количестве 1 мг/кг, а у голубей близкий к этому блокирующий эффект достигается дозой 2-3 мг/кг, но при внутримышечном введении [14]. Если доза препарата окажется недостаточной, то вывод, сделанный на основании полученных в эксперименте результатов, будет ошибочным.

Парасимпатический тормозный эффект раздражения блуждающего нерва у голубей выключается метацином-блокатором М-холинорецепторов, вводимом в дозе 3 мг/кг внутримышечно, а у собак — 0,5 мг/кг при внутрибрюшинном или подкожном (в холку) введении. Однако тормозный эффект естественной импульсации полностью устраняется у голубей внутримышечной инъекцией метацина 2 мг/кг, о чем свидетельствует увеличение частоты сердечных сокращений с  $188 \pm 13$  до  $376 \pm 19$  (100%,  $p < 0,001$ ) с возрастанием вводимой дозы метацина только в диапазоне от 0,03 до 2 мг/кг, а дальнейшее увеличение дозы вводимого метацина до 3 мг/кг не вызывает дополнительного учащения сердцебиений (49 животных). Показатели частоты сердцебиений снимали



**Рис. 4.** Частота сердечных сокращений у крысы (1, 2) и морской свинки (3, 4) в условиях хирургической стадии уретанового наркоза: 1, 3 — до инъекции орнида, 2, 4 — на фоне действия орнида (без изменений). Везде запись ЭКГ, отметка времени 1 с.

через 10-15 минут после инъекции индерала или метацина и через 20-30 минут после введения орнида — время, достаточное для блокады симпатической и парасимпатической нервной системы указанными фармакологическими препаратами, о чем судили по отсутствию изменений частоты сердечных сокращений при раздражении нерва в эти сроки и позже [14]. Только после определения оптимальных доз препаратов, блокирующих симпатическую и парасимпатическую нервную системы, и определения времени их действия, приступили непосредственно к исследованию тонуса симпатической нервной системы.

С этой целью в экспериментах на 16-ти белых беспородных крысах и 10-ти морских свинок в условиях уретанового наркоза (1,5-2,0 г/кг, внутривенно) без хирургических вмешательств выявили, что блокада симпатической нервной системы орнидом (30 мг/кг, внутривенно) не изменяла частоту сердечных сокращений у морских свинок (рис. 4.3, 4.4) — до инъекции орнида она составляла  $315 \pm 7$  уд/мин, на фоне действия орнида —  $317 \pm 8$  уд/мин,  $p > 0,5$  и несколько увеличивала частоту сердечных сокращений у крыс (рис. 4.1 и 4.2): с  $309 \pm 16$  до  $327 \pm 17$  уд/мин (6%,  $p > 0,5$ ), но это различие недостоверно, причина его обсуждается ниже [14]. При наличии тонуса симпатической нервной системы блокада этого нерва, естественно, должна была бы уменьшить частоту сердечных сокращений, а не увеличить.

Это нашло свое объяснение в 22 опытах с раздражением блуждающего нерва у крыс, морских свинок и голубей, в которых обнаружили, что у голубей орнид также надежно выключает блуждающий нерв, как и симпатический. Поэтому у голубей после введения орнида возникает учащение сердечных сокращений. А у крыс и морских свинок тормозное влияние, по крайней мере, при раздражении блуждающего нерва, не ослабевало после введения орнида. Однако при естест-

венной импульсации не исключено, что орнид незначительно ослабляет тормозное влияние блуждающего нерва на деятельность сердца и у крыс, что и могло привести к незначительному учащению сердцебиений вследствие частичного уменьшения тормозного тонуса вагуса [13, 14].

Считают, что крысы относятся к группе животных (кролики, крысы, куры), обладающей наибольшим симпатическим тонусом. Однако, в наших опытах выключение симпатической нервной системы при интактных блуждающих нервах не уменьшило частоту сердцебиений, что свидетельствует об отсутствии тонуса симпатической нервной системы у крыс. Поскольку интактная парасимпатическая нервная система могла повлиять на результат опытов, следующую серию экспериментов поставили на 8-ми крысах после предварительной перерезки обоих блуждающих нервов, то есть в условиях, когда частота сердечных сокращений у подопытных животных после инъекции орнида могла изменяться только за счет выключения симпатической нервной системы [14]. В опытах выявили, что ваготомия, сама по себе, увеличивала частоту сердцебиений с  $338 \pm 19$  до  $469 \pm 11$  уд/мин (39%,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о выраженном тормозном тонусе блуждающего нерва у крыс. Последующее надежное выключение симпатической нервной системы орнидом (30 мг/кг) уменьшало частоту сердечных сокращений у ваготомированных крыс всего лишь с  $469 \pm 11$  до  $449 \pm 19$  уд/мин (5%,  $p > 0,1$ ), что также свидетельствует об отсутствии тонуса симпатической нервной системы у крыс (рис. 5.3, 5.4, 5.5).

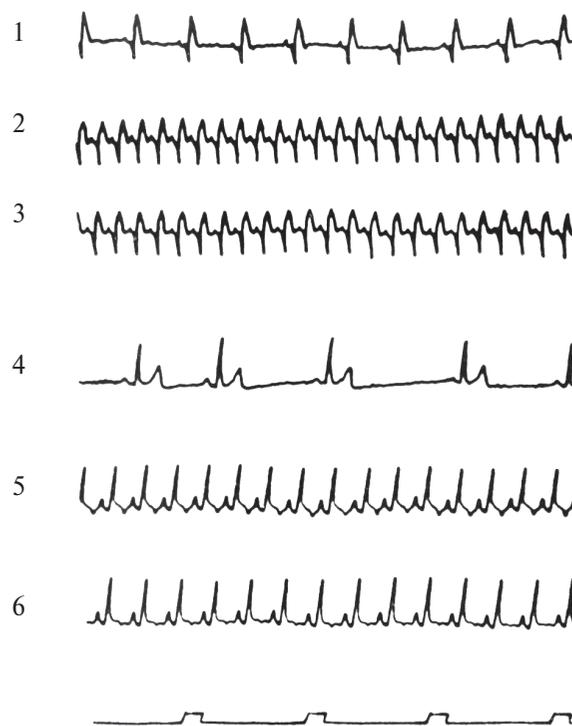
Поскольку известно, что наркоз может существенно изменить тонус ЦНС и, естественно, вегетативной нервной системы, для уточнения степени выраженности тонуса симпатического нерва дальнейшие исследования выполнили в хронических условиях без каких-либо хирургических вмешательств и без наркоза (регистрировали только ЭКГ). Подопытным животным делали инъекции только фармакологических препаратов, выключающих симпатический или парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В этих экспериментах животные находились в естественной позе в спокойном состоянии в условиях, исключающих их движения: собака — в станке в ляжках, голубь — в «гнезде» из ваты, не туго забинтованный поперек тела. Регистрацию ЭКГ проводили, когда животное в опыте находилось абсолютно спокойным, а ритм сердца устойчивым (подробнее методику см. [13]). Только в подобных условиях можно получить надежные результаты о наличии или отсутствии тонуса вегетативных нервов. В каждом, эксперименте контрольную регистрацию ЭКГ осуществляли многократно в течение 20-40 минут до установления стабильного фона частоты сердечных сокращений на возможно низком уровне, после чего вводили фармакологические препараты.

В опытах выявили [21], что инъекция пропранолола (2-3 мг/кг) 11-ти голубям уменьшала частоту сердечных сокращений у них с  $143 \pm 8$  до  $134 \pm 10$  уд/мин (6%,  $p > 0,2$ ). Инъекция орнида 11-ти собакам уменьшала частоту сердцебиений у них с  $95 \pm 4$  до  $90 \pm 5$  уд/мин (5%,  $p > 0,2$ ).

Для получения более надежных результатов последнюю серию экспериментов выполнили на 7-ми голубях и 9-ти собаках в условиях предварительной блокады парасимпатической нервной системы с помощью метацина. В экспериментах обнаружили, что инъекция метацина, сама по себе, весьма сильно увеличивала частоту сердечных сокращений и у голубей — с  $147 \pm 9$  до  $389 \pm 33$  уд/мин (165%,  $p < 0,001$ , рис. 5.2), и у собак — с  $89 \pm 6$  до  $248 \pm 11$  уд/мин (179%,  $p < 0,001$ , рис. 5.5), что свидетельствует о ярко выраженном тоне блуждающего нерва у этих животных. Последующая блокада симпатической нервной системы индералом на фоне действия метацина у голубей уменьшила частоту сердечных сокращений всего лишь с  $389 \pm 33$  до  $366 \pm 34$  уд/мин (6%,  $p > 0,2$ , рис. 5.3), а у собак орнидом — с  $248 \pm 11$  до  $236 \pm 14$  уд/мин (5%,  $p > 0,1$ , рис.5.6). Результаты этих опытов, во-первых, подтверждают наличие ярко выраженного тонуса блуждающего нерва и у голубей, и у собак, а во-вторых, свидетельствуют о том, что тонус симпатической нервной системы у этих животных практически не выражен [14]. В действительности же уменьшение частоты сердечных сокращений вследствие выключения симпатической нервной системы у собак и голубей совсем не наблюдалось. Дело в том, что в специальных опытах на 8-ми голубях и 9-ти собаках мы обнаружили, что частота сердечных сокращений после инъекции им атропина в интервале 15-25 мин уменьшается сама по себе и без выключения симпатической нервной системы. Так, в интервале 15-25 мин у голубей она снижалась на 17 сокращений за минуту, а у собак — на 6; в интервале 10-15 минут после инъекции подопытным животным атропина частота сердечных сокращений более стабильна, а в последующем она постепенно уменьшается.

Значительное (на 20-40%) уменьшение частоты сердечных сокращений у собак и рыб, наблюдавшееся в опытах других исследователей [22, 29], согласно нашим данным, является следствием не выключения симпатической нервной системы, а результатом влияния условий эксперимента и, в частности, действия наркоза, оперативных вмешательств, возможной гипотермии. Если симпатическая нервная система блокировалась после перерезки блуждающих нервов или их блокады атропином, вызывающих тахикардию, то надо учитывать, что эта тахикардия с течением времени уменьшается и сама по себе, без введения симпатолитиков.

Таким образом, в покое тонус симпатических нервов для сердца не выражен.



**Рис. 5.** Изменение частоты сердечных сокращений у бодрствующих голубя (1,2,3) и собаки (4,5,6) без наркоза, находящихся в спокойном состоянии. 1,4 — фон, 2,5 — после инъекции метацина — ярко выраженное учащение сердечных сокращений, 3 — после инъекции индерала (без изменений), 6 — после инъекции орнида (незначительное урежение), везде запись ЭКГ, отметка времени 1 с.

Симпатическая нервная система (вследствие отсутствия тонуса для сердца) в покое не оказывает влияния на частоту и силу сердечных сокращений. Сложившееся ранее представление о роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца остается в силе. В спокойном состоянии организма частота и сила сердечных сокращений определяется степенью выраженности тонуса блуждающего нерва и гуморальными агентами. Однако при физическом и эмоциональном напряжении работа сердца увеличивается, вследствие уменьшения тормозного тонуса блуждающего нерва, возбуждения симпатической нервной системы и выброса в кровь дополнительного количества биологически активных веществ и, в первую очередь, — катехоламинов.

Таким образом, в обзоре проанализированы не только материалы о «симпатическом» торможении деятельности сердца (раскрыт механизм феномена, который активно изучался на протяжении полувека), но проанализированы новые факты о роли  $\alpha$ -адренорецепторов и тонуса симпатикуса в регуляции работы сердца, что обеспечило более надежный вывод о механизме, так называемого, симпатического торможения работы сердца.

## Литература

1. Бабминдра В.П. Нейрогенная организация вегетативных ганглиев. - В кн.: Физиология вегетативной нервной системы (руководство по физиологии)//Л.: 1981, с.35-65.
2. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах// М.: Медицина, 1980, - 292 с., ил.
3. Конради Г.П. Значение эфферентной иннервации сердца. - В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сердца// Л.: Наука, 1980, с.400-411.
4. Мейер С. Влияние катехоламинов на метаболизм сердечной мышцы. В кн.: Метаболизм миокарда//М., 1975, с.268-286.
5. Мячина Л.Я. Адренергические и холинергические структуры сердца. - В сб.: «Закономерности морфогенеза скелетной и сердечной мускулатуры»//Куйбышев, 1980, с.118-123.
6. Ноздрачев А.Д. Общий курс физиологии человека и животных// М.: «Высшая школа», 1991, т. 2, 528 с., ил.
7. Павлов И.П. Центробежные нервы сердца (1883). - Полное собрание соч. М.-Л., т.1, 1951, с.87-217, 419-457.
8. Смирнов В.М. Механизм торможения работы сердца симпатическим нервом. - В кн.: Центральная регуляция кровообращения IV Всес.симп / Киев, 1981, с.114-115.
9. Смирнов В.М. Механизмы двоякого влияния симпатического и парасимпатического нервов на функции внутренних органов //Автореферат, Минск, 1984, 38 с.
10. Смирнов В.М. Механизм тормозного влияния звездчатого ганглия на деятельность сердца// Бюлл. эксп. биол. и мед., 1985, т. XCIX, N 4, с.390-392.
11. Смирнов В.М. Торможение деятельности сердца звездчатым ганглием//Кардиология, 1985, т.25, N 8, с. 69-72.
12. Смирнов В.М. Механизм торможения деятельности сердца звездчатым ганглием у кошек и морских свинок// Физиол. журн. СССР, 1986, т.72, N 1, с.104-108.
13. Смирнов В.М. Парасимпатическое происхождение атропиновой и метопрололовой тахикардии // Кардиология, 1991, т.31, N1, с.5-8.
14. Смирнов В.М. Исследование тонуса симпатической нервной системы // Бюлл.эксп.биол. и мед., 1993, N 5, с.451-453.
15. Смирнов В.М., Поляков С.Э. Существует ли симпатическое торможение работы сердца у кошек. - В кн.: Регуляция деятельности сердца и коронарного кровообращения// Тр.П МОЛГМИ, т. 83, сер.: физиол. М., в.2, 1977, с.130-136.
16. Смирнов В.М., Пригарина А.Э. Торможение сердечной деятельности у некоторых видов животных при раздражении симпатического нерва. - В кн.: Проблемы сравнительной электрокардиологии/ Всес. симп. Сыктывкар, 1979, с.187.
17. Смирнов В.М., Пригарина А.Э. Анализ механизмов торможения работы сердца симпатическим нервом. - В кн.: Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины // Тр. П МОЛГМИ, т. CXXIX, сер.: биолог., в. 3, М., 1979, с.131-132.
18. Смирнов В.М., Лычкова А.Э., Лычков А.А. Исследование регуляции сердечной деятельности звездчатым ганглием у собак и кроликов// Физиол.журн.СССР, 1983, т.69, N 11, с. 1509-1511.
19. Сосунев А.А., Афонская Н.И., Острогорский Ю.М., Смирнова С.Ю. Гистохимическое исследование адренергической иннервации сердца при экспериментальном инфаркте миокарда, леченном внутривенным введением нитроглицерина// Кардиология, 1982, т.22, N 3, с.109-113.
20. Фролькис В.В. Эффекты раздражения сердечных нервов. - В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сердца// Л., 1980, с.350-363.
21. Чинкин А.С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-: бета - адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации// Успехи физиологических наук, 1992, т. 23, № 3, с. 97 - 103.
22. Шмидт Р. и Тевс Г. Физиология человека, М.: Мир, 1976, т.2, 641с., ил.
23. Эккерт Р., Рэнделл Д., Огастин Дж. - Физиология животных, т.1 //М.: «Мир», 1991, 285 с.: ил.
24. Battarbee Harold D., Zavec James H., Betzing Kenneth W. Vagal and sympathetic components of the heart rate reflex in chronic portal vein stenosis// Amer. J. Physiol., 1995, - 296, № 6, Pt 1, p. 892-901.
25. Burn J. N. The release of norepinephrine from the sympathetic postganglionic fiber//Bull. Johns Hopkins Hospital., 1963, v.112, N 4, p. 167-182.
26. Burn J. N. The function of acetylcholine released from sympathetic fibres// Clin. Exp. Pharmacol., 1977, v.4, N 1, p.59-100.
27. Burn J. N., Rand M. J. Sympathetic postganglionic mechanism. - Nature, (London), 1959, v.184, N 4681, p. 163-165.
28. Burn J. N., Rand M. J. A new interpretation of the adrenergic nerve fiber // Advances Pharmacol., 1962, v. 1, p.1-30.
29. Cameron John S. Autonomic nervous tone and regulation of heart rate in the goldfish. Carasius auratus// Comp.Biochem. and phisiol., 1979, v.63, N 2, p. 341-349.
30. Conlon Kelly, Collins Tanya, Kidd Cecil. Modulation of vagal actions on heart rate produced by inhibition of nitric oxide synthase in the anaesthetized ferret//Exp. Physiol., 1996, - 81, № 3, p. 547-550.
31. Cyon E.F., Ludwig C. 1866. Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen Nerven der Blutgefäße. Leipzig.
32. Donald., Samueloff S., Ferguson D. Mechanism of tachycardia caused by atropin in conscious dogs//Am. J. Physiol., 1967, v.312, N 4, p.901-910.
33. Ekblom B., Kilbom A., Soltisic J. Physial training, bradycardia and autonomic nervous system// Scand. J. Clin. Lab. Invest.,1973, v.32, N 3, p. 215-256.
34. Endoh M., Schumann H.-J., Krappitz N., Hillen B. Alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects on the ventricular myocardium: some aspects of struture-activity relationship of sympathomimetic amines// Jap. J. Pharmacol., 1976, v.26, N 2, p.179-190.
35. Furness J.B., Iwayama T. The arangement and identification of axons innervating the vas deferens of the guinea-pig// J. Anat., 1972, v.113, N 2, p.179-196.
36. Furnival C., Linden R.Y., Snow H.M. Chronotropic and inotropic effects on the dog heart of stimulating the efferent cardiac sympathetic nerves// J. Physiol., 1973, v.230, N 1, p.137-159.
37. Goldstone B.M., Windhame C.H. Cardiac adaptation to exercise// Pflug. Arch., 1967, Bd. 295, N 1, p.15-29.
38. Hirst G.D.S., Bramich N.J., Cousins H.M., Edwards F.R. Sympathetic neuro-effector transmission to pacemaker cells of the toad heart: Abstr. Symp. Physiol. Soc. «Diversity and Plast. Autonom. Func», Leeds, 1996 // J. Physiol. Proc., 1996, - 497, p. 29-39.
39. Hogan N.A., Casadei B., Paterson D.J. The nitric oxide donor mol-sidomine can increase heart rate independent of changes in arterial blood pressure in anaesthetized rabbits: Pap. Sci. Meet. Physiol. Soc., London, 6-8., 1997// J. Physiol. Proc., 1997, - 505, p. 19.
40. Juhas-Nagy A., Szentivanyi M. Separation of cardioaccelerator and coronary vasomotor fibres in the dog // Amer.J.Physiol., 1961, v.200, N 1, p.125-129.
41. Kato G., Ito S., Sakakibara R. Fibre analysis of the cardiac sympathetic nerve // Jap.J.Physiol., 1958, b, v.8, N 1, p.76-82.
42. Keroes J., Ecke R., Rappoport E. Ventricular function ouver in the exercising dog// Circul. Res., 1969, v.25, N 5, p.557-567.
43. Kiss E., Szentivanyi M. Uber der segmentalen Ursprung der durch das Caglioni stelliatum verlaufenden proganglionaren sympathischen Fasern// Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1957, v.11, F.3-4, S.339-345.
44. Mentel J., Kapeller K., Polongi S. Observation of small intenseli. Fluorescent cells in the inferior ganglion of cats witt an interruples adrenal blood suppliu// Folia morho; (CSSR), 1981, 29, 2, p.134-135.
45. Minneman K.P. Adrenergic receptor molecules Neurotransmitter Receptors // Pt 2. L.: Chapman and Hall, 1981, p.185-268.
46. Norris J.E., Wurster R.D. Inotropic responses of the canine heart during stimulation of cervical and thoracic anterior roots//Fed. Proc., 1974, v.33, N 3, part 1, p. 444.
47. Posner P., Larrar E.L., Rambert C.R. Inhibitory effects of catecholamines in canine cardiac Purkinje fibres// Amer. J. Physiol.,

## Смирнов В.М. — Механизм симпатического торможения деятельности сердца

- 1976, v.231, N 5, part 1, p.1415-1420.
48. Pradhan S. The adrenergic receptors in the cardiovascular system of the frog// Indian J.Med.Scl., 1971, v.25, N 3, p. 170-174.
  49. Rabinowitz B., Chuk L., Kligerman M., et al. Positiv inotropic effects of methoxamine: evidence for alpha-adrenergic receptors in ventricular miocardium // Amer. J. Physiol., 1975, v.229, N 3, p. 582-585.
  50. Rogers M.C., Batti G., McPeck B. et al. Lateralization of sympathetic control of the human sinus node: ECG changes of stellate ganglion block // Anesthesiology, 1978, v.48, N 2, p. 139-141.
  51. Schumann H.-J. Alpha-adrenoceptors on the mammalian heart // Jap. J. Pharmacol., 1978, v.28, Suppl., p.4P-5P.
  52. Sporrang B., Ehinger B., Falk B., Persson N. Distribution and interrelation of adrenergic and cholineesterase - containing nervo-terminals within different parts of the heart // Proc. 10th Int.Congr.Apat and 8th Ann.Meet.Jap.Assoc.Anat. Tokio, 1975, p. 41.
  53. Szentivanyi M., Kiss E. Uber die preganglionare sympathische Innervation des Herzens// Acta. Physiol. Scl., 1956, v.10, N 2-4, S. 337-347.
  54. Tanaka Hikaru, Matsuda Tomoyuki, Adachi Mika, Shigenobu koki. Effect of sympathectomy on inotropic responsiveness to -adrenoreceptor stimulation in developing mouse myocardia// Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1995, -73, № 9, p. 1285-1288.
  55. Urtuhaler F., Millar F., Burgess M., James M. Comparative dependence on adrenergic neural tone by automaticity in the sinus node// Pharm.Exp.Therap., 1973, v.187, N 2, p. 269-279.
  56. Vatner S.F., Higgins C.B., Braunwald E. Sympathetic and parasympathetic components of reflex tachycardis induced by hypotension in conschious dogs with and without heart failwe// Cardia. vasc. Res., 1974, v. 8, N 2, p. 153-161.
  57. Waxman Menashe B., Asta John A., Cameron Douglas A. Paradoxical bradycardia (vasodepression reaction) induced by inferior vena cava occlusion: The role - and -adrenergic receptors and their interaction//Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1994, - 72, № 11, p. 1277-1287.
  58. Whittsett J.A., Pollinger J., Matz S. Beta adrenergic receptors and catecholamine sensitive adenylate cyclase in developing rat ventricular myocardium effects of thyroid status//Pediatri.Res., 1982, v.16, p.463-469.
  59. Williamson Anthony P., Seifen Ernst, Lindemann Jon P., Kennedy Richard H.  $\alpha 1$  -Adrenergic receptor mediated positive chronotropic effect in right atria isolated from rats// Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1994, - 72, № 12, p. 1574-1579.

Поступила 19/12-2003

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ВО ВРЕМЯ СНА

Воронин И. М.

Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина

В последние годы особый интерес у кардиологов вызывают изменения основных сердечно-сосудистых параметров при сравнении бодрствования и сна. Недостаточное или избыточное понижение артериального давления (АД) ночью, снижение «циркадного индекса» имеет не только клиническое значение, но может и ухудшать прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях. В практике кардиологов широко используется классификация фибрилляции предсердий М. С. Кушаковского (1982), согласно которой первый клинико-патогенетический вариант характеризуется возникновением пароксизмов аритмии ночью во время сна. Автор связывает этот вариант с чрезмерными рефлекторными воздействиями блуждающего нерва на сердце.

Однако следует заметить, что даже нормальный сон не является однородным состоянием. Во время сна происходит периодическая и циклическая смена четырех стадий, так называемого, NREM-сна (от англ. non rapid eye movement) и REM-сна (от англ. rapid eye movement), каждой из которых присущи определенные особенности функционирования сердечно-сосудистой системы.

Общеизвестно, что в среднем во время сна у здоровых обследуемых происходит существенное понижение сердечного ритма (СР), системного АД и сердечного выброса [43]. Не изменяется или незначительно возрастает среднее общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [43]. Давление в легочной артерии (ДЛА) также существенно не меняется, по сравнению с бодрствованием, хотя возможны кратковременные эпизоды его повышения на 2-4 мм рт. ст. в течение 20 – 30 секунд [21].

Наиболее низкие показатели СР, системного АД и ДЛА регистрируются в NREM-сон. В среднем уменьшение частоты сердечных сокращений, системного АД и сердечного выброса в эту стадию сна составляет 5-10%, по сравнению с бодрствованием [1].

Но у здоровых людей различного возраста в норме возможны более значимые изменения сердечного ритма во время сна. М. Brodsky и Р. Sobotka, используя метод суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) при обследовании мужчин и женщин в возрасте 22-28 лет, обнаружили, что СР менее 40 ударов в минуту регистрируется у 8% женщин и у 24% мужчин [5, 37]. Синусовая аритмия одинаково часто наблюдается у мужчин и у женщин, но паузы до 2,06 сек, связанные с синусовой аритмией, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадами, были более продолжительными у мужчин. В среднем у мужчин

сердечный ритм замедляется более значительно, чем у женщин. Похожие данные получили Р. Vjerregaard и J. Kantelip [16]. Они обнаружили асистолию, продолжительностью более 2 секунд у 12-30% обследованных среднего и пожилого возраста. Следовательно, распространенность брадикардии во время сна увеличивается с возрастом. Кроме того, выраженная синусовая брадикардия во время сна регистрируется у спортсменов. У них синусовая брадикардия менее 40 ударов в минуту выявляется в 67% случаев, а в 19-37% наблюдений регистрируются паузы до 3 секунд [10].

Полагают, что описанные гемодинамические реакции объясняются изменением вегетативного нервного обеспечения во время сна, которое, в свою очередь, опосредуется через модификацию барорефлекторной чувствительности и реактивности. Установлено, что она уменьшается во время NREM-сна и увеличивается во время REM-сна.

Считается, что для NREM-сна характерно ослабление симпатического тонуса и усиление парасимпатического, а для REM-сна — относительное усиление симпатических влияний. Так было показано, что мышечная симпатическая нервная активность (СНА) имеет максимальные значения во время бодрствования, прогрессивно уменьшается во время NREM-сна, увеличивается во время REM-сна, превышая уровень бодрствования во время тонического REM-сна [15, 33, 38]. Кожная СНА также уменьшается во время NREM-сна, но не изменяется во время REM-сна [13].

В результате физиологической ваготонии, во сне происходит увеличение рефрактерных периодов желудочков, что было установлено R. Verrier в экспериментах на животных [44]. После двухсторонней хирургической денервации и введения препаратов, блокирующих мускариновые рецепторы, эти изменения отсутствовали, что указывает на ведущую роль парасимпатической нервной системы. У людей во время сна также происходит удлинение рефрактерных периодов предсердий, атриовентрикулярного узла, правого желудочка и уменьшение возможности индуцировать реципрокные тахикардии при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта [7]. Усиление парасимпатических влияний на сердце приводит к ночному увеличению интервала QT на ЭКГ [12], в то время как у лиц с диабетической полинейропатией подобных изменений не наблюдается [4].

В многочисленных исследованиях было показано, что NREM-сон сопровождается нарастанием от стадии к стадии спектра высоких частот СР, уменьшением спектра низких частот и отношения спектров низ-

ких и высоких частот. В REM-сон, наоборот, было выявлено увеличение спектра низких частот, отношения спектров и уменьшение удельного веса высоких частот, что, в целом, может быть сопоставимо с состоянием бодрствования [11, 40, 42]. Примечательно, что у мужчин, в сравнении с женщинами, симпатическая активация во время NREM-сна, а особенно в период REM-сна, выражена в гораздо большей степени [20, 12].

Во время REM-сна, наряду с небольшим повышением частоты СР, могут наблюдаться периоды брадикардии, сменяющиеся тахикардией. Среднее системное АД в этой стадии возрастает, по сравнению с NREM-сном, на 4 – 6%, но его уровень, как правило, не превышает значений АД во время бодрствования. Однако во время REM-сна АД становится нестабильным, и могут наблюдаться эпизоды повышения АД на 40 мм рт. ст. продолжительностью 20-30 секунд. Имеются сообщения об увеличении в эту стадию сна ОПСС, что ведет к региональной вазоконстрикции вследствие повышенной симпатической вазомоторной активности [38].

Таким образом, если для NREM-сна характерен относительно стабильный уровень функционирования сердечно-сосудистой системы, то для REM-сна, наряду с активацией моторных систем головного мозга и торможением спинальных мотонейронов, наблюдаются симпатическая активация, нестабильность СР и АД, преходящая вазоконстрикция, что нередко совпадает с фазическими компонентами REM-сна (быстрые движения глаз и миоклонии). Поэтому ряд исследователей связывает случаи внезапных смертей во сне с нестабильностью показателей сердечно-сосудистой системы во время REM-сна.

Еще в 1923 г. McWilliams J.A. сообщил о том, что смертельные осложнения при сердечно-сосудистых заболеваниях чаще регистрируются во время сна в интервале от 5 до 6 часов утра. Это время довольно часто соответствует REM-сну [22]. Позже аналогичные данные получили другие исследователи [23, 41]. Так, M. Mitler et al. в ходе широкомасштабного исследования при анализе свидетельств о смерти у лиц старше 65 лет с коронарной болезнью сердца и цереброваскулярной патологией, обнаружили два бимодальных пика смертности с акрофазами в 1800 и между 200 и 600. Примечательно, что ночью число смертей было значительно больше [23].

В литературе имеются сообщения об ухудшении коронарного кровотока во время REM-сна. Одно из первых сообщений принадлежит J. Nowling et al. [25]. Авторы зарегистрировали у ряда обследованных пациентов учащение эпизодов коронарной ишемии во время REM-сна. В дальнейшем были проведены экспериментальные исследования особенностей коро-

нарного кровотока в эту стадию сна. D. Kirby и R. Vergier установили, что во время эпизодов синусовой тахикардии во время REM-сна ток крови по венечным артериям, в среднем, возрастает на 35% [17]. Хотя у некоторых животных исследователи наблюдали увеличение этого показателя на 100% даже в тех случаях, когда отсутствовало повышение АД. Причиной указанных гемодинамических сдвигов авторы считают активацию симпатической нервной системы, так как при двухстороннем разрушении симпатических ганглиев этих изменений не отмечалось. В следующей серии экспериментов эти же авторы описали парадоксальное снижение кровотока в левой огибающей коронарной артерии во время REM-сна в том случае, если повышение скорости крови превышало 60% [18]. Это, по мнению авторов, объясняет возникновение приступов стенокардии во время сна. Позже W. Dickerson et al. также в экспериментах на животных установили, что 90% подобных эпизодов приходится на фазические, а 10% – на тонические компоненты REM-сна [8].

В Международной классификации расстройств сна названы, по меньшей мере, два серьезных аритмических синдрома, причинно связанные с особенностями кардиогемодинамики во время REM-сна.

C. Guilleminault в 1984 г. [14] обнаружил у четырех молодых здоровых мужчин с кардиалгиями и синкопальными состояниями в анамнезе эпизоды асистолии желудочков продолжительностью до 9 секунд во время REM-сна. Органическую сердечно-сосудистую патологию у них исключили, проведя коронаро- и вентрикулографию, внутрисердечное электрофизиологическое исследование, эхокардиографию и нагрузочные тесты. Причины этой патологии остались до конца не выясненными. Однако было высказано предположение о том, что в данном случае имеет место выраженная ваготония, так как аритмия была купирована введением атропина.

Также предполагается, что в основе синдрома внезапной ночной смерти эмигрантов из Юго-Восточной Азии, при жизни не имевших органической патологии сердца (но во время REM-сна была документирована фибрилляция желудочков) лежит электрическая нестабильность миокарда вследствие нарушения автономного контроля сердечной деятельности [26].

Имеется небольшое число сообщений, касающихся связи сердечных аритмий и стадий сна, хотя их данные разноречивы. Одним из первых на возможность возникновения желудочковых аритмий во время сна указали G. Rosenblatt et al. [32]. В исследовании R. Smith et al. [36] из 17 обследованных у 6 аритмии регистрировались, преимущественно, во время бодрствования, у 6 – во время REM-сна, а у 5 – во время NREM-сна. В работе T. Pickering было установлено, что уменьшение числа аритмий напрямую оп-

ределяется степенью понижения частоты СР и не зависит от реакций активации на электроэнцефалограмме [29]. J. Skinner в опытах на животных продемонстрировал, что при экспериментальной ишемии, вызванной перевязкой левой коронарной артерии, желудочковые тахикардии чаще развиваются в NREM-сон [35]. D. Nevins опубликовал случай возникновения атриовентрикулярной блокады II - III степени у 56-летнего пациента с сердечной недостаточностью только в REM-сон [24]. В свою очередь, K. Otsuka описал четырех пациентов с атриовентрикулярными блокадами I - III степени, у которых атриовентрикулярное проведение больше ухудшалось в NREM-сон и улучшалось в REM-сон [27].

Необходимо отметить, что состояние сердечно-сосудистой системы во время сна у здоровых людей во многом зависит от других систем организма. Наиболее демонстративна эта связь при сопоставлении описанных выше изменений кардиоваскулярных параметров с динамикой респираторных параметров во время сна. В основе схожих сдвигов лежит тесное кардиореспираторное сопряжение этих систем, как на уровне мозга, так и на уровне рефлекторного звена регуляции.

При засыпании у здоровых обследуемых часто отмечается значительная вариабельность дыхательного объема при относительной устойчивости частоты дыхательных движений — так называемое «периодическое дыхание». Этот феномен встречается в 40 – 80% случаев, продолжается от 10 до 60 минут, что зависит от продолжительности I и II стадий сна. Считается, что в его основе лежит кратковременный дисбаланс, возникающий в результате снижения чувствительности к углекислому газу в крови вследствие изменения центральной регуляции дыхания во время сна [30]. Крайним проявлением нестабильности дыхания являются эпизоды центральных апноэ, регистрирующиеся у здоровых людей в I и II стадиях сна.

После наступления глубокого сна регуляция дыхания осуществляется путем сложных взаимоотношений между нейронами центральной нервной системы, генерирующими респираторный паттерн, и периферическими хемо- и барорецепторами, связанными афферентными и эфферентными рефлекторными путями с головным мозгом. В результате естественного понижения метаболических потребностей организма и, несмотря на физиологически безопасное снижение парциального напряжения кислорода и повышение напряжения углекислого газа, во время сна наблюдается в целом уменьшение минутной вентиляции, частоты дыхательных движений, среднего инспираторного потока и дыхательного объема.

Указанные физиологические показатели варьируют в зависимости от стадий сна. Так, вентиляция в I и II стадиях NREM-сна понижается на 13%, по сравне-

нию с бодрствованием, а в III и IV стадиях — еще на 15%. В абсолютных единицах это снижение составляет 0,4–1,5 л/минуту [19]. Также понижается средний инспираторный поток на 0,02–0,5 л • с<sup>-1</sup>. Это является результатом уменьшения дыхательного объема на 16–18% и частоты дыхательных движений. Незначительное снижение альвеолярной вентиляции во время NREM-сна сопровождается повышением напряжения углекислого газа на 3–7 мм рт. ст. и уменьшением напряжения кислорода на 3,5–9,4 мм рт. ст. в крови [31].

Кроме того, во время NREM-сна происходит увеличение процентного вклада в дыхание грудной клетки и уменьшение дыхательных экскурсий живота. Это сопровождается незначительным увеличением колебаний внутригрудного давления, уменьшением функциональной остаточной емкости легких, изменением фазической и тонической активности некоторых групп мышц глотки [3, 21], что обусловлено, хотя и незначительным, но увеличивающимся от стадии к стадии, повышением сопротивления верхних дыхательных путей (ВДП) [2]. Последнее объясняется снижением нейро-мышечной активности и атонией глоточной мускулатуры, что ведет к уменьшению поперечного диаметра глотки [39].

Во время REM-сна респираторные показатели не только находятся на более низком уровне по сравнению с бодрствованием, но и становятся более вариабельными и неустойчивыми. Причем наибольшая нестабильность респираторных параметров наблюдается во время фазических компонентов REM-сна. Частота дыхания несколько повышается, но дыхание становится нерегулярным. В REM-сон средние значения минутной вентиляции и инспираторного потока еще больше понижаются [9]. Кроме того, отмечается увеличение процентного вклада абдоминального компонента и некоторая дисфункция диафрагмы [28]. Сопротивление ВДП вследствие тотальной мышечной гипотонии, по сравнению с NREM-сном, возрастает еще больше [19]. Но у здоровых лиц это, как правило, не имеет клинического значения.

Следует отметить, что в ряде исследований были обнаружены половые и возрастные особенности функционирования дыхательной системы во время сна. Так, было показано, что у мужчин эпизоды десатурации во время сна выражены в большей степени, чем у женщин [6]. У здоровых пожилых лиц достоверно чаще наблюдается значительное понижение и большая вариабельность минутной вентиляции, что в значительной мере предрасполагает к появлению периодического дыхания и более продолжительным эпизодам ускоренного поверхностного дыхания [34]. Кроме того, E. Shore et al., при сравнении лиц в возрасте 75,8±6,1 лет и 24,8±3,8 лет, установили, что у пожилых отмечается удлинение времени вдоха, более

высокие значения минутной вентиляции и более низкая частота дыхания [34]. Поскольку эти сдвиги аналогичны тем, что наблюдаются при обструкции ВДП во время сна, то до сих пор не ясно, является ли это следствием поверхностного сна или связано с понижением контроля над дыханием со стороны центральной нервной системы, или, наконец, это обусловлено субклинической обструкцией ВДП во время сна. Указанные изменения респираторных параметров могут обуславливать описанные выше изменения сердечного ритма и АД у мужчин и пожилых людей.

Из всего этого следует, что, во-первых, даже во время нормального сна у здоровых людей периодически возникают разнообразные кардиоваскулярные отклонения и аномалии. Причем, однонаправ-

ленные сдвиги сердечно-сосудистых параметров иногда возникают в различные фазы сна и могут иметь различное происхождение. Во-вторых, не диагностируемые во время бодрствования разнообразные сомнологические расстройства, в частности, нарушения дыхания во время сна, гиповентиляция, инсомния или эпилепсия также могут нарушать присущий сердечно-сосудистой системе во время сна гомеостаз и вызывать появление кардиоваскулярных расстройств.

Таким образом, в настоящее время оценка и вмешательство в циркадные ритмы сердечно-сосудистой системы может быть корректным только при проведении полисомнографии, регистрирующей процесс сна и параметры кардиореспираторной системы во

### Литература

1. Ali J.N., Davies R.J.O., Fleetham J.A. et al. The acute effects of CPAP and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea// *Chest*. 1992;101:1526-1532.
2. Ballard R.D., Irvin C.G., Martin R.J. et al. Influence of sleep on lung volumes in asthmatics and normals// *J. Appl. Physiol.* 1990;68:2034-2041.
3. Basner R.C., Ringle J., Schwartzstein R.M. et al. Phasic electromyographic activity of the genioglossus increases in normal during slow wave sleep//*Respir. Physiol.* 1990;83:189-200.
4. Bexton R.S., Vallin H.O., Camm A.J. Diurnal variations of the QT interval: influence of the autonomic nervous system//*Br. Heart. J.* 1986;55:253-258.
5. Brodsky M., Wu D., Denes P. et al. Arrhythmia's documented by 24-hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease//*Am. J. Cardiol.* 1977;39:390-395.
6. Catterall J.R., Calverley P.M.A., Shapiro C.M. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and women// *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 86-92.
7. Cinca J., Moya A., Bardaji A. et al. Circadian variations of electrical properties of the heart//*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1989;604:222-233.
8. Dickerson L.W., Huang A.H., Thurner M.M. et al. Relationship between coronary hemodynamic changes and the phasic events of rapid eye movement sleep// *Sleep*. 1993;16:550-557.
9. Douglas N.J. Control of breathing during sleep//*Clin. Sci.* 1984; 67: 465-467.
10. Ector H., Bourgois J., Verlinden M. et al. Bradycardia, ventricular pauses, syncope and sports// *Lancet*. 1984;37:591-594.
11. Elsenbruch S., Harnish J.M., Orr W.C. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females// *Sleep*. 1999;22:1067-1071.
12. Gillis A.M., Mac Lean K.E., Guilleminault C. The QT interval during wake and sleep in patients with ventricular arrhythmia's// *Sleep*. 1988;11:333-339.
13. Goldman M., Casey K., Jones C. Cardiorespiratory autonomic reflex behavior during sleep. In: Gaultier C., Escourrou P., Curzi-Dascalova L., eds. *Sleep and cardiorespiratory control*. Montrouge, France, Colloque INSERM/John. Libbey. Eurotext. Ltd, 1991, pp. 87-94.
14. Guilleminault C., Pool P., Motta J., Gillis A.M. Sinus arrest during REM sleep in young adults//*N. Engl. J. Med.* 1984;18:1006-1010.
15. Hornyak M., Cejnar M., Elam M. et al. Sympathetic muscle nerve during sleep activity in men// *Brain*. 1991;114:1281-1295.
16. Kantelip J.P., Sage E., Duchene-Marrular P. Findings on ambulatory ECG monitoring in subjects older than 80 years// *Am. J. Cardiol.* 1986;57:398-401.
17. Kirby D.A., Verrier R.L. Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function//*Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1989;256:H1378-H1383.
18. Kirby D.A., Verrier R.L. Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function during stenosis//*Physiol. Behav.* 1989;45:1-4.
19. Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of sleep Medicine*//Philadelphia., W.B. Saunders., 1994; p. 217.
20. Liao D., Barnes R.W., Chambless L. et al. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability - the ARIC study//*Am. J. Cardiol.* 1995;76:906-912.
21. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man// *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 1972;32:701-705.
22. McWilliams J.A. Blood pressure and heart action in sleeps and dreams// *Brit. Med. J.* 1923;2:1196-1560.
23. Mitler M.M. When people Die: cause of death versus time of death// *Am. J. Med.* 1991;82:266-274.
24. Nevins D.B. First and second degree A-V heart block with rapid eye movement sleep// *Ann. Intern. Med.* 1972;72:981-983.
25. Nowling J.B., Troyer W.G.Jr., Collins W.S. et al. The association of nocturnal angina pectoris with dreaming// *Ann. Int. Med.* 1965;63:1040-1046.
26. Otto C.M., Taxe R.V., Cobb L. et al. Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants//*Ann. Intern. Med.* 1984;100:45-47.
27. Otsuka K., Ichimaru Y., Yanaga T. Studies of arrhythmia's by 24 hour polygraphic recordings: relationship between atrioventricular block and sleep states//*Am. Heart. J.* 1983;105:934-940.
28. Parmeggiani P.L., Sabattini L. Electromyographic aspect of postural respiratory and thermoregulatory mechanisms in sleeping cats// *Clin. Neurophysiol.* 1972; 35: 1-13.
29. Pickering T.G., Johnston J., Honour A.J. Comparison of the effects of sleep, exercise and autonomic drugs on ventricular extrasystoles, using ambulatory monitoring of electrocardiogram and electroencephalogram// *Am. J. Med.* 1978;65:575-583.
30. Phillipson E.A. Control of breathing during sleep// *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 909-939.
31. Rist K.E., Daubenspeck J.A., McGovern J.F. Effects of non-REM sleep upon respiratory drive and the respiratory pump in humans//*Respir. Physiol.* 1986; 63: 241-256.
32. Rosenblatt G., Hertmann E., Zwillich G.R. Cardiac irritability during sleep and dreaming//*J. Psychosom. Res.* 1973;17:129-134.
33. Shimuzu T., Takahashi Y., Suzuki K. et al. Muscle nerve sympathetic activity during sleep and its change with arousal response// *J. Sleep. Res.* 1992;1:178-185.
34. Shore E.T., Milman R.P., Silage D.A. et al. Ventilatory and arousal patterns during sleep in normal young and elderly subjects // *J. Appl. Physiol.* 1985;59:1607-1615.
35. Skinner J.E., Mohr D.N., Kelaway P. Sleep-stage regulation of ventricular arrhythmia's in the unanesthetized pig // *Circ Res* 1975;37:342-349.

36. Smith R., Johnson L., Rothfeld D. et al. Sleep and cardiac arrhythmia's//Arch. Intern. Med. 1972;130:751-753.
37. Sobotka P.A., Mayer J.H., Bauernfeind R.A. et al. Arrhythmia's documented by 24-hour continuous electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease// Am. J. Cardiol. 1981;101:753-759.
38. Sommers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects// N. Engl. J. Med. 1993;328:303-307.
39. Tangel D.J., Mezzanotte M.S., White D.P. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men// J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise. Physiol. 1991; 70:2574-25-81.
40. Toskani L., Gangemi P.F., Parigi A. et al. Human heart rate variability and sleep stages// Ital. J. Neurof. Sci. 1996;17:437-439.
41. Tunstall-Pedoe H., Morrison C., Woodward M. et al. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991: presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women//Circulation. 1994; 73:11-15.
42. Vanoli E., Adamson B., Ba-Lin et al. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction//Circulation. 1995;91:1918-1922.
43. Veerman D.P., Imholz B.P., Weing K.H. et al// Circadian profile of systemic hemodynamics//Hypertension. 1995;26:55-59.
44. Verrier R.L., Kirby D.A. Sleep and cardiac arrhythmia's// Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988;533:238-251.

Поступила 15/01-2003

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

cardio.medi.ru ~ Кардиология на MEDLRU - Microsoft Internet Explorer

Address <http://cardio.medi.ru/>

**cardio.medi.ru** Сайт для врачей-кардиологов

Информация для профессионалов здравоохранения! [Соглашение об использовании](#)

Кардиологические программы компаний

**Bristol-Myers Squibb**

**AstraZeneca**

**SCHWARZ PHARMA**

**RANBAXY**

Журналы и сайты

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антитромботического эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81mg) 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 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.

Сердечно-сосудистые средства

**Ингибиторы АПФ**

[Каптолен](#)

[Коверекс](#)

[Моэкс](#)

[Моноприл](#)

[Тензиомин](#)

[эналаприл](#)

[Берлиприл 5](#)

[Инворил](#)

[Корприл](#)

[Эналаприл-акри](#)

**Антагонисты рецепторов ангиотензина**

[Атакан](#)

[Телетен](#)

**Бета-адренблокаторы**

[Акринопил](#)

[Анаприлин](#)

[Атенолол-акри](#)

[Вискен](#)

[Коргард](#)

[Небилет ретард](#)

[Обзидан](#)

[Сандалорм](#)

метропролол

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПОЗИЦИЮ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЗОВ И ЭМБОЛИЙ

Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г., Акатова Е.В., Кондрахин А.П., Романовская Г.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №1

В последние годы с позиций доказательной медицины выявлена польза назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) самым разным категориям больных. Однако, спектр показаний для ее назначения по-прежнему расширяется, хотя не существует окончательного ответа на вопрос о дозах АСК, оптимальных как с позиций эффективности, так и с позиций безопасности. АСК развивает свой антиагрегантный эффект, инактивируя циклооксигеназу-1 (ЦО-1) тромбоцитов в портальной системе кровообращения. Таким образом, для развития антиагрегантного эффекта необязательно распределение препарата, которое при малых дозах очень ограничено, по всему телу. ЦО практически повсюду в организме человека встречается в форме циклооксигеназы-1 (ЦО-1) и принимает участие в обычных физиологических процессах. Другая форма фермента — циклооксигеназа-2 (ЦО-2), вырабатывается только при необходимости. АСК, прежде всего, подавляет активность ЦО-1, что является основным положительным моментом в профилактике тромбозов. Оба варианта ЦО регулируют образование простагландинов, простациклинов и тромбосана. Как ингибитор ЦО, АСК, таким образом, опосредованно уменьшает синтез этих медиаторов. Именно простациклин (Пцл2) и тромбосан А2 играют ключевую роль в профилактике тромбозов. Тромбосан А2 обеспечивает агрегацию тромбоцитов крови и образование тромбов. АСК подавляет этот процесс, что является во всех отношениях положительным эффектом ее назначения. АСК обеспечивает потерю тромбоцитами их способности агрегироваться на протяжении всей продолжительности их жизни, которая составляет 7-10 дней. Этот полезный продолжительный эффект не свойственен другим антиагрегантным препаратам. Поскольку ежедневно обновляется около 10% всего пула тромбоцитов, после однократного введения АСК необходимо минимум 5 дней для того, чтобы хотя бы половина тромбоцитов восстановила свою нормальную функцию. Полагают, что уровень активных тромбоцитов, равный примерно 20%, вполне достаточен для поддержания нормального гемостаза. Тромбоциты, в основном, содержат ЦО-1. Однако они также содержат и ЦО-2, которая в меньшей степени ингибируется АСК. Этот факт может отчасти объяснить, почему у некоторых пациентов тромбоциты крови кажутся более «резистентными» к АСК.

Простациклин, образуемый эндотелиальными клетками, способен подавлять агрегацию тромбоци-

тов и оказывать вазодилатирующий эффект. Поэтому подавление АСК синтеза этого медиатора является нежелательным. Аналогично действию в тромбоцитах, АСК необратимо ингибирует активность ЦО в эндотелиальных клетках, но в данном случае в эндотелии постоянно вырабатываются новые молекулы фермента. До настоящего времени вопрос о том, насколько клинически значимыми являются два выше описанных эффекта АСК, окончательно не решен. АСК блокирует синтез тромбосана тромбоцитами крови в системе портального кровотока и затем в большей степени инактивируется в печени; следовательно, только минимальное количество АСК поступает в системный кровоток. Риск того, что АСК значительно уменьшит продукцию простациклина в эндотелиальных клетках, таким образом, кажется минимальным, особенно при применении малых доз препарата. Поэтому, с фармакокинетической точки зрения, АСК идеальна для антиагрегантной терапии.

### *На фибринолиз АСК влияет двумя путями*

1. Подавление фибринолиза за счет препятствия высвобождению из эндотелия профибринолитических факторов [7].

2. Стимуляция фибринолиза за счет антагонистической активации тромбоцитов фибринолитиками (стрептокиназа) и продуктами распада фибрина. Общий эффект проявляется в синергическом действии с фибринолитиками, что подтверждает и метаанализ по применению АСК при остром инфаркте миокарда.

Считается, что воздействие на образование фибриногена и фибринолиз тоже связаны с антитромботическим действием АСК. АСК может даже обладать дозозависимым подавляющим эффектом в отношении образования тромбина (который, в свою очередь, катализирует конверсию фибриногена в фибрин). Более того, АСК ацетилирует остаточный лизин в молекулах фибриногена и, таким образом, предотвращает их окисление. Измененный фибриноген тогда более не способен образовывать фибрин и формировать тромбы. У пациентов с ишемической болезнью сердца повышен уровень тканевого активатора плазминогена (тАП). Длительное применение малых доз АСК способно оказывать влияние на этот феномен, проявляющееся в очевидном снижении активности тромбообразования и количественном уменьшении субстрата для этого процесса.

Пациенты с поражениями коронарных сосудов имеют заметно повышенный уровень С-реактивного

белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов. Это важно, поскольку воспалительные процессы связаны с развитием атеросклероза и тромбозов.

АСК не только способствует нормализации уровней «маркеров воспаления», но и у лиц с наиболее высокими уровнями СРБ уменьшает количество инфарктов миокарда. Последние исследования свидетельствуют о том, что противовоспалительный эффект АСК связан не только с ее способностью ингибировать циклооксигеназу. Очевидно, АСК также препятствует активации генов, кодирующих транскрипцию факторов (в частности, NF- $\kappa$ B), которые участвуют в процессах воспаления.

В процессах функционирования сердца и сосудов значительная роль отводится оксиду азота (NO). АСК может замедлять усиление синтеза NO, которое имеет место, например, при воспалении.

Как известно, тромбы преимущественно образуются в атеросклеротически измененных сосудах. Имеется ряд данных, что АСК, особенно в больших (противовоспалительных) дозах, способна замедлять развитие атеросклероза. Она также нормализует функцию сосудов, поврежденных атеросклерозом или гиперлипидемией.

Экспериментальные исследования предполагают, что АСК и ее метаболит салициловая кислота обладают антиоксидантными свойствами и могут обеспечивать защиту от активных форм кислорода (АФО), включая и радикалы кислорода. АСК – один из наиболее активных дезактиваторов ОН-радикалов.

С антиоксидантным эффектом связано повышенное образование ферритина. АСК стимулирует образование ферритина. Эндогенный белок ферритин не только участвует в хранении и обеспечении организма человека железом, но и защищает клетки от повреждающего воздействия окислительных и воспалительных процессов, которые усиливаются под действием свободного железа, содержащегося в плазме клеток (железо является основным катализатором при образовании свободных радикалов). В терапевтических концентрациях АСК повышает образование ферритина в пять раз от исходного уровня. Этот феномен также объясняет и тот факт, что АСК повышает устойчивость внутренней стенки сосудов к повреждающим окислительным воздействиям.

Таблетка АСК быстро всасывается из желудка и, прежде всего, из верхних отделов тонкого кишечника. Значимые концентрации в плазме достигаются всего через 15–20 минут. К этому времени достаточно всего 80–160 мг АСК для полного подавления агрегации тромбоцитов. После разжевывания форм АСК для перорального приема максимальный дезагрегантный эффект развивается в течение 30 минут. На скорость этого процесса может влиять более быстрое или более медленное опорожнение желудка. Одно-

временный прием антацидов не влияет на скорость абсорбции препарата, а также является необязательным при приеме кишечнорастворимых таблеток. Эти моменты могут иметь значение при первом приеме АСК в острых случаях, но не играют существенной роли при длительном использовании препарата.

Время полужизни АСК в плазме составляет 2 часа, а в присутствии эритроцитов – 15–20 минут. Для развития клинически значимого подавления агрегации тромбоцитов необходимо практически полное (80–90%) подавление синтеза тромбоксана. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов. Этот эффект сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (примерно 10 дней, что во много раз превышает время полураспада АСК. Однократный прием АСК способен обеспечить терапевтический эффект, который сохраняется до 48 часов. В других клетках организма (например, в эндотелии сосудов) ингибированная активность циклооксигеназы полностью восстанавливается. Для восстановления активности циклооксигеназы сосудов требуется от 3 до 6 часов.

Показано, что АСК является одним из самых часто применяемых и хорошо изученных лекарственных средств. У пациентов с высоким риском развития осложнений назначение АСК позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт + смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) примерно на одну четверть [6]. Это данные крупнейшего мета-анализа рандомизированных клинических исследований Antithrombotic Trialists' Collaboration [1], куда были включены результаты 287 исследований, в которых принимали участие 135 тысяч пациентов с высоким риском развития осложнений. Показано, что если 1000 больных острым ИМ получают АСК, то это позволит предотвратить у них 13 повторных нефатальных ИМ и 23 смерти от сердечно-сосудистых причин. При этом также достоверно ( $p < 0,02$ ) снизилась и частота инсультов – по 2 на каждые 1000 пациентов, получавших АСК. Назначение АСК в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) позволило достоверно ( $p < 0,0001$ ) снизить частоту сердечно-сосудистых событий на 38 на каждые 1000 леченных пациентов.

Лечение АСК, начатое у больных с подозрением на острый ИМ, приводило к уменьшению частоты развития нефатального повторного ИМ на 49%, инсульта – на 46% (без увеличения риска геморрагического инсульта), сосудистой смертности – на 23%. При этом применение АСК оказалось сопоставимым с эффективностью стрептокиназы. Эффективность АСК в острой стадии ИМ увеличивается при комбинации с тромболитиками – до 42%. При этом, если комбинированная терапия начата в первые 6 часов

после развития инфаркта, смертность уменьшается на 53%. По данным ряда авторов, у пациентов, которые ранее, до развития ИМ, уже принимали АСК, ее назначение в острой стадии ИМ сопровождается более легким течением инфаркта (при оценке по уровню ферментемии и по отсутствию зубца Q на ЭКГ). У тех пациентов, которые ранее не принимали АСК, ее действие, в основном, проявляется увеличением уровня выживаемости.

Следовательно, назначение АСК в острой стадии ИМ позволяет достоверно увеличить выживаемость этих больных уже через месяц лечения. Кроме того, наблюдение за 6213 из 17 187 участников, изначально включенных в исследование ISIS-2, показало, что увеличение выживаемости, достигнутое в первые месяцы, сохраняется, по крайней мере, еще в течение десяти лет [4].

В остром периоде ИМ для быстрого достижения антитромботического эффекта терапию всегда следует начинать с более высоких доз (от 160 до 325 мг), даже у пациентов, уже получающих по 75 мг препарата. Можно начинать терапию с «загрузочной дозы» в 500 мг [2].

Назначение АСК в остром периоде инфаркта миокарда позволит снизить сердечно-сосудистую смертность, риск развития повторного инфаркта миокарда и инсульта уже в ранние сроки (первый месяц текущего инфаркта миокарда). При этом указанное положительное влияние на прогноз сохраняется, по меньшей мере, в течение 10 лет. К дополнительным положительным эффектам АСК при остром инфаркте миокарда следует относить ее анальгетический и противовоспалительный эффекты, а также возможность лечения перикардита как осложнения инфаркта миокарда.

АСК является препаратом первой линии в лечении больных с нестабильной стенокардией (острым коронарным синдромом), так как она снижает частоту развития сердечно-сосудистых смертей и ИМ. Назначение АСК этой категории пациентов с ИБС сопровождается высокодостоверным ( $p < 0,0001$ ) снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46%. В мета-анализ включены результаты 12 рандомизированных исследований, в которых принимали участие более 5 тысяч пациентов с нестабильной стенокардией [1].

Как известно, у пациентов с нестабильной стенокардией тромбоциты находятся в активированном состоянии, и регулярно высвобождаются вазоактивные медиаторы. Именно поэтому эффект АСК у данной категории пациентов выражен даже в большей степени, чем у пациентов со стабильной стенокардией.

Эффективность АСК в лечении больных нестабильной стенокардией была доказана в ряде проспективных рандомизированных исследований. Так, в

«Исследовании госпиталя ветеранов», целью которого являлось изучение влияния терапии АСК в суточной дозе 324 мг на частоту смерти и развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией, и которое включало более 1200 больных (период наблюдения составил 6 лет), выявлено, что к 3 месяцу наблюдения у больных, получавших АСК, в сравнении с группой плацебо, суммарная частота смерти и ИМ снизилась на 41%, а через год она была ниже на 43% [9].

Назначение АСК пациентам со стабильной стенокардией сопровождается высокодостоверным ( $p = 0,00004$ ) 33% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий [4].

В шведском рандомизированном, двойном-слепом и плацебо-контролируемом исследовании SAPAT, включавшем 2 035 больных со стабильной стенокардией, период наблюдения составил, в среднем, 50 месяцев. Все больные принимали бета-блокатор соталол в средней дозе 160 мг, и части исследуемых назначали АСК в дозе 75 мг/сут. В группе АСК, по сравнению с плацебо, было отмечено достоверное снижение частоты ИМ и внезапной смерти на 34%, а частота сосудистой смерти, инсультов и общей смертности — на 22-32% [6].

АСК оказалась эффективной и при «немой» ишемии миокарда. По данным некоторых сравнительных рандомизированных исследований, в которых пациенты с «немой» или симптоматической ишемией миокарда ежедневно получали 75 мг АСК либо плацебо, в группе больных с «немой» ишемией миокарда за 3 месяца наблюдения прием АСК снизил риск развития ИМ более, чем на 80%, по сравнению с плацебо (4% против 21%). У пациентов с клинически выраженными симптомами стенокардии риск ИМ, по сравнению с группой плацебо, уменьшился вдвое (9% против 21%).

АСК подавляет активацию тромбоцитов, таким образом препятствуя развитию раннего стенозирования стента или рестенозирования коронарных сосудов [2].

По данным мета-анализа [1], включающего результаты 9 рандомизированных исследований на контингенте 3 тысяч пациентов, у больных после коронарной ангиопластики назначение АСК сопровождается 53% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений ( $p < 0,0001$ ). Оптимальной дозой для длительного приема после оперативных вмешательств считают 100-160 мг/сут. В настоящее время все большее распространение получает тенденция комбинирования АСК с другими антиагрегантными препаратами [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — состояние, при котором возрастает риск тромбоэмболических осложнений и инсультов, особенно при наличии у пациентов мерцательной аритмии. Однако

убедительных данных о целесообразности применения каких-либо антиагрегантов для лечения ХСН нет. Поэтому вопрос о пользе назначения АСК у пациентов с ХСН остается открытым и требует дальнейших специальных исследований.

По данным, Antitrombotic Trialists' Collaboration [1], среди 18 270 больных из более чем 20 многоцентровых рандомизированных исследований, средняя длительность наблюдения в которых составляла 29 месяцев, терапия АСК способствовала профилактике 36 серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе, 26 случаев нефатального инсульта (оба результата высокодостоверны,  $p < 0,0001$ ). Кроме того, назначение АСК 1000 больным с инсультами и/или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе позволит предотвратить у них 6 нефатальных инфарктов миокарда ( $p < 0,0009$ ). Полученные данные со всей очевидностью демонстрируют большую пользу от АСК для этой категории больных.

Большая польза АСК для пациентов с нарушенным кровоснабжением головного мозга обусловлена тем, что это состояние сопровождается гиперактивностью тромбоцитов. Именно поэтому у пациентов с повышенным риском (обусловленным предшествующими транзиторными ишемическими атаками (ТИА) или инсультом) применение АСК значительно уменьшает частоту возникновения ТИА, а также фатальных и нефатальных инсультов.

При этом пациенты, которые на момент развития у них инсульта уже в течение некоторого времени принимали АСК имеют в два раза больше шансов на выживание. Таким образом, АСК способна также смягчать течение инсультов [5].

Данные о высокой распространенности инсульта и сопровождающей его значительной инвалидизации больных обуславливают большую не только медико-социальную, но и экономическую значимость его профилактики. На основании данных исследования ESPS-2 [3] были подсчитаны затраты на профилактику инсульта по сравнению с расходами на лечение. Так, было показано, что применение АСК (в сравнении с плацебо) у 1 пациента в течение 2 лет дает экономию в 923,39 новозеландских доллара (с учетом прямых затрат) и 982 — с учетом прямых и непрямых затрат.

Оптимальные дозы АСК для профилактики, так же, как и для лечения церебро-васкулярных заболеваний, окончательно не определены: эффективность была одинакова как при назначении 300 и 1200 мг, так и для доз 30 и 285 мг/сут.

Таким образом, назначение АСК пациентам, перенесшим инсульт и/или транзиторную ишемическую атаку, позволит снизить риск развития у них повторных инсультов, смертность, а также частоту развития инфарктов миокарда [5].

На сегодняшний день эффективность и безопасность АСК считается установленной. Имеются результаты 2-х крупных исследований: одно из них открытое (International Stroke Trial, суточная доза АСК составляла 300 мг) [8], другое — плацебо-контролируемое (Chinese Acute Stroke Trial, суточная доза АСК — 160 мг) [7]. В каждом из этих исследований приняли участие около 20000 пациентов с острым ишемическим инсультом. Средняя продолжительность лечения составила 3 недели. Результаты мета-анализа свидетельствуют о том, что назначение АСК позволяет предотвратить 9 серьезных сердечно-сосудистых осложнений на каждые 1000 леченных пациентов.

Неотложная терапия АСК при остром инсульте в последующем должна быть продолжена приемом низких доз препарата — 100 мг АСК в день.

Таким образом, назначение АСК в остром периоде инсульта позволит снизить смертность и риск развития повторного инсульта в кратчайшие сроки. Предшествующий (до развития настоящего инсульта) прием АСК повышает выживаемость пациентов. В последующем (после инсульта) терапия АСК должна быть продолжена.

Мерцательная аритмия является основной причиной тромбоэмболических осложнений и одной из основных причин инсульта у пожилых лиц. Фибрилляция предсердий является самой распространенной формой нарушений ритма сердца у взрослых. У лиц старше 60 лет она развивается в 2-4% случаев и отмечена практически у каждого шестого человека старше 75 лет. Однако, вне зависимости от возраста, мерцательная аритмия является причиной примерно одного из каждых 7 инсультов. У лиц старше 80 лет это отношение увеличивается до одного из каждых 4 инсультов. Наиболее распространенной причиной фибрилляции предсердий является ИБС.

Руководство, изданное «Национальной Ассоциацией по Инсультам» (National Stroke Trial) [7] в Соединенных Штатах рекомендует прием АСК в качестве первичной профилактики инсультов пациентам старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и при отсутствии других факторов риска. Для пациентов в возрасте от 65 до 75 лет с фибрилляцией предсердий АСК рассматривается как альтернатива варфарину, при условии отсутствия других факторов риска.

Имеются данные, что у больных с постоянной формой мерцательной аритмии назначение АСК в дозе 75 мг/сут. привело к снижению риска развития ишемического инсульта на 18%, при увеличении дозы АСК до 325 мг/сут, снижение риска развития ишемического инсульта составило 44%.

Трансплантация митрального клапана повышает вероятность образования тромбов и эмболов, в связи с чем пациенты, подвергающиеся этому оперативному вмешательству, должны получать терапию антико-

агулянтами до конца своей жизни. Совместное применение АСК позволяет уменьшить потребность в антикоагулянтах, что сопровождается снижением частоты развития осложнений. Назначение АСК, в дополнение к непрямым антикоагулянтам, пациентам после операций на клапанах сердца позволило достоверно снизить риск тромбоэмболических осложнений и смертность.

В 2000 году было опубликовано самое большое из когда-либо проводившихся клинических исследований по профилактике венозных тромбозов «Профилактика легочной эмболии» (Pulmonary Embolism Prevention, PEP-study), в котором изучалось влияние АСК на частоту возникновения тромбозов глубоких вен и эмболии легочных артерий у 13 356 пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу перелома бедра (Pulmonary Embolism Prevention, (PEP) Trial Collaborative Group, 2000). Перед операцией и затем в течение 35 дней дополнительно к другим профилактическим средствам (например, подкожным инъекциям гепарина) пациенты получали либо 81 мг АСК в виде таблеток, покрытых оболочкой, либо соответствующее по внешнему виду плацебо. Даже такие низкие дозы АСК утяжелили частоту развития легочных эмболий на 43% ( $p = 0,002$ ), а частоту развития симптоматических тромбозов глубоких вен — на 29% ( $p = 0,03$ ). Тромбоэмболии легочной артерии или тромбозы глубоких вен в группе АСК развились у 105 (1,6%) из 6 679 пациентов, а в группе плацебо — у 165 (2,5%) из 6 677 пациентов, что соответствует абсолютному снижению на  $9 \pm 2\%$  на 1000 пациентов и пропорциональному снижению на 36% (95% доверительный интервал [19-50%]; ( $p = 0,0003$ )). АСК предотвращает  $4 \pm 1$  фатальную эмболию легочных артерий на 1000 пациентов.

Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Поскольку это заболевание также сопровождается гиперактивностью тромбоцитов, значительно повышенным сывороточным уровнем тромбосана А2, ускоренным обменом тромбоцитов, более быстрым развитием атеросклероза и повышенной частотой развития тромбозов, это предполагает, что больные сахарным диабетом с коронарными нарушениями, в первую очередь, могли бы получить пользу от приема АСК.

Результаты мета-анализа Antitrombotic Trialists' Collaboration (2002 год), суммировавшие результаты лечения 4961 пациента с сахарным диабетом из 9 рандомизированных исследований, выявили, что применение АСК привело к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Американская диабетологическая ассоциация (ADA) (1999) для вторичной профилактики заболеваний крупных сосудов у больных диабетом рекомендует прием АСК (в дозе от 81 до

325 мг в день). Более того, ADA рекомендует АСК в качестве препарата для первичной профилактики у пациентов с классическими факторами риска — такими, как отягощенный семейный анамнез по ИБС, курение, высокое АД, избыточная масса тела ( $>120\%$  от идеальной массы тела, ММТ  $> 28$  у женщин и  $>27,3$  у мужчин) и отклонение от нормы показателей липидов крови (холестерин  $> 200$  мг%; холестерин ЛПНП  $> 130$  мг%; холестерин ЛПВП  $< 40$  мг%; триглицериды  $> 250$  мг%). Поскольку еще не накоплено достаточного опыта использования АСК у молодых лиц с сахарным диабетом, рекомендации ADA касаются только пациентов старше 30 лет. Кроме того, назначение АСК больным с сахарным диабетом способствует профилактике осложнений самого диабета.

Исследование HOT [6] охватило 18 790 пациентов с уровнем диастолического артериального давления (АД) от 100 до 110 мм рт. ст. Половина пациентов, участвовавших в исследовании, дополнительно к их обычной гипотензивной терапии получала либо 75 мг АСК, либо плацебо. Дополнительное применение АСК в дозе 75 мг/сут снизило частоту возникновения сердечно-сосудистых событий на 15% и частоту развития инфаркта миокарда — на 36%. Обязательным условием является достижение целевых уровней АД при проведении гипотензивной терапии. На основании данных Американской ассоциации по изучению роли АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, был сделан вывод о целесообразности приема АСК пациентами при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая мужчин старше 40 лет, женщин в постменопаузе и более молодых пациентов при наличии у них артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и курения. Эффективная доза для первичной профилактики может составлять 75 мг/сут.

АСК блокирует лишь один путь активации тромбоцитов — связанный с ингибированием ЦО. В последние годы появились новые пероральные препараты, ингибирующие АДФ-зависимую активацию П2/У3 рецепторов тромбоцитов — тиенопиридины.

Роль тиклопидина при вторичной профилактике ИМ была изучена в исследовании STAMI [9] — двойном слепом многоцентровом исследовании, включавшем 1470 больных острым ИМ, получавших в остром периоде тромболитическую терапию. После выписки из стационара 736 больных продолжали получать АСК (160 мг/сут.), 734 больных — тиклопидин (500 мг/сут.). Исследование продолжалось 6 месяцев, конечными точками были ИМ, инсульт, стенокардия с документированной ишемией миокарда, сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин. Частота всех учитываемых событий в обеих подгруппах составила 8%, т.е. эффективность АСК и тиклопидина после перенесенного ИМ не отличалась.

Сравнительное изучение эффективности АСК и клопидогреля было проведено в международном двойном слепом исследовании CAPRIE [10]. В это исследование были включены 19 185 больных атеросклерозом, перенесших ишемический инсульт или ИМ, либо имеющие клинически выраженный атеросклероз периферических артерий. В течение 1-3 лет пациенты получали клопидогрель 75 мг/сут или АСК 325 мг/сут. В группе больных, получавших клопидогрель, относительный риск ишемического инсульта, ИМ или сосудистой смерти оказался несколько ниже (ежегодно указанные события развивались у 5,3% пациентов, получавших клопидогрель, и у 5,8% больных, получавших АСК). На фоне терапии клопидогрелем достоверно чаще развивались кожная сыпь, диарея, на фоне терапии АСК — чаще встречались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом, оба препарата хорошо переносились, частота их отмены из-за развития побочных эффектов была одинаковой и не превышала 10%.

Результаты исследования CURE [11] показали, что комбинация клопидогреля и АСК имеет преимущества у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений — в частности, у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST на ЭКГ, по сравнению с монотерапией АСК, на фоне введения гепарина.

Большинство клинических исследований свидетельствуют, что комбинация АСК и дипиридамола не превосходит по профилактике сосудистых катастроф монотерапию АСК. Некоторое преимущество этой комбинации продемонстрировано только у пациентов, ранее перенесших инсульт или транзиторную церебральную ишемию.

Возможные пути повышения переносимости связаны с новыми лекарственными формами. Помимо риска кровотечений, который повышен у пожилых пациентов, при одновременном приеме кортикостероидов, а также при наличии язвенной болезни в анамнезе, основной клинической проблемой назначения АСК являются частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта — прежде всего, повышение частоты эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и диспептические симптомы.

Возникновение эрозивно-язвенных поражений желудка на фоне приема АСК даже в дозах, применяемых в кардиологии, общеизвестный факт. Эти язвы можно эффективно лечить теми же препаратами, что и язвенную болезнь. Как правило, рубцевание язвы происходит быстрее, если АСК отменена, при этом условия сроки рубцевания аналогичны срокам рубцевания при язвенной болезни — на 4-8 недель лечения. Однако если терапию АСК продолжать, несмотря на выявленное эрозивно-язвенное поражение же-

лудочно-кишечного тракта, показатели рубцевания достаточно удовлетворительные: к 4 неделе лечения рубцуются 60-75% язв.

Долгое время единственным и практически 100% решением этой проблемы многие считали применение кишечнорастворимых форм АСК. Однако ряд авторов отметили образование эрозий и язв желудка даже при применении таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Поэтому созданы новые лекарственные формы АСК, предлагающие другие способы защиты желудочно-кишечного тракта. Особый интерес вызывает препарат кардиомагнил, который представляет собой соединение АСК (в наиболее эффективных и безопасных дозах — 75 и 150 мг) с невсасываемым антацидом - гидроокисью магния.

Невсасываемые антациды являются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения заболеваний желудка, в том числе и язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют, адсорбируя соляную кислоту. Кроме того, невсасываемые антациды обладают и рядом других позитивных свойств. Они снижают протеолитическую активность желудочного сока (посредством адсорбции пепсина, повышения pH среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудка. Но, пожалуй, самыми важными для профилактики АСК-индуцированных осложнений являются данные о цитопротективном действии антацидов, опубликованные в последние годы. В частности, антациды способны предотвращать в экспериментальных и клинических условиях возникновение повреждений слизистой оболочки желудка при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Было установлено, что цитопротективный эффект антацидов обусловлен повышением простагландинов в стенке желудка (снижение простагландинов в стенке желудка — основной механизм язвообразования при применении АСК), усилением секреции бикарбонатов и увеличением гликопротеинов желудочной слизи.

Гидроокись магния, входящая в состав кардиомагнилы, кроме того, является наиболее быстродействующим антацидом, в отличие от гидроокиси алюминия. Это очень важный момент, поскольку АСК быстро всасывается из желудка: значимые концентрации в плазме достигаются всего через 15-20 мин. При этом результаты специально проведенных исследований показали, что гидроокись магния в составе кардиомагнилы не влияет на всасываемость АСК.

Поражение тонкого кишечника на фоне приема АСК встречается чаще, чем в контрольной группе и

может проявляться перфорацией, изъязвлением и стриктурами, а также НПВС-индуцированной энтеропатией. Несколько чаще находят изъязвление слизистой оболочки тонкого кишечника и стриктуры. Наиболее характерны диафрагмоподобные стриктуры, часто с очень небольшим просветом — они характеризуются синдромом обструкции тонкого кишечника. Подобные поражения крайне трудно диагностировать. Все большее значение приобретает энтероскопия.

НПВС-индуцированная энтеропатия — это состояние, характеризующееся кровотечением, потерей белка и синдромом мальабсорбции. Соответствующие исследования показали, что у лиц, принимающих НПВС, вскоре после начала терапии этими препаратами существенно повышается кишечная проницаемость.

Поражение толстого кишечника можно разделить на 2 типа. К первому относят поражения, развивающиеся в ранее неизменной толстой кишке (острый колит, одиночные язвы в слепой, ободочной и сигмовидной кишках), ко второму — те, которые ухудшают течение уже имеющихся изменений (чаще встреча-

ются перфорации при дивертикулезе, обострение хронических воспалительных заболеваний толстого кишечника). Вопросы профилактики этих поражений также не разработаны, очевидно лишь то, что использование кишечнорастворимых форм АСК не решает этой проблемы.

Наконец, самым частым побочным эффектом АСК со стороны желудочно-кишечного тракта является диспепсия (по данным некоторых авторов — в 50% и более случаев), причем эзофагогастродуоденоскопия не выявляет эрозивно-язвенных и воспалительных изменений. Этот вроде бы безобидный симптомокомплекс на самом деле является наиболее частой причиной отказа пациента от приема АСК. Соединение АСК с гидроокисью магния (кардиомагнил) позволит резко снизить частоту диспепсии и повысить приверженность пациентов к лечению. Поэтому широкое использование в практике препарата кардиомагнил, обладающего, к тому же, отличным соотношением стоимость/эффективность, позволит повысить переносимость АСК у многих пациентов.

### Литература

1. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients //BMJ. 2002.; 324:71-86.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-1: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients //Br. Med. J. 1994. 303 61-106.
3. Vane J. R., Meade T W. Second European Stroke prevention Study (ESPS2): clinical and pharmacological implications// J. Neurol. Sci. 1997. 145(2). 123-5.
4. Randomised trial of intravenous, oral aspirin, both, or neither among 17167 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaboration group//Lancet. 1996, August: 349-360.
5. The Dutch TIA Thai Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke//N. Engl. J. Med., 1991, 325. 1261-1266.
6. Hansson L., Zanchetti, Carruthers S. G. et al, Effects of intensive blood- pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension; principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial//Lancet. 1988, 351: 1766-1772.
7. Bousser M. G. Antithrombotic strategy in stroke//Thromb. Haemost. 2001, 86:1-7.
8. Warlow C. Secondary prevention of stroke// Lancet. 192. 339 724-727.
9. Scutrinio D, Gimminiello C., Marubini E. et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial//Am. Coll. Cardiol. 2001, 37(5) 1259-65.
10. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)//CAPRIE Steering Committee Lancet. 1996, 348, 9038, 1329-39.
11. Effect of clopidogrel In addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators// N. Engl. J. Med. 2001. 345494-502.

Поступила 26/04-2004

