



**Всероссийское  
Научное  
Общество  
Кардиологов**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор **Люсов В.А.**  
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**  
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**  
Отв. секретарь **Гордеев И.Г.**  
**Белов Ю.В.**  
**Белоусов Ю.Б.**  
**Бритов А.Н.**  
**Гуревич М.А.**  
**Джанашия П.Х.**  
**Задонченко В.С.**  
**Колпаков Е.В.**  
**Оганов Р.Г.**  
**Орлов В.А.**  
**Шевченко Н.М.**  
**Школьников М.А.**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Абдуллаев А.А.** (Махачкала)  
**Александровский А.А.** (Саранск)  
**Волкова Э.Г.** (Челябинск)  
**Габинский Я.Л.** (Екатеринбург)  
**Говорин А.В.** (Чита)  
**Довгалецкий П.Я.** (Саратов)  
**Коваленко В.М.** (Киев, Украина)  
**Либензон Р.Т.** (Владивосток)  
**Лещинский Л.А.** (Ижевск)  
**Минаков Э.В.** (Воронеж)  
**Ревитов А.Ш.** (Москва)  
**Симоненко В.Б.** (Москва)  
**Сисакян А.С.** (Ереван, Армения)  
**Туев А.В.** (Пермь)  
**Хрусталева О.А.** (Ярославль)  
**Шугушев Х.Х.** (Нальчик)  
**Ушаков В.Ю.** (Саратов)  
**Adamian K.G.** (Армения)  
**Bondo Kobulia** (Тбилиси, Грузия)  
**Evgenius Kosinskas** (Вильнюс, Литва)  
**V. Gabinsky** (Атланта, США)  
**Hans K. Breddin** (Франкфурт, Германия)  
**V. Ruthishaug** (Женева, Швейцария)  
**Тихомир Даскалов** (София, Болгария)  
**Vaclav Cepelak** (Пльзень, Чехия)  
Перевод англ. **Вихиревой О.В.**  
Компьютерная верстка **Нежинский Ю.В.**

ISSN 1560-4071

# Научно-практический медицинский журнал

## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Russian Journal of Cardiology**

**№ 2 (64)**

**2007**

**Главный редактор — Люсов Виктор Алексеевич, тел. 375-1230.**

**Адрес редакции:** 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, отв. секретарю — Гордееву Ивану Геннадиевичу; тел. 918-7284; e-mail: cardio-15@yandex.ru

**Каталог «Роспечать»:** 79210 — для индивидуальных подписчиков, 81196 — для предприятий и организаций.

**Объединенный каталог «Пресса России»:** 42432 — для индивидуальных подписчиков, 42433 — для предприятий и организаций.

**Зарубежная подписка:** To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica» directly: <http://www.periodicals.ru>

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

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.  
Регистрационный № 017388, периодичность издания — 1 раз в 2 месяца  
Установочный тираж — 7 000 экз.  
© Российский кардиологический журнал



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 6 Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М.  
Принципы рационального применения диуретиков при лечении хронической недостаточности кровообращения с позиций собственно-научного и клинического опыта (ч. II) (рецензия на «Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН», второй пересмотр).

### A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 6 Lusov V.A., Kharchenko V.I., Evsikov E.M.  
Principles of rational diuretic therapy in chronic heart failure treatment: research and clinical experience (Part II) (review of the National Recommendations on CHF Diagnostics and Treatment, Society of Cardiology of the Russian Federation / Heart Failure Specialists' Society, second revision)

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 25 Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М., Кочерыгин А.А.  
Динамическая оценка скорректированного интервала QT как критерий эффективности коронароактивной терапии у больных ИБС на фоне нарушений внутрижелудочковой проводимости
- 30 Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Иванова Д.А.  
Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у лиц старшей возрастной группы в зависимости от функционального состояния почек
- 36 Макарова Е.В., Минин С.М., Чернов В.И., Кривошеков Е.В., Лишманов Ю.Б.  
Сцинтиграфическая оценка жизнеспособности ишемизированного миокарда у пациентов с постинфарктной аневризмой левого желудочка
- 41 Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Михайлова К.В..  
Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда
- 47 Ким Л.Б., Минина Н.Г., Цыба Л.П., Котова И.И., Лайвин А.Н., Калмыкова Е.Ю., Труфанова Н.В., Коржавина О.А.  
Значимость факторов риска и сопутствующих заболеваний в течении острого инфаркта миокарда, ассоциированного с артериальной гипертонией
- 52 Искендеров Б.Г., Люсов В.А., Бурмистрова Л.Ф., Лохина Т.В., Абрамова Г.Н., Тимофеева Н.А.  
Связь ремоделирования сердечно-сосудистой системы и кальций-регулирующей функции паращитовидных желез у больных артериальной гипертонией

### ORIGINAL STUDIES

- 25 Fedulaev Yu.N., Korochkin I.M., Kocherygin A.A.  
Corrected QT as coronaro-active therapy effectiveness criterion in patients with coronary heart disease and disturbed intraventricular conductivity
- 30 Statsenko M.E., Sporova O.E., Belenkova S.V., Ivanova D.A.  
Renal function and chronic heart failure treatment effectiveness in the elderly
- 36 Makarova E.V., Minin S.M., Chernov V.I., Krivoshchekov E.V., Lishmanov Yu.B.  
Scintigraphy assessment of ischemic myocardial viability in patients with post-infarction left ventricular aneurysm
- 41 Lusov V.A., Lebedeva A.Yu., Mikhailova K.V.  
Hyperhomocysteinemia, intravascular hemostasis disturbances, and clinical course of myocardial infarction
- 47 Kim L.B., Minina N.G., Tsyba L.P., Kotova I.I., Layvin A.N., Kalmykova E.Yu., Trufanova N.V., Korzhavina O.A.  
Risk factors and co-morbidities role in clinical course of acute myocardial infarction associated with arterial hypertension
- 52 Iskenderov B.G., Lusov V.A., Burmistrova L.F., Lokhina T.V., Abramova G.N., Timofeeva N.A.  
Cardiovascular remodeling and calcium-regulating function of parathyroid glands in arterial hypertension



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

- 57** Хозяинова Н.Ю., Брук Т.В., Ковалев А.И., Борсуков А.В.  
Взаимосвязь показателей структурно-геометрического ремоделирования сердца и минеральной плотности костной ткани при гипертонической болезни
- 61** Гладких Н. Н., Ягода А. В.  
«Гипертония белого халата» при недифференцированной дисплазии соединительной ткани: конституциональная характеристика и эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция
- 66** Сетынь Т.В., Колпаков Е.В., Волов Н.А.  
Значение вариабельности ритма сердца и результатов чреспищеводной стимуляции предсердий для определения риска повторных пароксизмов фибрилляции предсердий

- 57** Khosyainova N. Yu., Bruk T. V., Kovalev A. I., Borsukov A. V.  
Correlation of structure-geometrical cardiac remodeling and bone mineral density in essential arterial hypertension
- 61** Gladkikh N. N., Yagoda A. V.  
White coat hypertension in non-differentiated connective tissue dysplasia: constitutional characteristics and endothelial-platelet dysfunction
- 66** Setyn' T. V., Kolpakov E. V. Volov N. A.  
Heart rate variability and trans-esophageal atrial stimulation data in predicting recurrent atrial fibrillation paroxysms

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 72** Кардаш О.Ф., Гелис Л.Г., Гугнина И.В., Островский Ю.П.  
Оценка эффективности антиагрегантной терапии у больных ИБС в позднем периоде после операции аортокоронарного шунтирования
- 77** Семенова Г.Г., Кокорева Л.В.  
Сравнительная эффективность лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением миокардиальных цитопротекторов
- 83** Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Ложкина М.В.  
Клиническая эффективность изосорбида-5-мононитрата в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных со стенокардией II-III ФК и хронической обструктивной болезнью легких

- 72** Kardash O. F., Gelis L. G., Gugnina I. V., Ostrovsky Yu. P.  
Anti-aggregant therapy effectiveness among coronary heart disease patients in late post-bypass surgery period
- 77** Semenova G. G., Kokoreva L. V.  
Comparative effectiveness of myocardial cytoprotectors in chronic heart failure treatment
- 83** Evdokimova A. G., Radzevich A. E., Tereshchenko O. I., Kovalenko E. V., Lozhkina M. V.  
Monocinque clinical effectiveness in complex treatment of patients with chronic heart failure, functional class II-III angina, and chronic obstructive pulmonary disease

### СТАТИСТИКА ИНВАЛИДНОСТИ

### DISABLEMENT STATISTICS

- 87** Кардаков Н.Л.  
Структура первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в Российской Федерации

- 87** Kardakov N. L.  
Primary cardiovascular disease-related disability structure in Russian Federation



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

- 91** Харьков Е.И., Давыдов Е.Л.  
Опыт 2-месячной терапии больных  
нестабильной стенокардией изосорбида 5-  
мононитратом

### INFORMATION FOR PRACTITIONERS

- 91** Khar'kov E.I., Davydov E.L.  
Two-month therapy with isosorbide 5-mononitrate  
in unstable angina

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 95** Балашов В.П., Смирнов Л.Д., Балькова Л.А.,  
Герасимова Н.Г., Маркелова И.А.,  
Кругляков П.П., Таланова Е.В.  
Исследование роли индуцибельной изоформы  
No-синтазы в стресспротекторной активности  
антиоксиданта этилметилгидроксипиридин  
сукцината

### EXPERIMENTAL TRIALS

- 95** Balashov V.P., Smirnov L.D., Balykova L.A.,  
Gerasimova N.G., Markelova I.A., Kruglyakov P.P.,  
Talanova E.V.  
The role of inducible NO-synthase isoform in  
stress-protective activity of antioxidant ethyl-  
methyl-hydroxypyridine succinate

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 98** Никифоров И.А.  
Сердечно-сосудистые расстройства при злоу-  
потреблении психоактивными и наркотически  
действующими веществами
- 106** Кириченко А.А., Танкиева З.М.  
Антигипертензивная и антиангинальная эф-  
фективность дилтиазема

### LITERATURE REVIEWS

- 98** Nikiforov I.A.  
Cardiovascular disturbances in psycho-active sub-  
stance and narcotic abuse
- 106** Kirichenko A.A., Tankieva Z.M.  
Diltiazem antihypertensive and anti-anginal effec-  
tiveness

**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. (495) 323-53-88; факс. (495) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ СОБСТВЕННОГО НАУЧНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА (ч.II) (рецензия на «Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН», второй пересмотр)**

Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва

В данной работе – второй части рецензии на общественные рекомендации [1] – мы выскажем наши критические замечания, обобщения и предложения по поводу лечения недостаточности кровообращения диуретиками. Эта часть рецензии, как и первая, представлена нами в виде аналитического обзора (в основном, собственных данных) по лечению больных с недостаточностью кровообращения диуретиками, основанного на объективных данных исследования водно-электролитного обмена и изучения диуретиков, проводимых на кафедре госпитальной терапии №1 РГМУ, на протяжении более 40 лет. Кроме того, мы провели сравнительный анализ данных по лечению ХСН с помощью диуретиков, изложенных в «Рекомендациях» и в «Отраслевом стандарте ОСТ 91500.11.0002-2002 «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность» [2,3], (далее по тексту – ОСТ). Эту работу по лечению ХСН мы считаем наиболее значимой из изданных в России за последние годы. Кроме того, эта работа имеет официальный статус, т. к. утверждена Минздравом России.

В первой части нашей работы мы высказали свое мнение и сделали критические замечания по разделам «Рекомендаций», посвященным лечению ХСН с помощью диетотерапии, а также высказали свое мнение по проблеме профилактики и восполнения дефицита калия у больных ХСН с помощью диеты, калий-сберегающих диуретиков и солей калия [4]. Применение и калийсберегающих диуретиков, и солей калия в настоящее время ограничено из-за того, что, как полагают, широко применяемые при лечении ХСН иАПФ и блокаторы АТ1 рецепторов сами могут приводить к гиперкалиемии [3].

Во второй части мы акцентируем внимание на проблеме оптимального выбора диуретика или комбинаций диуретиков и тактике их наиболее рационального применения при лечении хронической недостаточности кровообращения.

**Лечение больных с недостаточностью кровообращения диуретиками**

Подчеркивая неотъемлемую роль диеты в терапии больных с недостаточностью кровообращения

[2-4], мы согласны с авторами «Рекомендаций»[1], что диуретики должны применяться в комплексной медикаментозной терапии больных с ХСН наряду с препаратами, основными из которых являются иАПФ, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, блокаторы АТ1 рецепторов.

В «Рекомендациях», цитаты из которых выделены далее по тексту курсивом, сформулировано:

*«Как это ни странно, но серьезных контролируемых исследований по применению диуретиков практически не проводилось (за исключением антагонистов альдостерона), поэтому все положения основываются на мнении экспертов»[1].*

При этом мнение экспертов нередко представляется как истина в последней инстанции, проявление «доказательной медицины».

С этим положением нельзя согласиться. На кафедре, руководимой академиком АМН СССР проф.П.Е.Лукомским, а затем проф. В.А.Люсовым, сформировалась научная школа по изучению водно-электролитного обмена при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В 1967 году на кафедре была открыта лаборатория радионуклидной диагностики, что позволило путем классических, объективных методов исследования водно-электролитного обмена с помощью метода разведения радионуклидов проводить уникальные работы по изучению влияния диуретиков различного механизма действия на динамику содержания и распределения натрия [общий обменный натрий организма (ООНА)] и калия [общий обменный калий (ООК)], определять распределение этих электролитов в жидких средах организма. По результатам исследования водно-электролитного обмена при различных заболеваниях, в том числе и с помощью радионуклидов, были защищены кандидатские диссертации Б.А.Сидоренко, Е.Т.Разумовой, Ю.М.Кудисовым, О.И.Оверченко, В.И.Харченко, Е.М.Евсиковым, М.А.Рифаи [6-8] и др., и три докторские диссертации: Б.А.Сидоренко, В.И.Харченко, Е.М.Евсиковым [9-11].

По результатам этих исследований опубликовано большое число научных статей, монографии и мето-

дические рекомендации на уровне Минздрава России: «Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях» [12].

Названным коллективом исследователей на кафедре были изучены, нередко впервые в стране, диуретики: фуросемид, лазикс, в том числе и «лазикс-500», а также «лазикс-250» для внутривенного применения, этакриновая кислота (урегит), гидрохлортиазид (ГХТ, гипотиазид), хлорталидон (гигротон, оксодолин), клопамид бринальдикс); калийсберегающие диуретики — триамтерен, амилорид, спиронолактон (альдактон и верошпирон); комбинации калийсберегающих препаратов с тиазидами: препараты триампур (гидрохлортиазид+триамтерен) и модуретик (амилорид+ гидрохлортиазид), альдактон + тиазидный диуретик салтуцин (препарат альдактон — салтуцин) и другие. Помимо клинической эффективности, очень тщательно в динамике, нередко в течение нескольких суток в 3-х часовых пробах, изучали диурез методом пламенной фотометрии — натрий и калийурез, концентрацию калия и натрия в плазме крови, влияние диуретиков на показатели углеводного и азотистого обмена [13-22]. По методике коррекции водно-электролитных нарушений при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы были изданы несколько методических рекомендаций на уровне Минздрава России [23-25].

Поэтому мы считаем, что многие «эксперты» не имеют оснований выступать с позиций доказательной медицины о применении диуретиков при лечении ХСН, так как их работы с применением объективных методов исследования последних неизвестны. Подобные основания есть только у авторов данной работы.

Большим недостатком «Рекомендаций» является отсутствие в них современной классификации диуретиков. Вероятно поэтому, кроме положительного отношения к лечению ХСН спиронолактоном, не высказана позиция авторов к другим диуретикам калийсберегающего действия (триамтерену и амилориду) и их комбинации с тиазидами (триампуру и модуретику, хотя триампур в наши дни продается в аптеках); то же относится и к предыдущей крупной работе по лечению ХСН В.Ю.Мареева [26]. В то время как в «Рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов» [27], и в ОСТе [2-3] приведена позиция по отношению и к другим калийсберегающим диуретикам при лечении ХСН, помимо спиронолактона.

Мы согласны с авторами «Рекомендаций» [1], что «Основные положения дегидратационной терапии, в том числе применение диуретиков, сводятся к следую-

щему: «диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отеочного синдрома и улучшения клинической симптоматики больных с ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций» [1]. Однако мы не можем согласиться, с тем, что «Диуретики не замедляют прогрессирование ХСН и не улучшают прогноз больных» [1].

### Историческая справка

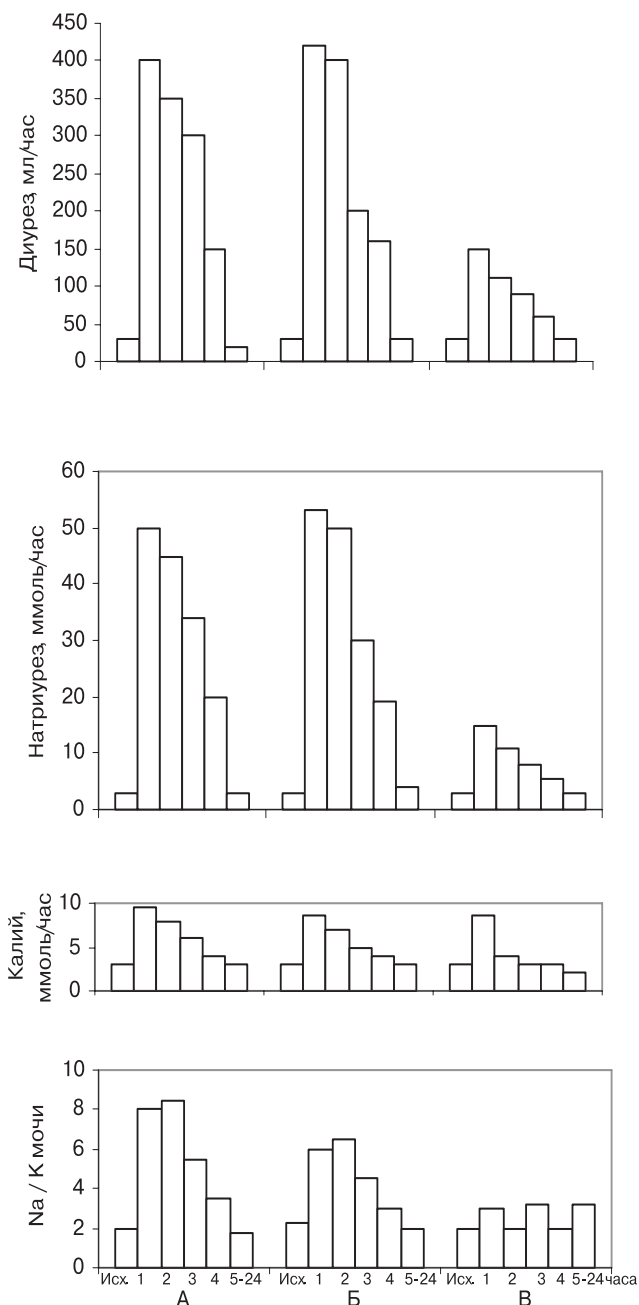
Лечение отеочного синдрома было камнем преткновения на протяжении, вероятно, столетий, вплоть до появления в клинике петлевых диуретиков: лазикса (фуросемида) и этакриновой кислоты (урегита).

Применялось тепловое воздействие на организм (термы, бани), различные сборы трав (мочегонные чаи), которые есть в аптеках и поныне. Вставлялись под кожу канюли, из которых сочилась вода, еще несколько десятилетий назад с этой целью широко применялись кукурузные рыльца и медвежьи ушки, спиртовой настой крыльев черных тараканов.

Реальным успехом в лечении водянки (как сейчас понятно — при недостаточности кровообращения), было применение наперстянки, которая применяется в клинике уже более двухсот лет, но в последние годы оспаривается. Отвар наперстянки в начале применяли как рвотное средство, но заметили, что при приеме в малых дозах в некоторых случаях уменьшается одышка и наблюдается исчезновение отеков.

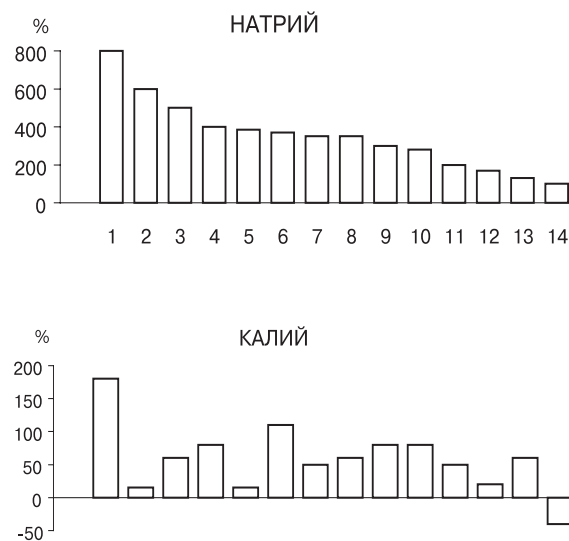
В клинике также широко применялись методы парацентеза. Появление в 40-х годах ртутных диуретиков, а в 50-х — тиазидов радикально не решило проблемы лечения отеочного синдрома. В те годы понятие «**водянка**» во многих случаях было равнозначно смертному приговору (этот термин использовал в своих лекциях и П.Е.Лукомский). Анализируя в архиве истории болезни 50-х и начала 60-х годов можно прочесть в эпикризе типичную для тех лет запись по динамике лечения отеочного синдрома: «за время нахождения больного в стационаре и лечения гипонатриевой диетой, ртутными и тиазидными диуретиками, уменьшились отеки, застой в легких, сократилась печень и уменьшилась ее болезненность при пальпации, объем живота (асцит) уменьшился, больной за время нахождения в клинике потерял в весе 2 кг (максимум — 4 кг., *прим.авт.*). Выписывается с улучшением в относительно удовлетворительном состоянии».

Причина малой эффективности ртутных диуретиков, вызывавших так называемый «нефроз выделения» связан с их токсичностью, способностью вызывать метаболический алкалоз, при котором они теряли свою диуретическую эффективность. С целью «защелачивания» организма применялся хлористый



**Рис. 1.** Влияние лазикса (А, 40 мг внутривенно), этакриновой кислоты (Б, 50 мг внутривенно) и бринальдикса (В, 40-60 мг внутривенно) на диурез, экскрецию натрия и калия с мочой [15].

аммоний. Тиазиды, в том числе ингибитор карбоангидразы, оказывали слабое действие при тяжелой недостаточности кровообращения, нефротическом синдроме и циррозах печени с асцитом по причине их узколокального и незначительного подавления реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона, что нивелировалось реабсорбцией натрия в более дистальных отделах нефрона и диуретический эффект был, в конечном итоге, клинически мало значимым. По этой же причине у таких больных оказывались

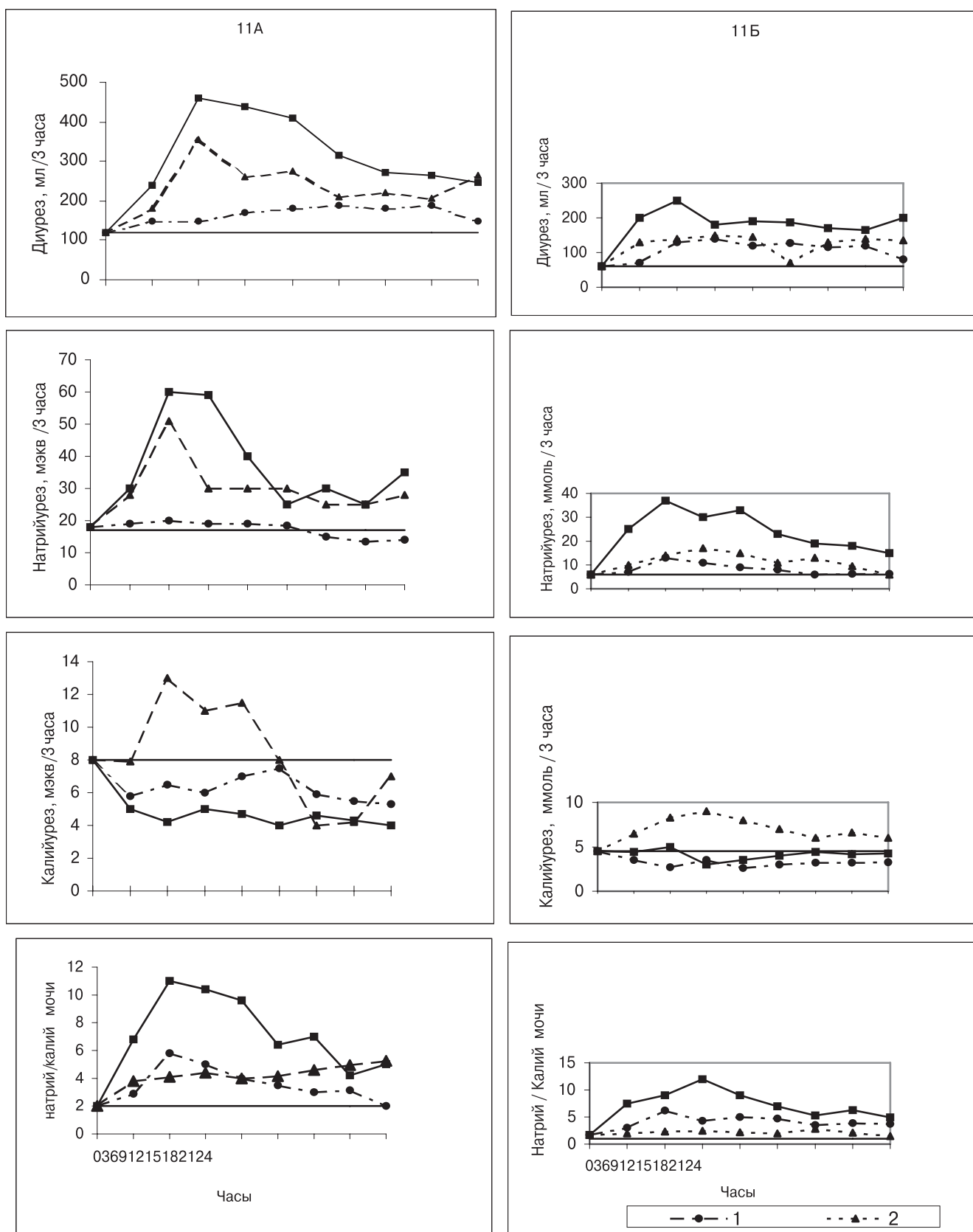


**Рис. 5.** Изменения суточной экскреции натрия и калия (в % от исходного уровня) под влиянием диуретиков у больных с недостаточностью кровообращения II Б стадии.  
1 - лазикс 250-500 мг, 2 - альдактон-сальтуцин 6 табл., 3 - фуросемид 80 мг, 4 - урегит 50 мг в/венно, 5 - триампур 6 табл., 6 - урегит 60 мг, 7 - ренез 4 мг, 8 - байкарон 75 мг, 9 - гигротон - 200 мг, 10 - лазикс 40 мг в/венно, 11 - бринальдикс 40 мг в/венно, 12 - альдактон 200 мг (в среднем, за 5 дней применения), 13 - гипотиазид 100 мг, 14 - триамтерен 200 мг [9].

лись неэффективными и появившиеся позднее нетиазидные сульфаниламиды (например, хлорталидон, гигротон, оксодолин).

Осмотические диуретики, которые неизменно упоминаются во всех руководствах по терапии и кардиологии, применялись и применяются в клинике внутренних болезней очень редко. Один из авторов данной статьи, работая несколько лет в клинике академика П.Е.Лукомского, а затем в клинике профессора В.А.Люсова, не знает ни одного случая применения этих препаратов. Попытка применить один из таких препаратов у больного с пороком сердца и недостаточностью кровообращения привела к развитию у больного симптомов сердечной астмы и потребовала отмены введения препарата. Такой же эффект можно получить и от введения альбумина или плазмы, хотя этот метод и предложен в «Рекомендациях».

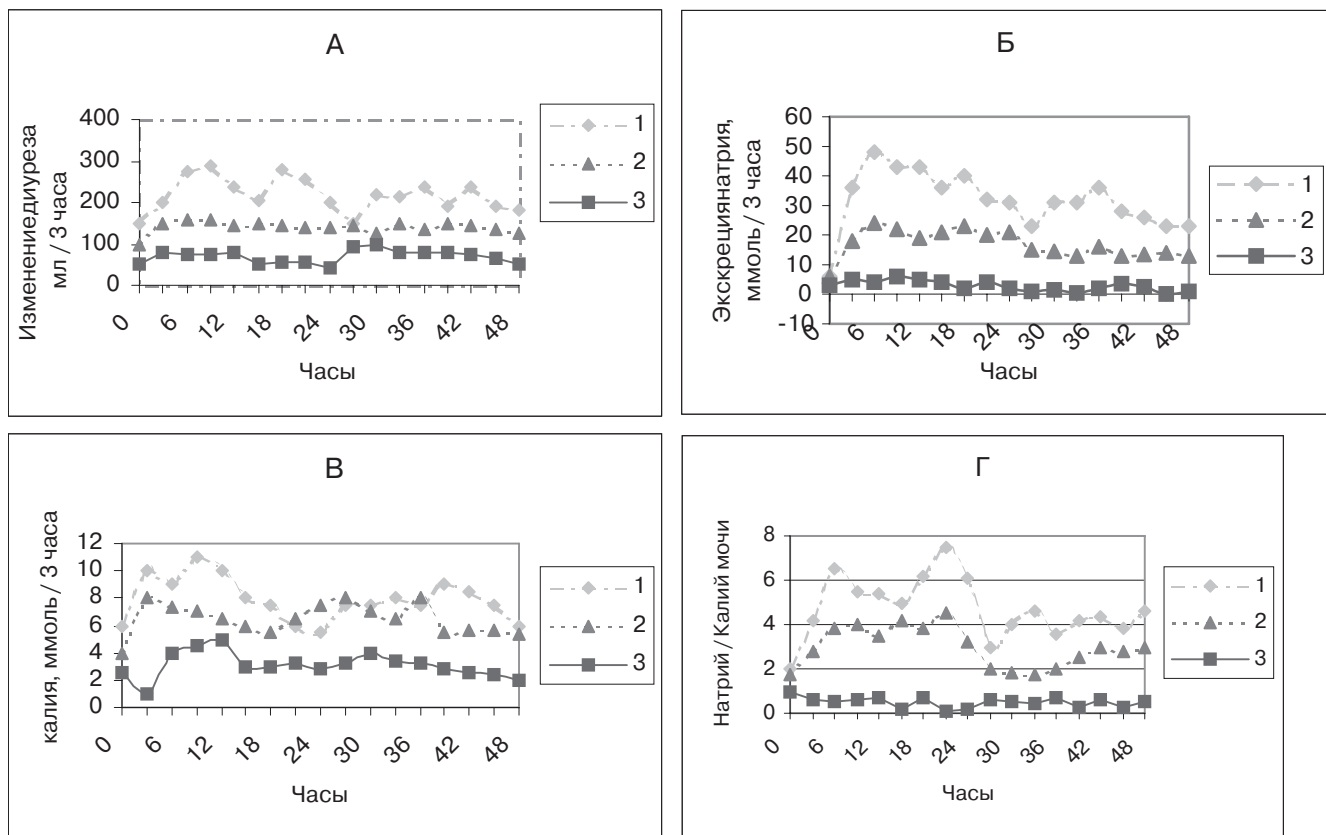
Таким образом, ряд диуретиков ушел в историю медицины (ртутные диуретики, хлористый аммоний, осмотические диуретики); другие — например, ингибитор карбоангидразы, ушел в глазную клинику, где применяется для лечения приступов глаукомы; тиазиды и нетиазидные сульфаниламиды применяются, в основном, при лечении гипертонической болезни и начальных стадий недостаточности кровообращения. Из «старых» препаратов лишь сердечные гликозиды (вместе с диуретиками и вазоди-



**Рис. 1.** Изменения диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием триамтерена, гипотиазида и триампура у больных с недостаточностью кровообращения IIА и IIБ стадий.

**Примечание:** 1-триамтерен; 2- гипотиазид; 3 -триампур, 4 - горизонтальная линия - контрольный уровень [17].





**Рис.3.** Изменения диуреза (А), натрийуреза (Б), калийуреза (В) и коэффициента натрий/калий мочи (Г) под влиянием однократного приема фуросемида в дозе 200 мг у больных с недостаточностью кровообращения разных стадий. Обозначения: 1- НК IА стадии; 2-НК IБ стадии; 3-НК II стадии [19].

лятаторами) занимают достойное место при лечении недостаточности кровообращения.

Настоящую революцию в лечении отечного синдрома различной этиологии (сердечная недостаточность, нефротический синдром, циррозы печени с асцитом), а также в лечении сердечной астмы и отека легких произвело появление в клинике в начале 60-х годов нового диуретика — лазикса (ФРГ) и его польского аналога — фуросемида. В настоящее время этот препарат признан классическим диуретиком.

Применение лазикса, например, при застойной недостаточности кровообращения, как было подсчитано еще в начале 80-х годов, позволило продлить жизнь таким больным на 8-12 лет, нередко вызывая зависимость от этого препарата, так как больные с ХСН без него не могли существовать. Это положение неоднократно подчеркивал на московском терапевтическом и кардиологическом обществах академик АМН СССР проф. П.Е.Лукомский. Появление в клинической практике лазикса спасло жизни миллионам больных с тяжелой ХСН.

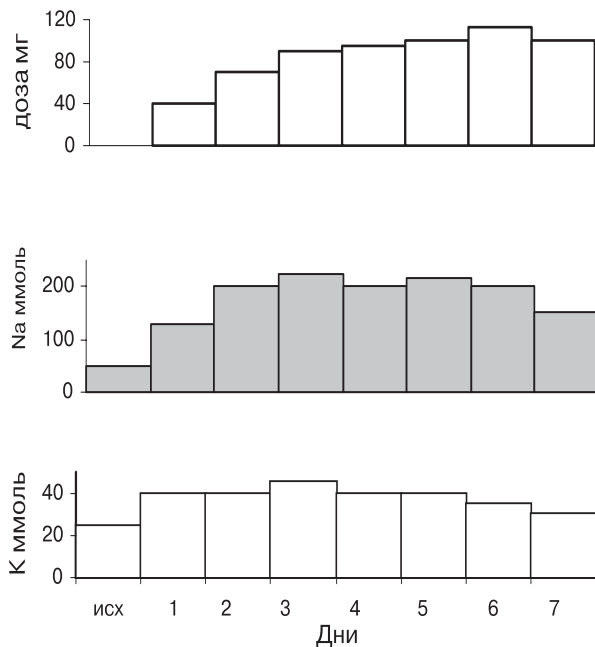
Мы считаем, что эта информация полезна для молодых врачей, отдающих в настоящее время предпочтение в лечении тяжелой ХСН тиазидным (ТД) и

тиазидоподобным (ТПД) диуретикам.

Основным недостатком «Рекомендаций» является тот факт, что они четко не формулируют дифференцированного подхода к назначению диуретиков в зависимости от стадии НК и тяжести состояния больного: состояния компенсации, субкомпенсации и декомпенсации [23]. Поэтому из «Рекомендаций» вытекают постулаты, которые требуют уточнения и разъяснения. Обобщение и формулировка принципов такого дифференцированного подхода были сформулированы на нашей кафедре в конце 70-х годов (табл. 1 и 2) [23].

«Лечение мочегонными начинается с применения слабейшего из эффективных у данного конкретного больного препаратов» [1].

Этот постулат совершенно не ясен с точки зрения клинициста. Что означает понятие «слабейший»? Менее всего увеличивающий диурез и натрийурез, или выведение калия из организма? Например, наименьший прирост диуреза и натрийуреза вызывает триамтерен, но он обладает калийсберегающим действием, гидрохлортиазид и хлорталидон у больных с НК II Б стадии также мало увеличивают диурез и натрийурез, но вызывают наибольшую прибавку экскреции калия с мочой (табл. 3). Альдактон обладает



**Рис. 4.** Динамика величин ежедневных доз фуросемида и его влияние на величину суточной экскреции натрия и калия с мочой у больных с недостаточностью кровообращения IIБ-III стадии. Средние данные по 27 больным [ 9].

слабейшим натрийуретическим эффектом, но его применяют в комбинации с петлевыми диуретиками. Следовательно, критерий «слабейший», на наш взгляд, в данном случае не применим. Более подходит формулировка: **«диуретик наиболее оптимальный»** для данного больного.

• Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов [1]). По нашему мнению, дозировки диуретиков также должны быть **оптимальными** и, как при выборе препарата, критериями выбора диуретика должны быть тяжесть и стадия НК, состояние компенсации, субкомпенсации или декомпенсации, выраженность отеочного синдрома, или целью является поддержание безотечного состояния. «В идеале» ди-

уретик должен обладать прогнозируемым диуретическим эффектом, минимумом метаболических осложнений и побочных эффектов, выводить желаемое количество натрия и малое количество калия с мочой, т. е. иметь высокий коэффициент натрий/калий мочи. Препарат или группу препаратов с такими свойствами можно подобрать, исходя из ОСТА, а также из приводимой нами информации в этой рецензии.

Такой же дифференцированный подход к выбору диуретика и/или комбинации диуретиков и их дозировок в зависимости от стадии НК, состояния компенсации, субкомпенсации и декомпенсации сформулирован и в ОСТе, в разделе «Алгоритмы терапии диуретиками» [2,3].

#### Тиазидные, тиазидоподобные и петлевые диуретики

«Предпочтение следует отдавать тиазидным диуретикам (гипотиазид) и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению мощных «петлевых» диуретиков (фуросемид, урегит, буметанид)» [1].

Этот постулат требует уточнения

**Лечение начальных стадий недостаточности кровообращения (II А стадия НК).**

**Выбор диуретика: ТД и ТПД или фуросемид (?)**

С приводимым в «Рекомендациях» алгоритмом назначения диуретиков при начальных проявлениях недостаточности кровообращения в целом можно согласиться.

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) представляется следующим:

I ФК — не лечить

II ФК (без застоя) — не лечить мочегонными

II ФК (застой) — тиазидные диуретики, только при их неэффективности можно назначать петлевые мочегонные [1]. Как видим, основные положения этого алгоритма совпадают с нашими представлениями о лечении начальных стадий НК, представленных в табл.1 и 2 [23], а также в ОСТе [3].

**Эффективность ТД и ТПД при НК различной степени тяжести**

Таблица 1

**Тактика лечения диуретиками в зависимости от характера водно-электролитных нарушений у больных с недостаточностью кровообращения [23]**

| Стадии<br>недостаточности<br>кровообращения | Фазы компенсации водно-электролитных нарушений |                                           |                          |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|
|                                             | декомпенсация                                  | субкомпенсация                            | компенсация              |
| I                                           | -                                              | Диуретики не<br>назначаются               | Диуретики не назначаются |
| II А                                        | -                                              | Активная или<br>поддерживающая<br>терапия | Поддерживающая терапия   |
| II Б                                        | Активная терапия                               |                                           |                          |
| III                                         |                                                |                                           |                          |

Таблица 2

**Дифференцированное назначение диуретиков в зависимости от стадии недостаточности кровообращения [23]**

| Группы диуретиков и их сочетания*       | Стадии недостаточности кровообращения |      |     |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|------|-----|
|                                         | II А                                  | II Б | III |
| Калийсберегающие                        | +                                     | -    | -   |
| Тиазидные*                              | +                                     | -    | -   |
| Тиазидные + калийсберегающие            | +                                     | +    | -   |
| Мощные                                  | -+                                    | +    | +   |
| Петлевые+ калийсберегающие              | - +                                   | +    | +   |
| Петлевые + тиазидные + калийсберегающие | -                                     | -    | +   |

**Примечание:** \* - во всех случаях тиазидный диуретик может быть заменен нетиазидным сульфаниламидом (бринальдикс, хлорталидон (гигротон, оксодолин).

Таблица 3

**Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на величину суточного диуреза и экскрецию натрия и калия с мочой [17, 19]**

| Название диуретика, показатель диуреза и экскреции натрия и калия с мочой | Суточная доза | Стадии недостаточности кровообращения |                         |        |                                |                         |        |                                |                         |        |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------------|--------|--------------------------------|-------------------------|--------|--------------------------------|-------------------------|--------|
|                                                                           |               | IIА                                   |                         |        | IIБ                            |                         |        | III                            |                         |        |
|                                                                           |               | До приема диуретиков Мл, ммоль        | После приема диуретиков |        | До приема диуретиков Мл, ммоль | После приема диуретиков |        | До приема диуретиков Мл, ммоль | После приема диуретиков |        |
| <u>Гипотиазид</u>                                                         |               |                                       |                         |        |                                |                         |        |                                |                         |        |
| Диурез в мл                                                               | 75 мг         | 963                                   | 2040                    | +2,1 p | 592                            | 1115                    | +1,9 p | -                              | -                       | -      |
| Экскреция натрия*                                                         |               | 110                                   | 258                     | +2,3 p | 44                             | 100                     | +2,3 p | -                              | -                       | -      |
| Экскреция калия*                                                          |               | 61                                    | 69                      | +13,1% | 36                             | 57                      | 58%    | -                              | -                       | -      |
| Козфф. натрий/калий мочи                                                  |               | 1,8                                   | 3,7                     |        | 1,2                            | 1,7                     |        | -                              | -                       | -      |
| <u>Гигротон</u>                                                           |               |                                       |                         |        |                                |                         |        |                                |                         |        |
| Диурез в мл                                                               | 100мг         | 975                                   | 1803                    | +1,8 p | -                              | -                       | -      | -                              | -                       | -      |
| Экскреция натрия                                                          |               | 99                                    | 197                     | +2,0 p | -                              | -                       | -      | -                              | -                       | -      |
| Экскреция калия                                                           |               | 45                                    | 54                      | +20,0% | -                              | -                       | -      | -                              | -                       | -      |
| Козфф. натрий/калий мочи                                                  |               | 2,2                                   | 3,6                     |        |                                |                         |        |                                |                         |        |
| Диурез в мл                                                               | 200мг         | 975                                   | 1947                    | +2,0 p | 665                            | 1221                    | +1,8 p | 454                            | 574                     | +26%   |
| Экскреция натрия                                                          |               | 99                                    | 318                     | +3,2 p | 49                             | 157                     | +3,2 p | 17                             | 29                      | +1,7 p |
| Экскреция калия                                                           |               | 45                                    | 69                      | +53,3% | 33                             | 59                      | +79%   | 21                             | 28                      | +33%   |
| Козфф. натрий/калий мочи                                                  |               | 2,2                                   | 4,6                     |        | 1,5                            | 2,7                     |        | 0,8                            | 1,0                     |        |
| Диурез в мл                                                               | 400 мг        | -                                     | -                       | -      | -                              | -                       | -      | 454                            | 916                     | +2,0 p |
| Экскреция натрия                                                          |               | -                                     | -                       | -      | -                              | -                       | -      | 17                             | 55                      | 3,2 p  |
| Экскреция калия                                                           |               | -                                     | -                       | -      | -                              | -                       | -      | 21                             | 42                      | +100%  |
| Козфф. натрий/калий мочи                                                  |               | --                                    | -                       | -      | -                              | -                       |        | 0,8                            | 1,3                     |        |

Таблица 4

**Динамика изменения диуреза, натрий и калийуреза после внутривенного введения лазикса (усредненные данные) [15]**

| Показатель за одночасовой период | Исходный уровень, ммоль/час | Время (в часах) после внутривенного введения лазикса в дозе 40 мг |                         |           |                         |           |                         |           |                         |           |                         |                            |                         |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                                  |                             | 1                                                                 |                         | 2         |                         | 3         |                         | 4         |                         | 1-4*      |                         | 5-24 ( в среднем за 1 час) |                         |
|                                  |                             | Мл, ммоль                                                         | В % к исходной величине | Мл, ммоль | В % к исходной величине | Мл, ммоль | В % к исходной величине | Мл, ммоль | В % к исходной величине | Мл, ммоль | В % к исходной величине | Мл, ммоль                  | В % к исходной величине |
| Диурез (в мл)                    | 29                          | 400                                                               | +13,8 р                 | 341       | +11,8 р                 | 291       | +10,0 р                 | 154       | +5,3 р                  | 1186      | +10 р                   | 31                         | +7%                     |
| Натрийурез, Ммоль                | 1,9                         | 53                                                                | +27,9 р                 | 46        | +24,2 р                 | 36        | +18,9 р                 | 23        | +12,1 р                 | 158       | +20 р                   | 2,3                        | +21%                    |
| Калийурез, Ммоль                 | 1,3                         | 9                                                                 | +6,9 р                  | 8         | +6,2 р                  | 7         | +5,4 р                  | 6         | +4,6 р                  | 30        | +6 р                    | 1,4                        | +8%                     |
| Натрий/калий мочи                | 1,5                         | 5,9                                                               |                         | 5,8       |                         | 5,1       |                         | 3,8       |                         | 5,3       |                         | 2,0                        |                         |

**Примечание:** \* по сравнению с 4-х часовым периодом до приема диуретиков.

У больных с НК ПА стадии гипотиазид в дозе 75 мг увеличивал диурез в 2,1 раза, натрийурез — в 2,3 раза, калийурез — на 13,1%, при высоком (3,7) коэффициенте натрий/калий мочи (табл.3, рис. 1) [17].

Гигротон в дозе 100 мг у больных с НК ПА стадии увеличивал суточный диурез в 1,8 раза, натрийурез — в 2 раза, экскрецию калия — на 20% за сутки при высоком (3,6) коэффициенте натрий/калий мочи.

У этих же больных гигротон в дозе 200 мг увеличивал диурез в 2 раза, натрийурез— в 3,2 раза, а экскрецию калия — на 53,3%! (табл. 3, рис. 2.) [19].

У больных с НК II Б стадии гипотиазид в дозе 75 мг увеличивал диурез в 1,9 раза, натрийурез — в 2,3 раза, калийурез — на 58,0%, при низком (1,7) коэффициенте натрий/калий мочи при исходном коэффициенте 1,2 (табл. 3.) [17].

Гигротон в дозе 200 мг у больных с НК II Б стадии увеличивал суточный диурез в 1,8 раза, натрийурез — в 3,2 раза, экскрецию калия — на 79% за сутки при низком (2,7) коэффициенте натрий/калий мочи (исходный показатель — 1,5).

У больных с НК III стадии гигротон и в дозе 200 мг/сутки, и в дозе 400 мг/сутки был практически неэффективен (табл. 3.) [19].

**Влияние гипотиазида и гигротона на диурез и экскрецию натрия и калия с мочой в динамике**

Как видно из рис.1, при назначении 75 мг гипотиазида почти весь прирост диуреза, натрийуреза и калийуреза приходится на первые 12 часов действия препарата. После 12 часов экскреция калия с мочой снижается, поэтому весь прирост калийуреза у больных с НК ПА стадии приходится на первую половину суток после его приема. При НК II Б стадии гипотиазид в дозе 75 мг вызывал значительный прирост калийуреза в первой половине суток, но, в отличие от больных с НК ПА стадии, калийурез оставался повышенным до конца суток (рис. 1) [17].

Триамтерен вызывал низкий прирост и диуреза, и натрийуреза, но у больных с НК ПА стадии почти в 2 раза снижал экскрецию калия с мочой; у больных с НК II Б стадии снижение калийуреза было менее выраженным.

Триампур в дозе 6 табл/сутки обладал наиболее сильным влиянием на прирост диуреза и натрийуреза, при выраженном калийсберегающем эффекте (рис. 1); коэффициент натрий/калий мочи был наиболее оптимальным (до 11,6), что указывало на низкое выведение калия на один ммоль натрия с мочой.

Таблица5

**Суточный прирост диуреза, натрийуреза и калийуреза под влиянием внутривенного введения фуросемида, урегита и бринальдикса у больных со II Б стадией НК по сравнению с уровнем до назначения диуретика [15]**

|                            | Лазикс   | Урегит  | Бринальдикс |
|----------------------------|----------|---------|-------------|
|                            | 40 мг    | 50 мг   | 40-60 мг    |
| Диурез (в мл)              | +2,5 раз | +2,8р   | +39,2%      |
| Натрийурез (ммоль)         | +4,4 раз | +4,6раз | +2.0 раз    |
| Калийурез                  | +82,0%   | +72,8%  | +40,1%      |
| Натрий/калий суточной мочи | 4,0      | 4.4     | 2,4         |

Гигротон — ТПД, который действует в течение 2 и более суток (рис. 2). После приема гигротона в дозе 100 мг прирост диуреза, по сравнению с исходным уровнем у больных с НК IIА стадии, составил в первые сутки 84%, во вторые — 20,8%; прирост экскреции калия — 20% и в первые, и во вторые сутки. У больных с НК IIБ стадии после приема 200 мг гигротона прирост диуреза составил 83,6% и 58,9%, а прирост калийуреза — 78,8% и 60,6% в первые и во вторые сутки после его приема соответственно (рис. 2) [19].

Исходя из приведенных нами данных о действии гигротона [38], возникает вопрос: на чем основываются рекомендации о целесообразности ежедневного приема оксодолина (он же гигротон или хлорталидон) в дозе 25-50 мг ежедневно и длительно большими разными стадиями гипертонической болезни?

### Фуросемид

Некоторые положения по применению диуретиков при лечении ХСН, высказанные авторами в «Рекомендациях» [1] или в предыдущих работах [26], могут служить основанием для дискуссии.

В.Ю. Мареев (1999) в статье «Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью» приводит картину мучений больного с ХСН, принявшего 1 раз в пять дней 40-80 мг лазикса:

*«Главным в этой фазе лечения является ежедневное применение мочегонных препаратов, позволяющих поддерживать стабильный вес и массу тела больного. Практика назначения ударных доз мочегонных 1 раз в несколько дней порочна и тяжело переносится больными. Лучше рекомендовать больному 12,5-25 мг гипотиазида в сутки, чем 40-80 мг лазикса 1 раз в 5 дней. В последнем случае пациент живет в порочном цикле — день приема диуретика он проводит около туалета из-за чрезмерно обильного диуреза. На 2-й день он полностью разбит, его мучит жажда, он страдает от электролитных потерь (вплоть до появления судорог). На 3-й день пациент начинает восстанавливаться. На 4-й день он мог бы чувствовать себя бодрым, но за прошедшие 3 дня накопившаяся жидкость вновь вызывает гипергидратацию и одышку, что потребует на утро 5 дня повторения ударного диуреза»* [26].

**Наш комментарий.** С начала появления в клинике лазикса в 60-х годах XX века мы, авторы работы, никогда не видели подобных страданий больных после приема 40 мг лазикса. Во-первых, потому, что доза очень низка и диурез после ее приема сравнительно невелик, во-вторых, максимум диуретического действия фуросемида длится примерно 4 часа (рис. 3) [15, 21]; в-третьих, обученные опытным врачом больные ХСН принимают диуретик натошак в 5-6

часов утра и к завтраку «проблема повышенного диуреза» уже завершена; и, наконец, больные могут вообще не вставать с кровати, пользуясь уткой или судном.

Подобная картина, по нашему мнению, могла бы иметь место, если бы больной принял, например, 240 мг фуросемида + 150 мг урегита + 100 мг гипотиазида одновременно натошак, выделив при этом 4-7 литров мочи [21].

В реальной клинической практике 40 мг фуросемида при внутривенном применении вызывает прирост диуреза и натрийуреза практически в течение только 4 часов (табл. 4), после чего диурез и натрийурез приближаются к обычному среднечасовому значению до приема фуросемида. Суточный диурез при назначении 40 мг лазикса увеличивается лишь в 2,5 раза при увеличении натрийуреза в 4,4 раза, а калийуреза — на 82% (табл. 5), что не сопровождается, в большинстве случаев, какими-то побочными явлениями и осложнениями [15]. Действие фуросемида длится около 5-6 часов при приеме внутрь натошак и в течение 6-8 часов при приеме после еды.

Выбирая между ТД и ТПД и фуросемидом приходится сравнивать побочные эффекты и осложнения при их применении.

### Побочные эффекты ТД и ТПД

Эффективность, но плохая переносимость больными строгой низкосолевой диеты стимулировала открытие диуретиков: с 1940 года увлечение строгой гипонатриевой диетой ослабло, кратковременно применялись ртутные диуретики и, наконец, с 1957 года в США начали применять хлортиазид, а затем гидрохлортиазид [27-29].

В 1960 году в клинической практике начали применять тиазидоподобный препарат хлорталидон, известный советским и российским врачам и пациентам как гигротон (Швейцария), а позже — как отечественный препарат оксодолин. Примерно в это же время появились калийсберегающие препараты — спиронолактон (1960 г.), триамтерен (1961 г.), амилорид и позже — комбинация триамтерена с гидрохлортиазидом — триампур и комбинация амилорида с тиазидным диуретиком — модуретик.

Побочные эффекты встречаются при лечении ТД примерно у 5-30% больных. Частота побочных эффектов зависит от дозы препарата. При использовании высоких доз ТД отменять их из-за развития побочных эффектов приходилось в 20-30% случаев [30-35].

Пропагандируемые и широко применяющиеся для лечения АГ диуретики I-го поколения — ГХТ и ХТ — выводят самое большое количество калия по отношению к выводимому с мочой натрию у больных с НК IIБ и III стадиями по сравнению со всеми

известными диуретиками, т. е. обладают наиболее выраженным калийуретическим эффектом.

Побочные эффекты при лечении ТД и ТПД встречаются примерно у 30-50% больных: увеличивается концентрация триглицеридов в крови (на 10-20%), общего холестерина (на 5-10%), липопротеидов низкой плотности (на 5-15%). Частота ЭД (эректильной дисфункции) составляет около 10% у больных, получающих низкие дозы ТД и ТПД, и значительно возрастает при длительном приеме более 25 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в сутки. Из гипотензивных средств наиболее достоверно вызывают ЭД тиазидные диуретики [34]. Частота и выраженность побочных эффектов увеличивается при увеличении дозы гидрохлортиазида или хлорталидона более 25 мг/сутки [31-33].

**Следует ли принимать диуретики ежедневно, или их следует принимать 1-2-3-4 раза в неделю в виде ударных доз? Эта тема проходит «красной нитью» через все рекомендации.**

Вероятно, пропагандисты ежедневного назначения ТД и ТПД полагают, что если больному ХСН ежедневно и длительно назначать ТД и ТПД, то он будет выделять мочу «в объеме здорового человека». Это умозаключение ошибочно, т.к.:

- в отличие от здорового человека, у больного с ХСН ПА стадии дефицит калия в организме составляет примерно 30%, у больных с НК ПБ и III стадией еще больше — до 50% (табл. 1 и 2).
- ТД и ТПД выводят значительное количество калия с мочой по отношению к выводимому с мочой натрию, особенно у больных с НК ПБ и III стадий (табл. 3) [17,19].
- ежедневное назначение ТД и ТПД довольно часто ведет к гипокалиемии, причем иногда весьма выраженной, с тяжелыми клиническими проявлениями, в чем мы убедились еще в конце 60-х — начале 70-х годов прошлого века.
- ежедневное назначение ТД и ТПД усугубляет дефицит калия в организме больных ХСН и способствует редукции в их организме мышечной массы, развитию дистрофических процессов и ухудшению в целом «трофологического статуса».

Отметим, что в стране имеются убежденные сторонники и пропагандисты ежедневного назначения диуретиков, как при лечении гипертонической болезни [37, 38], так и при лечении ХСН [26, 39]. При этом авторы ссылаются на то, что такой подход пропагандируется в международных руководствах по лечению ХСН [39], однако мы такой информации в Европейских рекомендациях по лечению ХСН не нашли [36].

Вернемся к выводу В.Ю. Мареева, приведенному выше: «Главным в этой фазе лечения (дегидратации) является ежедневное применение мочегонных пре-

паратов, позволяющих поддерживать стабильный вес и массу тела больного. Практика назначения ударных доз мочегонных — 1 раз в несколько дней — порочна и тяжело переносится больными. Лучше рекомендовать больному 12,5-25 мг гипотиазида в сутки, чем 40-80 мг лазикса 1 раз в 5 дней». Кроме того, «Клинические наблюдения показали, что при продолжительном применении фуросемида эффективность одних и тех же доз препарата уменьшается. Это требует постепенного увеличения доз препарата, если состояние больного диктует необходимость поддержания высокого натрийуретического и диуретического эффекта» (рис. 4) [9].

В клинике нередко отмечается, что диуретический эффект может снижаться даже при ежедневном назначении 120-160 мг фуросемида, что нередко объясняют «рефрактерностью к диуретику» [9]. Например, если в первые дни лечения больные со II Б-III стадией НК (без диуретиков диурез, в среднем, 680 мл/сутки, натрийурез — 28 ммоль/сутки) выделяли при приеме 40 мг фуросемида, в среднем, 1500 мл мочи в сутки и 155 ммоль/сутки — натрия, то при развитии, так называемой, рефрактерности после приема 120-160 мг они выделяли всего лишь 1200 мл мочи в сутки и 60 ммоль/сутки — натрия. Для преодоления «рефрактерности» приходилось назначать 250-500 мг фуросемида внутрь, что приводило к диурезу 3900 мл/сутки и натрийурезу 350 ммоль/сутки [9].

**Именно режим назначения диуретика, исключаящий его ежедневное назначение, позволяет длительно сохранять эффективность препарата в сравнительно невысоких дозах.**

По нашему мнению, ГХТ в дозе 12,5-25 мг, как рекомендует В.Ю.Мареев, очень быстро прекратят свое диуретическое действие, если таковое будет отмечено вообще, даже у больных с НК ПА стадии, из-за ускользания эффекта при ежедневном их применении; у больных с НК ПБ стадии эти дозы заведомо неэффективны.

На фоне чрезмерно интенсивной пропаганды ежедневного применения ТД и ТПД, как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций с гипотензивными препаратами, для лечения гипертонической болезни и ХСН ежедневно и длительно (причем, в большинстве случаев — без применения солей калия и калийсберегающих диуретиков при одновременном назначении иАПФ и блокаторов АТ1 рецепторов), нас весьма впечатлила позиция, изложенная в ОСТе: «ГХТ принимается ежедневно или через день, возможны кратковременные перерывы (3-5 дней); в связи с побочными эффектами препарат временно отменяется или заменяется другим диуретиком», с которой мы полностью согласны [3].

Альтернативой ежедневному назначению ТД и ТПД является «бережное» отношение к сохранению

калия в организме больных ХСН. С этой целью применяют гипонатриевую диету, богатую калием, пищевую соль с пониженным содержанием натрия и обогащенную калием, калийные заменители поваренной соли [4].

Диуретики назначают в «неударных дозах» и не ежедневно, а несколько раз в неделю, используя перерывы в их приеме для восполнения потерь калия, происходящего в дни приема диуретиков. Необходимо строго ежедневно ориентироваться на разницу выпитой и выделенной жидкости, непременно добываясь каждый день превышения объема выделенной жидкости над выпитой, если имеет место динамика снижения массы тела (например, еженедельная) во время проведения дегидратационной терапии.

Лечение калийсберегающими диуретиками и препаратами калия больных ХСН, получающих иАПФ или блокаторы АТ1 рецепторов, которые иногда могут даже при монотерапии вызывать гиперкалиемию, следует проводить с осторожностью во избежание гиперкалиемии, что было подробно рассмотрено в первой части данной работы.

ТД и ТПД можно применять совместно с калийсберегающими диуретиками: на начальных стадиях НК для этого наиболее подходит препарат амилорид или его комбинация с ГХТ — модуретик, или препарат триампур. У больных с НК IIБ и III стадиями НК можно использовать альдактон (при необходимости могут использоваться и амилорид, и модуретик или триампур). Препараты группы иАПФ в период дегидратационной терапии, в которую входят и калийсберегающие препараты, можно временно отменить.

*В ОСТе приводятся побочные эффекты и осложнения при лечении фуросемидом: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипохлоремический алкалоз, увеличение экскреции кальция, артериальная гипотензия, реже — тошнота, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперурикемия и подагра, гипергликемия (реже, чем при использовании ТД), временное увеличение уровня холестерина и триглицеридов. В ряде случаев имеют место сыпь, панкреатит (при высоких парентеральных дозах), снижение слуха (при высоких парентеральных дозах и быстром введении при хронической почечной недостаточности); препарат с осторожностью применяют при нарушении функций печени и увеличении предстательной железы [3].*

**Наш комментарий.** В реальной клинической практике побочные явления при лечении фуросемидом связаны, в основном, с интенсивным длительным лечением в больших дозах, которые применяются для лечения больных с тяжелой ХСН. Эти осложнения, в основном, выражаются в виде гипокалиемии и гипотонии различной степени выражен-

ности. Тех или иных метаболических нарушений при назначении «обычных» доз фуросемида (40-80 мг) больным НК за несколько десятилетий применения препарата нами отмечено не было.

В зависимости от клинического состояния больного НК и поставленной цели, мощное, но кратковременное действие фуросемида может быть и преимуществом (неоспоримое преимущество в условиях скорой помощи — например, при купировании отека легких), и недостатком (относительный недостаток при лечении хронической НК). Этот недостаток можно значительно нивелировать. При подборе дозы необходимо учитывать, что доза должна быть пропорциональна массе тела больного.

Также необходимо учитывать «диуретический анамнез»: диуретическую реакцию на определенную дозу фуросемида во время предыдущих назначений: если, например, диурез окажется выше ожидаемого, в следующий раз следует назначить не 40-80 мг лазикса, а 20-40 мг.

Можно принять лазикс не натошак, а после приема пищи, тогда интенсивный 4-х часовой диурез будет по объему примерно вдвое меньше, но продолжительнее — 8-10 часов.

Исходя из информации о побочных эффектах ТД и ТПД, следует задуматься в каждом конкретном случае, что назначить больному НК IIА стадии: ТД или ТПД с большим количеством побочных эффектов и осложнений или фуросемид, практически не имеющий таковых при применении в малых дозах (20-40 мг/сутки)?

Мы считаем, что больным с НК IIА стадии с сопутствующим сахарным диабетом, гиперурикемией, особенно с выраженным ее проявлением в виде подагры, больным с факторами риска и сахарного диабета, и подагры — с ожирением, с метаболическим синдромом, с отягощенной наследственностью по этим заболеваниям — более предпочтительно назначение фуросемида.

Вызывает удивление, что в наше время в клинике наряду с «обычными» препаратами (нитраты, антагонисты кальция и др.) широко применяются пролонгированные формы этих препаратов, тогда как среди диуретиков это имеет место только в отношении индапамида: есть индапамид МВ — с модифицированным высвобождением, индапамид ретард — пролонгированного действия.

Практическая кардиология остро нуждается в фуросемиде пролонгированного действия, так как у нее нет диуретика, подобного фуросемиду, с высокой эффективностью при практическом отсутствии побочных явлений и осложнений. Не следует ли и знаменитой фирме, выпускающей лазикс, создать лазикс пролонгированного действия и провести его клиническое изучение?

Помимо фуросемида, как на альтернативу ГХТ и хлорталидону, следует обратить внимание на диуретик **клопамид (бринальдикс)**. Этот препарат относится к группе тиазидоподобных диуретиков, но по механизму действия некоторые авторы относят его к петлевым диуретикам [30, 35]. Клопамид обладает менее сильным диуретическим, натрийуретическим и калийуретическим действием, нежели лазикс и урегит (табл.5., рис. 3). Вероятно, эти качества, наряду с низкой токсичностью и небольшим числом побочных эффектов и осложнений, сделали данный препарат наиболее часто применяемым в акушерской практике.

ТД и ТПД (гипотиазид и гигротон) действуют более «мягко», более длительно, выводят после однократного применения значительно меньше калия с мочой (в применяемых нами дозировках), чем лазикс или урегит. Однако, назначая ТД и ТПД, невольно думаешь о побочных эффектах их при лечении.

**При регулярном (ежедневном) назначении мочегонных в поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной [1].**

Трудно понять, зачем ежедневно назначать диуретики, если больной со ПА стадией НК в результате проведенного лечения хорошо скомпенсирован с помощью иАПФ, сердечных гликозидов, диуретиков, если он соблюдает диету с ограничением натрия и после выписки из стационара набирает вес не более 0,5-1,0 кг в неделю? Зачем ему надо ежедневно принимать диуретики? Нельзя ли устранить эту небольшую задержку жидкости и натрия в организме с помощью однократного приема диуретика в небольшой дозе с прибавкой диуреза не более, чем на 1 л?

Мы не сторонники ежедневного назначения больному с ХСН гипотиазида в дозе 12,5-25 мг, так как считаем такой подход нефизиологичным и небезвредным для больного из-за возможности развития метаболических и функциональных осложнений. Отметим, что гипотиазид в таких дозах будет эффективен только у нетяжелых больных с НК ПА стадии, с высоким уровнем клубочковой фильтрации, да и то недолго, так как быстро произойдет «привыкание» к препарату и «ускользание» эффекта, что необходимо компенсировать или постоянным увеличением дозы, или сменой диуретика.

*В «Рекомендациях» даются дозы для гипотиазида: стартовая = 25 мг, максимальная = 75-100 мг [1].*

Как мы уже писали, 25 мг гипотиазида в день ежедневно — это 750 — 775 мг в месяц [4]. Как правило, 25 мг гипотиазида в день при лечении НК ПА недостаточно, чаще требуется 75-100 мг препарата; 100 мг гипотиазида в день при ежедневном приеме — это примерно 3 г препарата в месяц, что с большой

степенью вероятности может быть связано с выраженными побочными эффектами и осложнениями. При этом ежедневный прием гипотиазида при возможном низком потреблении калия с пищей, которое может быть ниже его выведения с мочой, неизбежно приведет к гипокалиемии различной степени выраженности, что нам приходилось неоднократно наблюдать. Этот феномен наблюдается чаще, если лечение НК проводили неопытные и/или слабо теоретически подготовленные доктора. Часто это — молодые врачи без собственного клинического опыта, образование которых сложилось, в основном, по рекламным листовкам фирм, производящих и/или торгующих диуретиками или комбинированными препаратами, в который входит диуретик.

Ежедневный прием диуретика неизбежно ведет к увеличению солевого аппетита в результате повышенного выведения натрия и возникновения его дефицита в организме, что выражается в увеличении потребления соленой пищи.

Кроме того, ежедневный прием диуретиков неизбежно приводит к «привыканию» к ним ферментных систем эпителия почечных канальцев, отвечающих за реабсорбцию натрия в нефроне и снижению натрийуретического эффекта диуретиков. В этом случае проявляется феномен «ускользания эффекта» при лечении диуретиками, рост резистентности и требуется увеличение доз диуретиков, что, в свою очередь, ведет к росту возможных метаболических осложнений и т.п.

Следует помнить, что альтернативой ежедневному приему диуретиков является ограничение натрия в диете, что резко снижает задержку натрия в организме и резко снижает потребность в диуретиках. Ежедневное назначение диуретиков больным с начальными стадиями недостаточности кровообращения мы считаем необоснованным, нерациональным и, более того, небезопасным, ибо такое лечение тяжело переносится больными с недостаточностью кровообращения.

Мы считаем, что при проведении терапии, направленной на устранение у больного отеков, на фоне ограничения в пище хлорида натрия и увеличения потребления калия, адекватного тяжести НК у конкретного больного, диуретики следует давать не каждый день и не в «ударных», а в «оптимальных» дозах при увеличении диуреза на 1-1,5 л количества выпитой жидкости. Для поддержания безотечного состояния необходимо соблюдение больным диетических принципов, изложенных в 1-й части нашей работы [4]. Кроме того, необходимо ежедневное взвешивание больного с помощью напольных весов. При увеличении массы тела на 0,5-1,0 кг следует принять диуретик или комбинацию диуретиков для удаления лишнего веса.



Дни без приема диуретиков должны быть использованы на восполнение потерь калия в дни приема диуретиков с пищей и с препаратами калия.

Для предотвращения потерь калия у больных с НК II А стадии целесообразно использовать ТД и ТПД или петлевые диуретики в сочетании с наименее токсичным калийсберегающим препаратом амилоридом. Применение спиронолактона у таких больных не показано из-за возможности развития осложнений в виде гинекомастии и атрофии половых желез у мужчин, аменореи и гирсутизма у женщин.

*«После достижения оптимальной дегидратации больного переходят к поддерживающей стадии лечения. В этот период количество выпитой жидкости не должно превышать объем выделяемой мочи (оптимально больной должен выделять на 200 мл больше) и масса тела должна оставаться стабильной» [1].*

Если следовать этому указанию, больной будет терять массу тела и обезвоживаться (В.А.Люсов и соавт.).

#### **Коррекция водно-электролитных нарушений у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения (IIБ и III стадией НК)**

В «Рекомендациях» приводится алгоритм применения диуретиков при лечении тяжелой сердечной недостаточности:

*III ФК (декомпенсация) — петлевые (тиазидные + антагонисты альдостерона в дозах 100-300 мг/сут;*

*III ФК (поддерживающее лечение) — тиазидные (петлевые) + спиронолактон (малые дозы) + ацетазоламид (по 0,25 х 3 раза/сут в течение 3-4 дней, 1 курс в 2 недели;*

*IV ФК — петлевые + тиазидные (иногда сочетание двух петлевых диуретиков — фуросемида и урегита) + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид по 0,25 х 3 раза/сут в течение 3-4 дней, 1 курс в 2 недели) [1].*

В целом мы согласны с величинами дозировок диуретиков, приводимых в «Рекомендациях», но с некоторыми уточнениями.

*Рекомендуемые дозы для наиболее часто используемых мочегонных: фуросемид (стартовая доза — 20-40 мг, максимальная — до 500 мг (в научной литературе описаны клинические случаи лечения ХСН и ХПН лазиксом в суточной дозировке до 2000 мг при минимуме побочных эффектов (иногда отмечался ототоксический эффект), что подчеркивает нетоксичность этого препарата).*

Мы считаем, что данная информация в «Рекомендациях» при лечении больных с ХСН явно недостаточна для практических врачей и приводим данные по применению фуросемида из ОСт.

*«При приеме внутрь фуросемида средняя началь-*

*ная доза — 40 мг/сутки, поддерживающая — 20 мг/сутки или 40 мг через день; при резистентных отеках — 80 мг/сутки; при олигурии: начальная доза — 250 мг/сутки, при необходимости увеличивают дозу до 500 мг/сутки, можно принимать каждые 4-6 часов до максимальной разовой дозы 2 г (очень редко!). Внутримышечно или внутривенно — вводить медленно (не более 4 мг/мин): начальная доза — 20-50 мг. В/венно капельно: при олигурии начальная доза 250 мг в течение 1 часа (скорость введения не более 4 мг/мин). При неудовлетворительном диуретическом ответе в течение последующего часа — 500 мг за 2 ч, затем (при отсутствии удовлетворительного ответа в течение 1 часа) — 1 г в течение 4 часов; при продолжающейся олигурии необходим гемодиализ» [3].*

«В процессе лечения доза фуросемида устанавливается индивидуально в каждом конкретном случае, режим дозирования корректируется в зависимости от величины диуретического эффекта, динамики состояния пациента. Отменяется в случае достижения желаемого диуретического эффекта в связи с переходом на прием менее интенсивного диуретика, а также при наличии побочных эффектов. Возможна острая передозировка, которая проявляется слабостью, снижением АД, тахикардией, спутанностью сознания, повышенной нервно-мышечной возбудимостью, возможен коллапс. В крайних случаях могут возникать судороги, адинамия. Вызывают рвоту или промывают желудок, для прекращения всасывания препарата дают активированный уголь. Вводят жидкость в объемах, достаточных для нормализации АД.

*Урегит: стартовая — 25-50 мг, максимальная — до 250 мг (по нашим данным, максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг, так как далее нарастает токсический эффект);*

*Буметанид: стартовая — 0,5-1,0 мг, максимальная — до 10 мг» [3].*

Исходя из нашего научного и практического опыта лечения тяжелой недостаточности кровообращения, мы считаем, что при лечении больных с НК IIБ и III стадий бесспорно должны применяться петлевые диуретики, так как только они могут обеспечить необходимый уровень диуреза и натрийуреза у тяжелых больных. Напомним еще раз, что до появления петлевых диуретиков (при наличии в клинической практике тиазидов) больные с тяжелым отеком синдромом погибали в состоянии декомпенсации при выраженных анасарке, асците, гидротораксе и т.д.

ТД и ТПД — морально устаревшие лекарственные препараты с большим количеством побочных эффектов и осложнений при их применении; их используют в клинической практике «за неимением лучших» препаратов подобного действия.

Фуросемид — эффективный нетоксичный препарат, сделавший революцию в лечении отеочного синдрома различной этиологии, спасший жизни миллионам больных с тяжелой ХСН с выраженным отеочным синдромом, которые до появления фуросемида считались практически некурабельными.

Тиазиды у таких больных могут применяться только в комбинации с петлевыми диуретиками, так как только в этом случае за счет их синергизма с петлевыми диуретиками можно добиться желаемого диуретического ответа. Но и в таких комбинациях диуретики у больных с упомянутыми выше состояниями следует применять лишь в случае крайней необходимости, так как ТПД у таких больных увеличивают экскрецию калия на 58-79%, выводя на 1 ммоль калия лишь 1,7– 2,3 ммоль натрия, тогда как петлевые диуретики у сходных по тяжести больных выводят на 1 ммоль калия 4-4,4 ммоль натрия (табл. 3-5) [15, 17, 19].

Этот феномен приобретает еще большее значение, так как в «Рекомендациях» гидрохлортиазид, как и петлевые диуретики, советуют использовать без калийсберегающих диуретиков типа триамтере-на или амилорида.

ТД и ТПД — «чемпионы» по выведению калия по отношению к выводимому с мочой натрию при лечении больных с недостаточностью кровообращения IIБ и III стадии НК.

На основании данных литературы и собственных данных, по интенсивности выведения калия с мочой диуретики можно условно разделить на следующие группы:

- уменьшающие выведение калия из организма — калийсберегающие диуретики;
- экономные — не выводят дополнительно калий, несмотря на значительное выведение натрия — комбинации ГХТ и калийсберегающих диуретиков;
- расточительные — петлевые диуретики, выводят много калия, но имеют высокий натрий/калиевый коэффициент мочи, т. е. на 1 ммоль потерь калия выводят больше, чем ТД и ТПД — натрия;
- самые расточительные — ТД и ТПД, обладают слабым натрийуретическим эффектом, с высоким выведением калия и низким натрий/калиевым коэффициентом мочи при лечении НК IIБ и III стадии.

Влияние различных диуретиков на экскрецию натрия и калия с мочой у 420 больных со IIБ стадией НК представлено на рис.5 [9].

*«Влияние мочгонных на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3-4-5-7 дней) может быть даже негативным» [1].*

*Наиболее частая ошибка в назначении диуретиков в России: попытка «ударного» диуреза — один раз в несколько дней. Более ошибочную тактику лечения, как*

*с учетом качества жизни пациента, так и прогрессирования ХСН, трудно представить»[1].*

Мы считаем, что эти тезисы требуют уточнения. Что означает термин «ударные дозы»? Какой прирост диуреза (или натрийуреза) авторы «Рекомендаций» считают ответом на «ударные дозы» чрезмерным: +1 л, + 2 л, +3 л, +4 л/сутки?

*По ОСТу: «Никакая стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к гиперактивации нейрогормонов и рикошетной задержке жидкости в организме» [3].*

За исключением, как мы считаем, крайне тяжелых больных с выраженной массивной задержкой жидкости в организме. Таким больных со IIБ и III стадиями НК в состоянии декомпенсации при поступлении в стационар в течение примерно первых 3-х-4-х дней проводится лечение ударными дозами диуретиков по жизненным показаниям. Вводят внутривенно лазикс до 500-1000 мг, однако при этом не следует доводить диурез до более 2,5-3 л/сутки. В данном случае, как впрочем и в других, к принципу подбора дозы диуретика надо относиться как к принципу подбора дозы инсулина: подбирается такая доза, которая эффективна для определенного уровня глюкозы в крови; в данном случае — для достижения определенного уровня прироста диуреза, натрийуреза и потерь калия с мочой. Именно такой объем выделенной мочи позволяет снять у больного тягостные симптомы декомпенсации и дополнительно назначить калийсберегающие диуретики, благодаря чему можно добиться значительного прироста диуреза и натрийуреза практически без прироста потерь калия с мочой. Мы считаем, что, учитывая выраженный застой во внутренних органах, прием комбинаций диуретиков внутрь в состоянии столь тяжелой декомпенсации неэффективен — в том числе, и из-за нарушения их всасывания в желудочно-кишечном тракте (см. также приведенные нами данные о применении фуросемида из ОСТа).

У больных с очень тяжелой НК IIБ и III стадий в состоянии декомпенсации (диурез 600-450 мл/сутки, экскреция натрия с мочой — от 20 ммоль/сутки до «следов натрия в моче», коэффициент натрий/калий мочи до 0,5) достичь клинически значимого диуретического эффекта можно только при назначении ударных доз при монотерапии лазиксом или при применении комбинаций петлевых диуретиков с тиазидами (например, для особенно тяжелых больных — 240 мг фуросемида+150 мг урегита + 100 мг гипотиазида одновременно натошак) на фоне при- менения спиронолактона (до 300-400 мг/сутки). Диурез при этом может составлять всего лишь 1,2-1,7 л/сутки.

Если назначать таким больным диуретики ежедневно, чтобы получать ежедневное небольшое пре-

вышение диуреза над выпитой жидкостью, как это рекомендуют авторы «Рекомендаций», то возникает несколько проблем:

1. Некоторые препараты в применяемых в комбинации дозировках и при их сочетании могут быть токсичными и плохо переноситься больными. В первую очередь это относится к этакриновой кислоте.

2. Кроме того, больные тяжело переносят потерю калия. При ежедневном приеме диуретиков у больных, имеющих дефицит калия примерно 50%, может очень быстро развиваться значительная гипокалиемия с тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями.

3. Больным чисто физически тяжело ежедневно собирать непривычно большой для них объем мочи, пользуясь уткой или судном.

4. Ежедневный прием диуретиков у таких больных невозможен при развитии у них гипокалиемии, гипотонии, нарушений сердечного ритма и т.п.

Наш опыт показывает, что больные нередко просят врача делать перерывы в лечении диуретиками из-за плохой переносимости ежедневного их приема. Поэтому в лечении диуретиками очень тяжелых больных *делают перерывы в лечении вынужденно (!)*, т. к. больные ни физически, ни морально не выдерживают ежедневного их приема, поэтому впечатление о неверной тактике терапии (*«ударные дозы раз в 3-4-5-7 дней, что может быть даже негативным» [1]*) ошибочно.

Мы согласны, что «ударные дозы», после которых диурез составляет 3-5 литров/сутки несколько раз в неделю, нежелательны, но «обратной стороной медали» является ежедневный прием диуретиков, столь же нефизиологичный и трудно переносимый больными с НК (!).

*«Дегидратационная терапия при ХСН имеет две фазы — активную и поддерживающую. В активной фазе превышение выделенной мочи над принятой жидкостью должно составлять 1-2 литра в сутки, при ежедневном снижении веса ~ по 1 кг» [1].*

По нашему мнению, авторы «Рекомендаций», предлагая **тактику медленной**, как они считают, **дегидратации** с помощью ежедневного назначения диуретиков, на самом деле предлагают **тактику очень интенсивной дегидратации**: потерю больным 10 кг массы тела за 10 дней или 30 кг массы тела за 30 дней.

Наш опыт в данной области показывает следующее.

• Больных, у которых за счет интенсивной терапии отеочного синдрома снижали массу тела за время нахождения в клинике на 10-15 кг, в настоящее время немного. Такие больные поступали в большом количестве, в том числе много иногородних, как раз

в то время, когда только что появился фуросемид (лазикс) — в середине 60-х годов прошлого века. В провинциальных клиниках этого препарата тогда еще не было.

• Как правило, за время нахождения в клинике (всего в течение, примерно, 3-4-х недель) у столь тяжелых больных постепенно снижают массу тела на 3-5 кг в неделю, максимум — на 7 кг примерно за 10-15 дней; на 15 кг массу тела можно снизить не ранее чем через один-два месяца от начала дегидратационной терапии, достигая безотечного состояния. Затем поддерживают в течение недели безотечное состояние. Если во время лечения у больного появлялись нарушения сердечного ритма, гипокалиемия, то дегидратацию проводили еще медленнее. Если же проводить терапию диуретиками по методике, предлагаемой авторами «Рекомендаций», причем гипотиазидом в дозе 75-100 мг/сутки, то следует ожидать выраженной гипокалиемии с клиническими проявлениями различной степени тяжести.

При терапии выраженного отеочного синдрома необходима умеренность не только в отношении ежедневной прибавки диуреза, но и ежедневной прибавки натрийуреза (и потери массы тела) в течение всего периода лечения. Больные не выдерживают ежедневной терапии диуретиками, в первую очередь, из-за резкой мышечной слабости и гипотонии, связанной с потерей калия. Кроме того, необходима адаптация организма при переходе от состояния массивных отеков к безотечному состоянию.

По нашему мнению, при лечении отеочного синдрома наиболее рационально применять диуретики согласно рекомендованным авторами неударными дозами диуретиков с последующим приростом диуреза после их приема и ежедневной потерей массы тела.

Однако мы считаем, что назначать диуретики по такой методике следует не ежедневно, а 2-3-4 раза в неделю с перерывами между приемом диуретиков, т. е. мы предлагаем более щадящую тактику коррекции водно-электролитных нарушений, нежели авторы «Рекомендаций».

Всем практикующим врачам полезно знание «Алгоритма терапии диуретиками» из ОСТА, утвержденного Минздравом России [3].

Начинают терапию:

— с назначения одного диуретика, принимаемого ежедневно в средних дозах в утренние часы, натощак (усвояемость снижается после приема пищи);

— при необходимости (тяжелое состояние больного) возможно введение диуретика в/в, в/м, применение комбинации диуретиков;

1-я неделя терапии:

— проводится оценка действия диуретика: положительный диурез (разница объемов выделенной за

сутки мочи и употребленной за сутки жидкости приблизительно 500 мл) свидетельствует об эффективности препарата;

2-4-я неделя терапии:

— коррекция дозы диуретика, переход на поддерживающие дозы;

— оценка действия диуретика: положительный диурез (разница объемов выделенной за сутки мочи и употребленной за сутки жидкости ~ 200 мл) подтверждает его эффективность.

Дальнейшая терапия:

— продолжение приема препарата в поддерживающей дозе;

— оценка побочных эффектов препарата [3].

*Придерживаясь указанных принципов, можно успешно лечить большинство пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и отеками. Однако в ряде случаев может развиваться **толерантность к дегидратационному лечению** — в частности, к использованию диуретиков [1].*

Мы имеем положительный опыт лечения рефрактерной сердечной недостаточности с помощью лазикса в больших дозах (препарат «Лазикс-500» — 500 мг лазикса в одной таблетке и препарат «Лазикс — 250» — 250 мг лазикса в одной ампуле.) В большинстве случаев удавалось добиться выраженного диуретического эффекта при назначении лазикса 250—500 мг и более в сутки сначала в/венно, затем — перорально. Кроме того, больной постоянно принимал спиронолактон в дозе 300-400 мг/сутки.

Другим подходом является назначение уже названной комбинации фуросемид+урегит+гипотиазид на фоне ежедневного приема спиронолактона в указанной дозе. Наши данные по лечению рефрактерной СН совпадают с таковыми, приведенными в «ОСТе» [3].

Есть данные, что при рефрактерном к терапии отеком синдроме эффективна комбинация самого «сильного» из современных тиазидов — *метолазона* (дозы от 2,5 до 10 мг), который в США рассматривается как основное дополнение к петлевым диуретикам при рефрактерном отеке (в России пока не зарегистрирован)[1]; большой интерес для лечения этого состояния представляет перспектива лечения *торасемидом* (*диувир*), который считается самым эффективным и мощным петлевым диуретиком, но который зарегистрирован в России только в 2006 году (стартовая доза 5-10 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100-200 мг/сутки)[1].

Положительным моментом «Рекомендаций» мы считаем определение места индапамида в лечении ХСН: «Индапамид не имеет официальных показаний к лечению ХСН, поэтому его применение, во всяком случае, в рекомендованных дозах у больных ХСН не обосновано» [1].

Интересны данные о возвращении в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (тиазидных и/или петлевых диуретиков) препарата ацетазоламида [1].

Мы применяли этот препарат при лечении ХСН еще в конце 60-х — начале 70-х годов и изучали влияние этого препарата на кислотно-щелочное состояние организма. Несмотря на значительный сдвиг pH в кислую сторону под влиянием этого препарата, какого-бы то ни было клинического эффекта не наблюдалось, что явилось причиной прекращения исследования.

В те же годы мы с успехом применяли рекомендуемое в рассматриваемой работе «Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД более 100 мм рт. ст. — эуфиллин (10 мл 2,4 % раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы — лазикс) или сердечные гликозиды, при более низком АД — допамин (2-5 мкг/мин), а также механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез)» [1] и не только по жизненным показаниям, как указано в «Рекомендациях», но и у наиболее тяжелых декомпенсированных больных и с удовлетворительным эффектом; причем плевральную пункцию у таких больных дежурный врач должен был делать в экстренном порядке.

По данным ОСТа, «Плевральная пункция с удалением трансудата может быть сделана в случае застойной СН с выраженным отеком и резистентности к лечению большими дозами мочегонных. Аспирация плевральной жидкости (как правило, 500-1000 мл) обычно сопровождается улучшением состояния больного» [3].

Из «Рекомендаций»: «Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопротеемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы» [1]. Заметим, что подобное применение, как и попытка использования осмотических диуретиков, часто приводило к сердечной астме, особенно у больных с пороком сердца и ХСН.

#### **Коррекция водно-электролитного состояния больных ХСН после выписки из стационара**

Эта задача является неотъемлемой частью общей задачи поддержания больного в состоянии компенсации или субкомпенсации после выписки из стационара как можно более длительный период времени. С этой целью необходим контроль и тщательная грамотная корректировка препаратов и их дозировок, рациональное трудоустройство больного или перевод на инвалидность, лечение сопутствующих заболеваний и т.д.

Разумной альтернативой диуретикам для поддержания безотечного состояния является диета с низ-

ким содержанием натрия и высоким содержанием калия, белка и витаминов. Мы рекомендуем ограничивать потребление поваренной соли больным с НК ПА стадии до 2-3 г в сутки, а больным с ПБ – III стадиями НК – до 1,5-2 г в сутки для поддержания безотечного состояния. Такой подход позволяет или вообще исключить диуретики, или сократить их дозы более чем на половину. Определенную роль могут сыграть калийные заменители поваренной соли (КЗПС), а также такой простой способ как взвешивание больного самостоятельно с помощью напольных весов.

Рекомендуется следующая тактика поддерживающей индивидуальной терапии. При проведении поддерживающей терапии суточный диурез должен примерно соответствовать количеству потребляемой за день жидкости (около 1000 мл). Показателем эффективности поддерживающей терапии служит сохранение стабильного веса больного, а показателем неэффективности – нарастание веса тела. Приведенные критерии показывают важное значение регулярного взвешивания больных, получающих диуретики, наряду с измерением диуреза и определением натрийуреза.

Больным с недостаточностью кровообращения I стадии диуретики не назначают. Во II А стадии активная терапия проводится в фазе субкомпенсации водно-электролитных нарушений. При достижении компенсации, при отсутствии клинических признаков застойной недостаточности кровообращения, диуретики назначают в небольших дозах при увеличении массы тела больного за короткий промежуток времени (за счет задержки избытка жидкости), чтобы этот избыток удалить.

При проведении поддерживающей терапии у больных с недостаточностью кровообращения II А стадии поддерживающее лечение может заключаться в назначении небольшой дозы гипотиазида или триампура, или модуретика 1 раз в неделю. У некоторых больных, как обосновано выше, может иметь место прием фуросемида в небольших дозах после еды, оптимально – в комбинации с амилоридом. Более тяжелым больным при поддерживающей терапии требуется назначать диуретики 2-3 раза в неделю. Самым тяжелым больным с недостаточностью кровообращения III стадии для поддержания стабильного веса нужно применять сочетание двух или трех диуретиков (комбинации петлевых диуретиков, тиазидов) несколько раз в неделю и альдактона – постоянно.

Эти больные, по существу, являются «диуретикозависимыми», так как без постоянного приема диуретиков они нежизнеспособны.

Во ПБ стадии активная терапия диуретиками проводится в фазе декомпенсации и субкомпенса-

ции вплоть до полного исчезновения клинических признаков застойной недостаточности кровообращения. При достижении компенсации водно-электролитных нарушений во избежание рецидива без перерыва переходят на поддерживающую терапию. Регулярное назначение диуретиков позволяет длительно поддерживать состояние компенсации у многих больных.

У больных с недостаточностью кровообращения III стадии достичь полной компенсации водно-электролитных нарушений практически невозможно и поэтому необходимо переходить на поддерживающую терапию диуретиками уже в фазе субкомпенсации (увеличенная печень, небольшой асцит).

Рекомендации по выбору тактики лечения диуретиками в зависимости от состояния водно-электролитного обмена отражены в табл. 1 и 2 [23].

*«Диуретики у женщин быстрее и чаще вызывают гипокалиемию, это может быть причиной удлинения QT и соответственно – нарушений ритма сердца»[1].*

Мы считаем, что в «Рекомендациях» целесообразно охарактеризовать принципы контроля за терапией диуретиками, а также охарактеризовать способы профилактики и коррекции гипокалиемии.

#### Контроль за терапией диуретиками

«Классическими» способами контроля являются исследование «веса и диуреза» больного, о чем нередко забывают молодые врачи. Диурез может измерять и фиксировать сам больной ежедневно, а взвешивание больного производится сначала с помощью медперсонала, а затем и самим больным, с фиксацией результата в истории болезни в динамике. После выписки из стационара больной должен купить напольные весы (а также тонометр) и взвешиваться не реже двух раз в неделю (при увеличении веса на 1-1,5 кг следует принять диуретик, рекомендованный врачом).

Другим наиболее доступным способом контроля является ЭКГ-контроль. Общеизвестны ЭКГ-признаки гипо- и гиперкалиемии; кроме того, можно зафиксировать характерные для этих состояний экстрасистолию и нарушение проводимости.

Менее доступен, но очень ценен, метод определения натрия и, особенно, концентрации калия в плазме крови (реже – в моче). В «Рекомендациях» целесообразно указать границы средних нормальных величин концентраций натрия и калия в плазме крови: для натрия – 135-145 ммоль/л; для калия – 3,8-5,5 ммоль/л. В зависимости от интенсивности диуретической терапии контроль этих показателей целесообразно проводить в стационаре один раз в 1-2 недели, а в поликлинике – один раз в 1-2 месяца.

Исходя из вышеизложенного, можно рекомендовать для контроля за проводимой терапией обяза-

тельные и желательные методы. К обязательным методам следует отнести определение концентрации калия и натрия в плазме крови, что на практике делается очень редко (!). Исследование проводится методом пламенной фотометрии.

К желательным методам исследования можно отнести исследование суточной экскреции калия и натрия с мочой, что отражает пищевое потребление этих электролитов и может служить для коррекции диеты и выбора диуретика. Сюда же относится измерение больными суточного диуреза, взвешивание больного.

При лечении тиазидами и нетиазидными сульфаниламидами целесообразно исследовать в динамике концентрацию глюкозы в крови, липидный спектр крови, концентрацию мочевой кислоты в крови.

### Заключение

При лечении ХСН нельзя пренебрегать диетой. Рекомендации должны быть конкретными, а не формальными, типа: «Диета должна быть богата белком и витаминами, с ограничением потребления натрия» [1], когда о калии даже не упоминается. Врачи должны знать, что диета с ограничением натрия и богатая калием в определенной степени должна являться альтернативой лечению диуретиками, особенно это касается поддержания безотечного состояния после проведенной дегидратационной терапии с помощью диуретиков.

К диуретикам, которые используют для лечения ХСН, надо относиться объективно и критически. Из все препаратов только лазикс (фуросемид) является действительно классическим мощным диуретиком с минимумом побочных эффектов (пеританид мы пока не применяли). ТД и ТПД обладают большим количеством побочных явлений и осложнений, являются устаревшими, и их приходится применять только «за неимением лучших» препаратов этой группы.

Давно назрела потребность в новых инновационных диуретиках для лечения недостаточности кровообращения. Это относится и к ТД, и к ТПД, и к лазиксу, так как в клинике была бы полезна пролонгированная форма этого препарата. Необходимы также инновационные вазодилататоры для лечения ХСН, которые, в отличие от иАПФ, можно было бы применять совместно с калийсберегающими препаратами.

Выбор диуретика и тактика его применения — режим дозирования, частота назначения и т.п. — корригируются в зависимости от величины диуретического эффекта, динамики состояния пациента. Тактика применения диуретиков для больных с ХСН различной степени тяжести в связи с этими условиями подробно изложена в ОСТе в виде рекомендаций «Алгоритм терапии диуретиками». Таких «Алго-

ритмов» в ОСТе несколько. Они подробны и конкретны и весьма полезны для практических врачей. К сожалению, «Рекомендации» по этому показателю, как и по многим другим, значительно уступают ОСТу.

Дегидратационная терапия у больных с НК должна проводиться рационально и бережно, учитывая огромный дефицит калия в организме таких больных, и без применения «ударных доз», приводящих к значительному приросту диуреза, натрий- и калийуреза, и без ежедневного, в течение длительного времени назначения ТД и ТПД. Такой же подход должен применяться при поддержании безотечного состояния у больных с НК.

Мы считаем, что тактика коррекции водно-электролитных нарушений недостаточности кровообращения не должна быть сведена к примитивной тактике лечения с помощью ежедневного длительного назначения больному ТД или ТПД. Современный подход к коррекции водно-электролитных нарушений при недостаточности кровообращения подразумевает, по нашему мнению, творческую задачу для врача:

- при необходимости врач изменяет акценты в назначении препаратов, с учетом индивидуального состояния каждого больного их подбирает, активно манипулирует дозировками препаратов и, если необходимо, изменяет назначения;

- тактика применения диуретиков должна быть гибкой, с использованием минимальных эффективных дозировок диуретиков на фоне ограничения натрия в диете и увеличения приема калия.

- лечение калийсберегающими диуретиками и препаратами калия больных ХСН в настоящее время следует проводить с осторожностью, так как может возникнуть гиперкалиемия у больных, получающих иАПФ или блокаторы АТ<sub>1</sub> рецепторов, которые могут иногда вызывать гиперкалиемию даже при монотерапии.

- коррекция водно-электролитных нарушений при ХСН должна проводиться с применением диуретиков, обладающих минимумом побочных явлений.

После появления в кардиологической клинике петлевых диуретиков проблема удаления избытка натрия и жидкости из организма больных ХСН различной степени тяжести, в принципе, решена, тогда как проблема восполнения дефицита калия в организме этих больных с помощью терапевтических методов лечения не решена.

Как показывают рецензируемые «Рекомендации», проблеме предотвращения потерь калия во время дегидратационной терапии и поддержания безотечного состояния в них уделено недостаточно внимания.

Мы считаем, что в «Рекомендациях» следует подчеркнуть, что тактика лечения больных ХСН должна быть построена таким образом, **чтобы предупреждать развитие декомпенсации** у таких больных; врачи должны знать, что переход от состояния декомпенсации к состоянию субкомпенсации у тяжелых больных ХСН «дорого обходится» организму таких больных. Во время терапии петлевыми и ТД и ТПД при увеличении диуреза выводится не только избыток натрия, но и повышенное количество калия, аминокислот и других азотистых веществ, водорастворимых витаминов. Компенсация или субкомпенсация каждой или

нескольких последовательных состояний декомпенсации, в том числе и диуретиками, неизбежно ведет к уменьшению «тощей массы» организма, способствует утяжелению ХСН и развитию, в конечном итоге, сердечной кахексии более быстрыми темпами.

Мы считаем, что наши критические замечания и рекомендации по диетотерапии и применению диуретиков при лечении ХСН, основанные более чем на 40-летнем опыте работы с ними, могут оказаться полезными при составлении очередных «Национальных Рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН».

### Литература

1. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность, том 7, №2, с. 53-78.
2. Приказ №164. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 27.08.2002. «Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность.» М.: Издательский дом «Русский врач». -2003.- Часть1, с.1-131, часть 2-3 с.1-208. Приложение к журналу Врач.
3. Приложение к приказу Минздрава России от 27.05.02. №164 «Отраслевой стандарт Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность (150)». Издательский дом «Русский врач». -2003.- Часть1, с.1-131, часть 2-3 с.1-208. Приложение к журналу Врач.
4. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. Современные проблемы профилактики и восполнения дефицита калия в организме больных хронической недостаточностью кровообращения с позиций собственного научного и клинического опыта Часть 1-я// Росс. кардиол. ж. 2006, №5, с.
5. Сидоренко Б.А. Гемодинамика и водно-солевой обмен у больных с недостаточностью кровообращения и применение салуретических препаратов триамтерена и фуросемида. Дисс. канд. М., 1967.
6. Харченко В.И. Состояние водно-электролитного обмена при ишемической болезни сердца. Дисс. канд., М., 1977.
7. Евсиков Е.М. Распределение воды, обменных натрия и калия в организме больных гипертонической болезнью. Дисс. канд. М., 1981.
8. Рифаи М.А. Метаболизм и кинетика обмена натрия и воды у больных гипертонической болезнью. Дисс. канд. М., 1983.
9. Сидоренко Б.А. Водно-электролитный обмен и применение диуретиков при недостаточности кровообращения. Дисс. докт. М., 1974.
10. Харченко В.И. Роль электролитных и гормональных нарушений при гипертонической болезни (вопросы патогенеза, диагностики и лечения). Дисс. докт. М., 1988.
11. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин. Дисс. докт. М., 1994.
12. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях. М., МЗ РСФСР, 1987.
13. Сидоренко Б.А. Влияние триамтерена на водно-солевой обмен при лечении больных с недостаточностью кровообращения//Тер. Арх. 1966. №7,72.
14. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Толстых А.Н., Мельниченко Г.А. Сравнение эффективности и механизма действия салуретиков лазикса, этакриновой кислоты, бринальдикса и триамтерена у больных с застойной сердечной недостаточностью// Кардиология 1971, №9, с.20-31.
15. Сидоренко Б.А. Применение фуросемида у больных с недостаточностью кровообращения: влияние на гемодинамику и водно-солевой обмен// Кардиология, 1966, №5,53.
16. Сидоренко Б.А., Разумова Е.Т., Харченко В.И. и др. Влияние фуросемида на обмен натрия и калия при лечении больных с застойной сердечной недостаточностью // Новости фармации и медицины, 1972, №4, (27), с.2-9.
17. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Титов В.Н. и др. Сравнение эффективности и механизма действия салуретических препаратов триамтерена, гипотиазида и их сочетания (триампур) у больных с недостаточностью кровообращения// Кардиология 1973, №4, с.57-67.
18. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Савенков П.М. и др. Применение альдактона – салгитина у больных с недостаточностью кровообращения// Кардиология 1975, №5, с.108-116.
19. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Толстых А.Н. Применение салуретического препарата гигротон для лечения больных с хронической недостаточностью кровообращения//Кардиология, 1974, №7, с. 142-153.
20. Сидоренко Б.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. Терапевтическое применение амилорида и его сочетаний с гидрохлортиазидом и фуросемидом у больных с хронической недостаточностью кровообращения // Кардиология 1978, №11, с.106-114.
21. Харченко В.И., Евсиков Е.М. Применение больших доз фуросемида у больных с тяжелой недостаточностью кровообращения // Кардиология 1978, №9, с.130-137.
22. Сидоренко Б.А., Разумова Е.Т., Харченко В.И. и др. Калийсберегающие диуретики и их применение в лечении застойной сердечной недостаточности / В сб. «Ишемическая болезнь. Недостаточность кровообращения». Труды 2-го МОЛГМИ. М., 1981, вып.15. с.122-139.
23. Дифференцированное применение диуретиков при хронической недостаточности кровообращения. Методические рекомендации. Составители Б.А.Сидоренко и В.А.Люсов. Москва, Минздрав РСФСР, 1977.
24. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Выбор показаний и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни. М., МЗ РСФСР, 1986.
25. Возможности оптимизации лечения гипертонической болезни. Методические рекомендации, М., Минздрав РСФСР, 1988.
26. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью//Consilium medicum 1999, том1, №3, с.124-129.
27. Hollander W, Wilkins RW Chlorothiazide: A new type of drug for the treatment of arterial hypertension // Boston Med Q 1957;8:69-75.
28. Wilkins RW. New drugs for hypertension with special reference to chlorothiazide// N. Engl. J. Med. 1957;257:1026-1030.
29. Freis ED, Wanko A, Wilson IM et al. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril) // JAMA 1958; 166:137-140.
30. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium medicum 2000, том2, №3, с.99-127.

31. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension. The new low-dose era. 2nd edition. Mt. Kisco, NY: Futura Publishing, 1984.
32. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP et.al. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs // JAMA 1985; 253:3263-3268.
33. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendroflumazide and propranolol for the treatment of mild hypertension // Lancet 1981; 2:539-542.
34. Щеплев П.А., Верткин А.Л., Тополянский А.В., и др. Эректильная дисфункция у кардиологических пациентов // Лечащий врач, 2002, 33, с. 16-20.
35. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. и др. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида // Артериальная гипертензия. Репринт, 2005, с. 3-7.
36. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. Экспертный комитет по разработке практических рекомендаций и проведению методических конференций с целью повышения качества лечения в европейских странах. Экспертная группа по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность 2001, том 2, №6, С.251-276.
37. Мареев В.Ю. Должны ли мы сомневаться в перспективах применения тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии и каково место хлорталидона? (дискуссия) // Сердечная недостаточность, 2005. Том 5, №4, с. 154-158.
38. Беленков Ю. Н. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Всероссийская программа по восстановлению навыков применения отечественного тиазидоподобного диуретика препарата оксодолин (хлорталидон) в лечении больных с артериальной гипертензией (Программа «Восток») // Сердце. 2005, Том 4, №3(21), с. 256-161.
39. Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г. и др. Роль специализированной клиники хронической сердечной недостаточности в реализации рекомендаций по лечению больных ХСН // Сердечная недостаточность 2005, том 6, №3(31), с. 105-106.

*Поступила 25/08-2006*



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРОНАРОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПРОВОДИМОСТИ**

Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М., Кочерыгин А.А.

Российский государственный медицинский университет, Москва

**Резюме**

76 больных стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК), течение которой осложнилось нарушением внутрижелудочковой проводимости, были разделены на 3 группы в зависимости от локализации внутрижелудочковой блокады. Контрольную группу составили 32 пациента со стенокардией напряжения II-III ФК, у которых не отмечалось внутрижелудочковых блокад. Проведена динамическая оценка дисперсии скорректированного интервала QT — dQTc (по данным суточного мониторирования ЭКГ) и индекса нарушения локальной сократимости миокарда (ИНЛС) (по данным стресс-эхокардиографии) и их сопоставление за 2-х-3-х недельный период консервативного лечения в стационаре. Наиболее прогностически неблагоприятные исходные значения dQTc получены у больных с сочетанием блокады правой ножки и передней левой ветви пучка Гиса; менее неблагоприятная прогностическая значимость выявлена у пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса; у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса dQTc достоверно не отличалась от аналогичного показателя группы больных без нарушения внутрижелудочковой проводимости. Во всех группах больных отмечена исходная и динамическая прямая внутригрупповая зависимость между показателями dQTc и нарушением локальной сократимости миокарда. На фоне традиционной медикаментозной терапии достоверное уменьшение dQTc и ИНЛС получено только в группах больных с блокадой левой ножки пучка Гиса и у больных без внутрижелудочковых блокад.

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, внутрижелудочковые блокады, суточное мониторирование ЭКГ, дисперсия скорректированного интервала QT, стресс-эхокардиография, нарушение локальной сократимости миокарда.

Неоднородность реполяризации миокарда, электрокардиографическим проявлением которой является дисперсия интервала QT (dQT), являющаяся результатом вариабельности его кровоснабжения, в настоящее время является объектом углубленного изучения [1,6,15]. Обычно dQT используется в качестве дополнительного критерия изучения нарушений реполяризации желудочков наряду с диагностически значимым смещением сегмента ST, а также качественными и количественными изменениями зубца T [2,4,8]. Появление нарушения внутрижелудочковой проводимости, особенно блокады левой ножки пучка Гиса, принято рассматривать в качестве самостоятельного неблагоприятного фактора течения ИБС, однако установить взаимосвязь между наличием блокады и традиционными критериями нарушения реполяризации желудочков в силу дискордантной формы аберрантного желудочкового комплекса затруднительно [5]. В связи с этим, dQT становится единственным методом электрокардиографической объективизации нарушений реполяризации у данной категории пациентов. В методологическом плане абсолютные значения dQT в большей степени и корриги-

рованные его значения (dQTc) — в меньшей степени, в силу исходных различий степени нарушения внутрижелудочковой проводимости, не могут обеспечить корректной оценки нарушений реполяризации желудочков, что увеличивает значимость ее динамической оценки. Эхокардиографические критерии преходящей ишемии миокарда в виде нарушения локальной сократимости миокарда, полученные с помощью стресс-теста, безусловно, являются более достоверными у больных с нарушениями внутрижелудочковой проводимости по сравнению с электрокардиографическими [12,17]. Однако трудоемкость выполнения, высокая вероятность развития осложнений и побочных эффектов при проведении стресс-эхокардиографии ограничивает ее использование в скрининговом режиме у больных ИБС [10].

В связи со сказанным выше, целью нашей работы стало сопоставление исходных значений и динамики эхокардиографических критериев нарушения локальной сократимости миокарда и электрокардиографических проявлений нарушений реполяризации у больных ИБС с нарушениями внутрижелудочковой проводимости с возможностью более широкого ис-

пользования dQTc в качестве диагностического и прогностического показателя течения ИБС, а также критерия эффективности проводимой терапии.

### Материал и методы

Обследовано 76 (55 мужчин и 21 женщин) больных ишемической болезнью сердца (ИБС), наличие которой было подтверждено положительными результатами коронароангиографии [9], с клиническими проявлениями стенокардии напряжения (СН) II-III ФК в возрасте от 42 до 68 лет (средний возраст —  $56 \pm 5,6$  лет), у которых на электрокардиограмме были выявлены признаки внутрижелудочковой блокады со стабильным увеличением длительности желудочкового комплекса свыше 120 мсек. В прошлом 34 (44,7%) пациента перенесли инфаркт миокарда различной локализации. У 40 (52,6%) больных были выявлены признаки полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) — 1 группа, у 19 (25,0%) были признаки полной блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) — 2 группа, у 17 (22,4%) — сочетание полной блокады правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса — 3 группа. Контрольную группу составили 32 больных без нарушения внутрижелудочковой проводимости с коронароангиографическими признаками диагностически значимого коронарного атеросклероза, у которых II-III ФК стенокардии напряжения был определен по ЧСС-зависимому смещению сегмента ST [7]. Ранее инфаркт миокарда перенесли 15 (46,9%) пациентов контрольной группы. Группы больных по возрастным, половым, анамнестическим критериям между собой достоверно не различались.

Всем больным до начала коронароактивной терапии или после отмены ранее используемых медикаментозных препаратов на срок не менее 5-ти периодов полувыведения проводили суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) и стресс-эхокардиографию (стресс-ЭхоКГ). Болевой синдром во время отмены препаратов купировали приемом нитроглицерина. Затем всем пациентам назначали терапию бета-адреноблокаторами (атенолол 50-100 мг/сутки), ингибиторами АПФ (эналаприл 10-20 мг/сутки), дезагрегантами (аспирин-кардио 100 мг/сутки) и в сроки от 14 до 22 дней после начала терапии проводили СМЭКГ и стресс-ЭхоКГ в динамике. СМЭКГ проводили с помощью 3-х канального мониторингового кардиокомплекса «Кама» и оригинальной программы «DiaCard», версия 2,0 (ЦНИИ «Комета», ОАО «Медиком»); при этом оценивали дисперсию скорректированного интервала QT (dQTc, мс) в суточном массиве, рассчитанную как разницу QTc max. и QTc min. по формуле:  $QTc = K \cdot \sqrt{RR}$  (с поправкой на среднестатистическое отношение длительности электрической систолы сердца к длительности сердечного цикла по Н.С. Bazett, 1920), где  $K=0,37$  — для

детей и мужчин, а  $K=0,40$  — для женщин; RR — расстояние между соседними зубцами R, сек.

Стресс-ЭхоКГ проводили с помощью эхокамеры «Aloka SSD — 650» с конвексным датчиком 2,75 МГц с оценкой локальной (регионарной) сократимости сердца, при этом производили исходную регистрацию ЭхоКГ из парастернального доступа по короткой оси 16-ти верхушечных, средних и базальных сегментов [10,11,16,17]. Для количественной оценки нарушения локальной сократимости использовали следующие количественные критерии: нормокинезия и гиперкинезия — 0 баллов, гипокинезия — 1 балл, акинезия — 2 балла, дискинезия — 3 балла.

Общий индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) определялся суммой балльных показателей по всем сегментам. Наличие или отсутствие феномена латерального и вертикального ограничения или привязывания движения стенки (Wall Tethering) у больных с постинфарктным кардиосклерозом оценивали по соотношению нарушения сократимости в сегменте в зависимости от связи (или отсутствия таковой) этого сегмента с кровоснабжающей его коронарной артерией. У больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса оценку раннего систолического сокращения с параллельным коротким утолщением миокарда в начале систолы, переходящих в продолжительный дискинез передне — перегородочных сегментов проводили независимо друг от друга два врача с целью уменьшения вероятности ложноположительных/ложноотрицательных результатов.

Стресс-ЭхоКГ производили путем поэтапного внутривенного введения добутинамина из расчета от 10 до 40 мкг/кг/мин до появления или достижения ухудшения локальной сократимости в 2-х и более сегментах. До достижения субмаксимальных возрастных значений ЧСС стресс-тест не был доведен ни у одного пациента. С целью прекращения стимулирующего действия добутинамина использовали внутривенное введение талинолола в дозе от 5 до 10 мг.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Биостатистика 4.03». Количественные показатели представлены в виде  $M \pm m$ , а качественные — в виде доли в выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными показателями оценивали, используя T — критерий Mann — Whitney. Статистическая достоверность считалась доказанной при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Большинство авторов единодушны в том, что количественные показатели важного электрокардиографического носителя информации о состоянии деполяризации и реполяризации желудочков — dQT, превышающие 40 мсек., в значительной степени

Таблица 1

**Динамика показателей дисперсии скорректированного интервала QT и нарушения локальной сократимости у больных с различными нарушениями внутрижелудочковой проводимости**

| Показатель | До лечения         |                              |                              |                                      | После лечения                   |                             |                              |                         |
|------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|
|            | Контроль<br>(n=32) | БЛНПГ<br>(1 группа,<br>n=40) | БПНПГ<br>(2 группа,<br>n=19) | БПНПГ+БПВЛНПГ<br>(3 группа,<br>n=17) | Контроль<br>(1 группа,<br>n=32) | БЛНП<br>(2 группа,<br>n=40) | БПНПГ<br>(3 группа,<br>n=19) | БПНПГ+БПВЛНПГ<br>(n=17) |
| dQTc, мс   | 49,7±3,9           | 49,0±4,2                     | 59,1±4,8                     | 74,2±5,6                             | 39,3±3,0*                       | 40,0±3,4*                   | 54,8±4,6                     | 73,3±4,9                |
| ИНЛС       | 6,9±0,9            | 6,8±0,7                      | 8,2±0,9                      | 10,3±0,9                             | 5,3±0,7*                        | 5,4±0,6*                    | 7,4±1,1                      | 9,9±1,2                 |

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$ .

ухудшают прогноз заболевания [6]. При этом, скорректированные значения этого показателя — dQTc, оцененные с помощью различных стресс-тестов и СМ ЭКГ, указывают на резкое увеличение случаев острых коронарных событий при повышении dQTc свыше 60 мсек [3,13,14]. Нарушение внутрижелудочковой проводимости сопряжено с увеличением длительности как периода деполяризации, так и реполяризации, что, безусловно, ведет к увеличению интервала QT [5]. Однако данных, свидетельствующих о различных количественных значениях dQTc в зависимости от локализации внутрижелудочковой блокады, в изученной литературе нами не найдено. В нашей работе, из данных табл. 1 видно, что исходная dQTc у больных с двухпучковой блокадой (БПНПГ+БПВЛНПГ) была достоверно большей, чем в контрольной группе на 49,3% ( $p < 0,001$ ) и при этом по своим количественным показателям соответствовала прогностически крайне неблагоприятным значениям. Значение исходной dQTc у больных 2-й группы было достоверно большим, по сравнению с показателем контрольной группы, на 18,9% ( $p < 0,05$ ) и практически соответствовало неблагоприятным прогностическим показателям. При сопоставлении исходной dQTc во 2-й и 3-й группах обращает на себя внимание его достоверно большее значение — на 25,5% ( $p < 0,05$ ) — в 3-й группе. Значения исходной dQTc у больных с нарушением проведения по левой ножке пучка Гиса достоверно не отличались от значений dQTc группы больных без внутрижелудочковых блокад, при этом абсолютные ее значения в обеих группах пациентов носили умеренно неблагоприятный прогностический характер. Исходная dQTc у больных с БПНПГ достоверно превышала показатель больных с БЛНПГ на 20,6% ( $p < 0,05$ ), что принципиально отличает ее прогностическое значение в пользу неблагоприятного при БПНПГ.

Несмотря на методологические сложности оценки сегментарной сократимости миокарда у больных ИБС с внутрижелудочковыми блокадами, особенно у пациентов с БЛНПГ, чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии сопоставимы с результатами коронароангиографии и одинаковы с результатами радиоизотопной кардиографии [11,12]. При этом,

возросло количество исследований, доказывающих прогностическую значимость стресс-эхокардиографии у больных ИБС [11,16]. В нашей работе максимальное значение нарушения локальной сократимости было отмечено в 3-й группе, которое достоверно превышало показатель 1-й группы на 34% ( $p < 0,001$ ) и на 20,4% ( $p < 0,05$ ) — показатель 2-й группы. Минимальные значения ИНЛС, отмеченные в 1-й группе, на 17,1% ( $p < 0,05$ ) превышали показатель 2-й группы больных. При этом исходный ИНЛС контрольной группы достоверно не различался с исходным ИНЛС 1-й группы, аналогично показателю dQTc 1-й и контрольной групп.

На фоне двух- трехнедельного лечения с использованием стандартной коронароактивной терапии dQTc достоверно уменьшилась только у пациентов с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса на 18,4% ( $p < 0,05$ ), как и ИНЛС, уменьшившийся на 20,6% ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика отмечена и у больных контрольной группы: так, dQTc достоверно уменьшилась на 20,9% ( $p < 0,05$ ), а ИНЛС — на 23,2% ( $p < 0,05$ ). Изменений dQTc и ИНЛС на фоне терапии во 2-й и 3-й группах не отмечалось — прослеживалась только недостоверная тенденция к их снижению.

Объективизация качественных и количественных характеристик преходящей ишемии миокарда, а также эффективности проводимой терапии инструментальными методами у больных стенокардией напряжения с нарушениями внутрижелудочковой проводимости на основании традиционных электрокардиографических критериев в значительной степени ограничена из-за резкого снижения их разрешающей способности [5]. Сопоставление dQTc как косвенного критерия преходящей ишемии миокарда и прогностического показателя с более высоко чувствительной стресс-эхокардиографической методикой оценки локальной сократимости миокарда, при наличии прямых количественных параллелей, позволяет более широко использовать косвенные электрокардиографические методы [11,13,14]. Исходные показатели dQTc и ИНЛС, полученные нами во всех группах пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия внутрижелудочковых блокад, обнаруживают прямую зависимость

между ними внутри групп. Однако, однократная оценка этих показателей позволяет использовать их только в качестве вероятностно-прогностических критериев. Динамическая же оценка этих показателей на фоне терапии, сохраняющая ту же прямую зависимость между dQTc и ИНЛС одной и той же группы, позволяет рассматривать их не только как критерий влияния медикаментозной терапии на прогноз заболевания, но и как критерий эффективности проводимого лечения.

### Выводы

1. Исходные количественные показатели dQTc свидетельствуют о крайне неблагоприятном прогнозе у больных СН II-III ФК, сочетающейся с блокадой правой ножки и блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса. Менее неблагоприятный прогноз выявлен у пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса. Исходные количественные показатели dQTc у больных

СН II-III ФК, сочетающейся с блокадой левой ножки пучка Гиса, не носили прогностически неблагоприятного характера и достоверно не различались с группой больных СН II-III ФК без нарушения внутрижелудочковой проводимости.

2. Во всех группах больных отмечена исходная и динамическая прямая внутригрупповая зависимость между показателями dQTc и нарушением локальной сократимости миокарда.

3. На фоне традиционной медикаментозной терапии достоверное уменьшение dQTc и улучшение локальной сократимости отмечено только у больных СН II-III ФК, сочетающейся с блокадой левой ножки пучка Гиса и отсутствием нарушения внутрижелудочковой проводимости. Достоверного изменения изучаемых показателей на фоне консервативного лечения в группах больных с блокадой правой ножки пучка Гиса и сочетанием ее с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса не отмечено.

### Литература

1. Бутаева Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А. и др. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала QT. С-Пб. 2002, С.48.
2. Васильева Е.Ю., Артамонов В.Г., Карпман М.Л. и др. Динамика дисперсии скорректированного интервала QT при стресс-тесте и ее прогностическое значение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. №1. Стр.75-80.
3. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества. Москва. Медпрактика. 2003, С.148.
4. Макаров Л.М. Особенности динамики и изменения интервала Q—T при холтеровском мониторировании // Кардиология. 2002. № 1. С. 98—102.
5. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. Изд. 7-е перераб. Москва. 2002. Стр.246-249.
6. Пархоменко А.Н., Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал Q—T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза // Кардиология. 2001. № 4. С. 83—86.
7. Тихоненко В.М., Иванов С.Ю. Динамическая электрокардиография в оценке ишемии миокарда. Методические рекомендации Санкт-Петербургского НИИ кардиологии. 1993.
8. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Committee on management of patients with chronic stable angina// Circulation 2003; 107: 149—158.
9. Alderman E.L., Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI) Coron// Artery Dis. 1992; 3: 1189-1207.
10. American Society of Echocardiography Committee: Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. 1989. — №2. P.358-367.
11. Cortigiani L., Bigi R., Sicari R. et al. Prognostic Value of Pharmacological Stress Echocardiography in Diabetic and Nondiabetic Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease// J. Am. Coll. Cardiol. Feb. 7, 2006;47:605—10.
12. Feigenbaum H. Echocardiography. 7-th Edition. Indianapolis. 2003. P.326-27.
13. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM. et al. Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion// Lancet 1997;349:306—9.
14. Sredniawa B., Musialik Lydka A., Pasyk S. Dispersion of the QT interval in unstable angina pectoris // Pol. Arch. Med. Wewn.— 2000.— Vol. 103.— P. 41 — 45.
15. Kluger J., Giedrimiene D., White C.M. et al. A comparison of the Q—T and Q—Tc dispersion among patients with sustained ventricular tachyarrhythmias and different etiologies of heart disease // Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2001. V. 6. P. 319—322.
16. Marcovitz P.A., Bach D.S., Shayna V. et al.: An abnormal dobutamine echocardiogram predicts death and myocardial infarction in the year following study// Circulation, 1992, 86: P.789.
17. Mazeika P.K., Nadazdin A., Oakley C.M.: Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with high pretest likelihood of coronary artery disease// Am. J. Cardiol., 71:33 — 39, 1993.

### Abstract

*In total, 76 patients with Functional Class (FC) II-III effort angina and disturbed intraventricular conductivity were divided into three groups, according to intraventricular block localization. Control group included 32 patients with FC II-III effort angina, but without intraventricular block. Dynamic assessment of corrected QT dispersion (dQTc; 24-hour ECG monitoring data) and disturbed local contractility index (DLCI; stress echocardiography data) was performed during 2-3-week conservative in-hospital treatment period. Baseline dQTc figures associated with poor prognosis were registered in patients with right bundle block and anterior left bundle block, with better prognosis in right bundle block. In left bundle block, dQTc was similar to that in patients without intraventricular block. In all groups, there was both baseline and dynamic correlation between dQTc and disturbed local myocardial contractility. Standard conservative treatment resulted in significant dQTc and DLCI reduction only in patients with left bundle block or without any intraventricular blocks.*

**Keywords:** Effort angina, intraventricular block, 24-hour ECG monitoring, corrected QT dispersion, stress echocardiography, disturbed local myocardial contractility.

Поступила 27/12-2006

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Иванова Д.А.

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов; ГКБ №3 г. Волгограда

### Резюме

*Работа посвящена изучению эффективности длительной терапии ХСН у больных старшей возрастной группы с учетом функционального состояния почек. Обследовано 80 пациентов в возрасте от 62 до 86 лет на 15-30 сутки после перенесенного инфаркта миокарда, осложнившегося развитием ХСН. Все пациенты получали базисную терапию ХСН. Всем, включенным в исследование больным исходно, через 3 и 12 месяцев проводили клиническое обследование, определяли ФК ХСН, выполняли ЭхоКГ, исследовали функциональное состояние почек и вариабельность ритма сердца (ВРС). В зависимости от влияния лечения на состояние почек выделено две группы больных: 1-я группа (n=51) характеризовалась отсутствием отрицательного влияния на почки (нефропротективный эффект) по результатам исследования скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и микроальбуминурии (МА); 2-я группа (n=29) состояла из больных, у которых терапия ХСН вела к ухудшению показателей СКФ и инициировала появление или нарастание МА (нефронегативный эффект).*

*У больных с ИМ, осложнившимся ХСН, нарушение функции почек следует рассматривать как предиктор сердечно-сосудистого неблагоприятия. Эффективность лечения ХСН у лиц пожилого и старческого возраста зависит от нефротропного действия базисной терапии. Снижение или исчезновение МА, нормализация СКФ в конце 12 недели лечения позволяет прогнозировать последующий хороший/удовлетворительный клинический эффект.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, эффективность лечения, функциональное состояние почек, микроальбуминурия, пожилой возраст.

Нарушению функции почек при сердечно-сосудистых заболеваниях в последнее время уделяют большое внимание [4,5,7]. Почки играют ведущую роль в становлении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН), через почки реализуется действие большинства средств патогенетической терапии ХСН [4]. Кроме того, риск нефротоксического действия ряда лекарственных препаратов у больных ХСН существенно выше, чем в общей популяции [4]. Функциональное состояние почек, их реакция на лечение во многом определяют адекватность и эффективность проводимой терапии, а также судьбу больного [9,10,11]. Итоги четырех крупных исследований (SOLVD, TRACE, SAVE, VALLIANT) показали, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до менее 60 мл/мин ассоциировалось с высокой летальностью вследствие сердечно-сосудистых осложнений [8].

В последние годы внимание врачей привлечено к выявлению микроальбуминурии (МА) как высокодостоверного, доступного и раннего маркера патологического процесса в почке [12]. МА также рассматривается как критерий сердечно-сосудистого неблагоприятия [1]. Своевременная диагностика МА позволяет во-время вмешаться в судьбу пациента, предотвратить или существенно замедлить прогрессирование почечной недостаточности и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

В клинической практике применяются различные объективные методы оценки эффективности лечения ХСН — такие, как динамика фракции выброса, конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), потребление кислорода на максимуме физической нагрузки и др.

Цель работы — установить возможность прогнозирования эффективности длительной терапии ХСН у больных пожилого и старческого возраста с учетом функционального состояния почек.

### Материал и методы

Обследовано 80 пациентов (51 мужчина и 29 женщин) в возрасте от 62 до 86 лет (средний возраст 68,7±0,87 лет) на 15-30 сутки после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), осложнившегося развитием ХСН. 36 больных перенесли ИМ с зубцом Q; 44 — без зубца Q; 65 пациентов имели в анамнезе гипертоническую болезнь. Для верификации функционального класса (ФК) ХСН была использована Нью-Йоркская классификация ХСН и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). 27 пациентов (33,8%) отнесены ко II ФК, у 51 (63,7%) диагностирован III ФК и 2 (2,5%) имели IV ФК. Все включенные в исследование пациенты не имели противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов и в 100% случаев получали иАПФ (эналаприл) и дезагреганты (аспирин), 66 человек (82,5%) принимали статины, 68 больных (85,0%) —

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с учетом нефротропного действия базисной терапии ХСН

| Параметр                                      | 1-я гр.- нефропротекторный эффект | 2-я гр.- нефронегативный эффект |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Количество больных                            | 51                                | 29                              |
| Возраст, лет                                  | 68,25±2,34                        | 69,2±2,29                       |
| Мужчины / женщины                             | 32 / 19                           | 19 / 10                         |
| ИМ с з.К / без з.К, человек (%)               | 28 (54,9%) / 23 (45,1%)           | 8 (27,6%) / 21 (72,4%) *        |
| ПИКС, человек (%)                             | 12 (23,5%)                        | 10 (34,5%)                      |
| Пациентов с ГБ / без ГБ, (%)                  | 42 (82,4%) / 9 (17,6%)            | 23 (79,3%) / 6 (20,7%)          |
| Длительность ГБ, лет                          | 13,6±2,89                         | 15,9±3,18                       |
| <b>ФК по NYHA</b>                             | 2,60±0,73                         | 2,80±0,75                       |
| Процент больных с ФК II                       | 37,3%                             | 27,6%                           |
| Процент больных с ФК III                      | 62,7%                             | 65,5%                           |
| Процент больных с ФК IV                       | -                                 | 6,9%                            |
| Дистанция 6-минутной ходьбы, метры            | 287,6±9,05                        | 272,6±8,36                      |
| САД, мм рт.ст.                                | 126,5±3,74                        | 132,3±3,96                      |
| ДАД, мм рт.ст.                                | 76,7±2,86                         | 78,3±2,81                       |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>                        | 67,7±2,88                         | 64,8±2,76                       |
| Фракция выброса по Simpson, %                 | 38,8±2,64                         | 38,4±2,09                       |
| Креатинин крови, мкмоль/л                     | 123,9±5,12                        | 119,8±4,49                      |
| Средняя доза эналаприла, мг/сут               | 10,3±2,78                         | 12,6±3,36                       |
| Средняя доза бисопролола, мг/сут              | 5,83±1,54                         | 5,86±1,80                       |
| Средняя доза карведилола (акридиллол), мг/сут | 32,9±3,74                         | 29,9±2,16                       |
| Больные на бисопрололе (%)                    | 76,5%                             | 79,3%                           |
| Больные на карведилоле (%)                    | 23,5%                             | 20,7%                           |

**Примечание:** \* различие  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями.

диуретики, 73 (91,3%) — пролонгированные нитраты или молсидомины, 9 пациентов (11,3%) — сердечные гликозиды.

Всем включенным в исследование больным исходно, через 3 и 12 месяцев проводили клиническое обследование, выполняли ТШХ и определяли ФК ХСН. Качество жизни изучали с помощью Миннесотского опросника (MLHFQ). Систolicескую функцию левого желудочка оценивали по фракции выброса (ФВ ЛЖ), а диastolicескую — по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления трансмитрального потока (DT). Нарушением диastolicеской функции считали изменение следующих показателей: IVRT>105мс, Е/А<0,5 и DT>280мс [6]. Для изучения состояния почек исследовали содержание натрия и креатинина крови, определяли СКФ по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитывали суточную экскрецию натрия, канальцевую реабсорбцию воды (КР), определяли относительную плотность утренней порции мочи. Исследование альбумина в моче проводили с помощью набора реактивов для количественного определения его в моче («Альбумин-АГАТ», Россия). Экскрецию от 30 до 300 мг/сут считали микроальбуминурией (МА).

Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) выполняли на приборе «ВАРИКАРД-1.41». Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 минут утром в

состоянии покоя в одном из стандартных отведений в положении «лежа» и во время активной ортостатической пробы.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу статистической обработки данных «BNDF» и встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel, реализованные на РС IBM Pentium III. За статистическую достоверность различий принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты

В зависимости от влияния лечения на состояние почек выделено две группы больных: 1-я группа (n=51) характеризовалась отсутствием отрицательного влияния на почки (нефропротективный эффект) по результатам исследования СКФ и МА. В эту группу вошли больные ХСН, у которых СКФ нормализовывалась, а МА не определялась ни до, ни в конце лечения, либо уменьшалась или исчезала на фоне терапии; 2-я группа (n=29) состояла из больных, у которых терапия ХСН вела к ухудшению показателей СКФ и инициировала появление или нарастание МА (нефронегативный эффект). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клинико-гемодинамическим параметрам и дозам применяемой стандартной терапии. Характеристика обеих групп представлена в табл. 1.

Таблица 2

## Динамика функционального состояния почек у больных ХСН при нефронегативном и нефропротекторном эффектах терапии

| Группа                                    | Показатель                                         | Исходно     | 12 недель   | Δ %    | 48 недель   | Δ % по сравнению с исходным показателем |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|-----------------------------------------|
| 1-я гр. (нефропротекторный эффект) (n=51) | МА, мг/сут                                         | 154,7±10,2  | 110,3±8,55  | -28,7* | 85,7±5,75#  | -44,6*                                  |
|                                           | МА, % больных                                      | 82,4        | 72,5        | -12,0  | 37,3#       | -54,7*                                  |
|                                           | СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                    | 64,9±6,38   | 81,3±4,88   | 25,3*  | 93,0±4,93#  | 43,3*                                   |
|                                           | СКФ менее 60мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % больных | 52,9        | 29,4        | -44,4* | 5,88        | -88,9*                                  |
|                                           | Экскреция Na, ммоль/сут                            | 224,1±9,12  | 232,4±8,90  | 3,70   | 262,3±10,6# | 17,1*                                   |
|                                           | Относительная плотность мочи                       | 1009,6±2,18 | 1010,8±2,20 | 0,12   | 1012,8±2,21 | 0,32*                                   |
|                                           | КР, %                                              | 97,6±1,23   | 97,9±1,19   | 0,31   | 98,8±0,82   | 1,23*                                   |
|                                           | Креатинин крови, мкмоль/л                          | 120,6±5,05  | 126,8±4,62  | 5,14   | 124,3±4,84  | 3,07                                    |
|                                           | % больных с повышенным креатинином крови           | 21,5        | -           | -      | 31,4#       | 46,0                                    |
| 2-я гр. (нефро-негативный эффект) (n=29)  | МА, мг/сут                                         | 140,5±7,56  | 139,7±8,39  | -0,57  | 148,5±9,57# | 5,69                                    |
|                                           | МА, % больных                                      | 89,7        | 93,1        | 3,79   | 96,6#       | 7,69                                    |
|                                           | СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                    | 68,7±4,76   | 65,4±4,55   | -4,80  | 56,5±6,36#  | -17,8                                   |
|                                           | СКФ менее 60мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % больных | 27,6        | 31,0        | 12,3   | 55,2        | 100*                                    |
|                                           | Экскреция Na, ммоль/сут                            | 186,9±8,83  | 194,4±7,75  | 4,01   | 180,9±8,34# | -3,21                                   |
|                                           | Относительная плотность мочи                       | 1010,5±2,21 | 1011,5±1,95 | 0,099  | 1010,1±2,11 | -0,04                                   |
|                                           | КР, %                                              | 98,3±1,07   | 98,2±0,96   | -0,10  | 97,6±1,36   | -0,71                                   |
|                                           | Креатинин крови, мкмоль/л                          | 118,3±4,87  | 130,9±4,81  | 10,7   | 130,1±4,51  | 9,97                                    |
|                                           | % больных с повышенным креатинином крови           | 27,5        | -           | -      | 51,7#       | 88,0*                                   |

**Примечание:** \* p<0,05 – достоверность различий по сравнению с исходными показателями; # p<0,05 – достоверность различий между группами по конечному результату.

За 12 месяцев наблюдения во 2-й группе умер 1 больной (3,4%), в 1-й группе летальных исходов не было. По завершении исследования в двух группах статистически значимо увеличилась толерантность к физической нагрузке по данным ТШХ (на 29,4% и 20,4% в 1-й и 2-й группах соответственно). Различия по конечному результату достоверно. В 1-й группе статистически значимо уменьшился ФК ХСН – на 30,6%, во 2-й – на 18,8%. Различия между группами по конечному результату не достигло критерия достоверности. Качество жизни пациентов с благоприятным влиянием терапии ХСН на почки по результатам опросника MLHFQ к концу периода наблюдения повысилось на 17,4%, составив 31,7 балла, а с отрицательным влиянием – на 5%, составив 37,9 балла.

У больных с нефропротективным эффектом уже через 12 недель наблюдения отмечалось увеличение ФВ с 38,7% до 41,0% (+5,94%; p<0,05). Эта динамика прослеживалась и в дальнейшем, и к концу исследования ФВ составила 44,3% (p<0,05). В группе с нефронегативным эффектом в течение первых 12 недель систолическая функция незначительно ухуд-

шилась (снижение ФВ с 39,3% до 37,9%). В последующем наблюдался недостоверный рост данного показателя, и по завершении исследования ФВ увеличилась на 4,3%. Различия по конечному результату между 1-й и 2-й группой через 1 год наблюдения не достигло критерия достоверности. Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении диастолической функции сердца. Так, в 1-й группе значение IVRT в течение первых 12 недель уменьшилось со 129,3 мс до 121,9 мс (-5,72%; p<0,05) и продолжало снижаться до 117,0 мс к концу периода наблюдения (p<0,05 в сравнении с результатом до лечения). Во 2-й группе показатель IVRT недостоверно увеличивался со 121,2 мс до 126,3 мс через 12 недель и до 129,3 мс по завершении исследования. Различия по конечному результату между группами – на уровне тенденции (p<0,1).

Улучшение функционального состояния почек в 1-й группе сопровождалось достоверным уменьшением суммарного количества больных с концентрической гипертрофией (КГ) и эксцентрической гипертрофией (ЭГ) левого желудочка (ЛЖ) с 96,1% до 80,4% (-16,3%; p=0,008) через 12 недель. К концу ис-

следования число пациентов с КГ и ЭГ снизилось до 72,5% ( $p < 0,001$  в сравнении с исходным значением). Достоверно увеличилось количество пациентов с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ с 3,9% до 17,7% по завершении исследования. В группе с нефронегативным эффектом терапии частота выявления КГ и ЭГ ЛЖ к концу наблюдения уменьшилась незначительно с 93,2% до 86,2%. Также во 2-й группе через 48 недель лечения достоверно увеличился процент больных с концентрическим ремоделированием (КР) и НГ ЛЖ с 6,8% до 13,8%. Различие между группами в частоте выявления КГ ЛЖ через 1 год наблюдения статистически значимо.

Изучение вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от состояния почек свидетельствует о разнонаправленных сдвигах в основных показателях у больных 1-й и 2-й групп. Так, в группе с нефропротекторным эффектом отмечалось увеличение среднего квадратического отклонения (SDNN) как в положении «лежа» — на 50% (с 25,8 мс до 38,7 мс;  $p < 0,05$ ), так и при проведении ортопробы — на 36,3% (с 30,6 мс до 41,7 мс;  $p < 0,05$ ), что является прогностически благоприятным признаком; и уменьшение индекса напряжения (SI) регуляторных систем на 59,6% ( $p < 0,01$ ) в положении «лежа» и на 59,3% ( $p < 0,01$ ) — при выполнении активной ортостатической пробы по сравнению с исходными значениями. У больных же с нефронегативным эффектом базисной терапии ХСН SDNN уменьшилось на 19,2% и 18,1%, а SI достоверно увеличился на 49,7% и 16,7% в положении «лежа» и при проведении ортопробы соответственно, по сравнению с исходными значениями, что свидетельствует об увеличении активности симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС). Активную ортостатическую пробу использовали для оценки функциональных резервов организма.

Общая мощность спектра (TP) достоверно уменьшалась в двух группах в течение первых трех месяцев наблюдения и в дальнейшем продолжала снижаться во 2-й группе. В то же время у пациентов с нефропротекторным эффектом базисной терапии ХСН наметился достоверный рост этого показателя за счет увеличения HF- и LF-составляющих спектра и снижения удельного веса медленных волн 2-го порядка (VLF). В группе с отрицательным влиянием базисной терапии ХСН на функциональное состояние почек выявлена противоположная динамика: уменьшение HF-, LF- и увеличение VLF-компонента.

У пациентов 1-й группы при выполнении ортопробы наблюдалось увеличение общей мощности спектра (на 17,6% по сравнению с исходными значениями к концу исследования) и мощности волнового диапазона низкой частоты (LF), отражающего барорефлекторную активность симпатического отдела ВНС. В то же время у пациентов 2-й группы вместо LF увеличивалась мощность VLF. Динамика функци-

онального состояния почек у больных ХСН при нефронегативном и нефропротекторном эффектах терапии отражена в табл. 2.

В обеих группах к концу исследования наблюдался недостоверный рост средних значений креатинина крови. При этом процент больных с клинически значимым повышением уровня сывороточного креатинина (более 124 мкмоль/л для женщин и более 133 мкмоль/л для мужчин) в группе с нефронегативным влиянием терапии достоверно увеличивался по сравнению с исходными данными с 27,5% до 51,7%, а в 1-й группе незначимо с 21,5% до 31,4%. Различие по конечному результату между 1-й и 2-й группами статистически значимо. У пациентов с положительным влиянием базисной терапии ХСН на состояние почек СКФ достоверно увеличилась с 64,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 81,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 12 недель и продолжала нарастать в динамике, составив 93,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 48 недель ( $p < 0,05$ ). При этом уже через 3 месяца значимо уменьшился процент больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — с 52,9% до 29,4% ( $p = 0,007$ ) и продолжал снижаться в дальнейшем до 5,88% к концу года ( $p < 0,001$  в сравнении с исходными показателями). Достоверно уменьшилось выделение альбумина с мочой — со 154,7 мг/сутки до 85,7 мг/сутки и количество больных с выявляемой МА — с 82,4% до 37,3% к концу исследования. У пациентов с ХСН 2-й группы установлено недостоверное снижение СКФ — с 68,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 65,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 56,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 12 и 48 недель соответственно. При этом процент больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличивался с 27,6% до 31,0% через 3 месяца наблюдения, достигнув 55,2% к концу года ( $p = 0,016$  в сравнении с исходными показателями). Экскреция альбуминов с мочой возрастала со 140,5 мг/сутки до 148,5 мг/сутки, и количество больных с выявляемой МА увеличивалось с 89,7% до 96,6% к концу исследования. Различие по конечному результату в двух группах между показателями СКФ, средними значениями МА и частотой обнаружения альбуминурии высокодостоверно. Обращает на себя внимание статистически значимое различие в частоте выявления больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> между двумя группами в начале исследования. В 1-й группе через 1 год наблюдения статистически значимо увеличилась суточная экскреция натрия — с 224,1±9,12 до 262,3±10,6 ммоль/сут, в то время как во 2-й группе данный показатель снизился со 186,9±8,83 до 180,9±8,34 ммоль/сут. Различие по конечному результату между группами высокодостоверно. Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении величины относительной плотности утренней порции мочи. У пациентов с положительным влиянием базисной терапии ХСН на функцию почек через 1 год наблюдения отмечался статистически значимый рост КР — с



97,6±1,23% до 98,8±0,82%. В то же время у больных с нефронегативным эффектом лечения данный показатель имел тенденцию к снижению с 98,3±1,07% до 97,6±1,36%.

### Обсуждение

Полученные нами данные указывают на то, что между состоянием почек и сердечно-сосудистой системой существует тесная связь. Результаты изучения влияния длительной терапии ХСН на почки показали, что улучшение функционального состояния последних сопровождается более выраженной положительной динамикой клинического статуса, качества жизни, а также структурно-функциональных параметров сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) является важным и не зависящим от уровня артериального давления фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. По данным Фремингемского исследования, при появлении признаков ГЛЖ на ЭКГ в течение 5 лет умирают 35% мужчин и 20% женщин в возрасте 35-64 лет. Старше 64 лет — соответственно 50% мужчин и 35% женщин [2]. Поэтому уменьшение выраженности ГЛЖ является важной задачей, особенно в группе пожилых пациентов, где наличие гипертрофии миокарда является главным фактором развития декомпенсации ХСН. Анализ изменений геометрической модели ГЛЖ с учетом нефротропного действия базисной терапии ХСН позволяет говорить о меньшей выраженности процессов ремоделирования сердца (достоверное уменьшение суммарного количества больных с ЭГ и КГ ЛЖ и увеличение числа пациентов с НГ ЛЖ) в группе с нефропротекторным эффектом. Результаты нашего исследования показывают, что положительное влияние базисной терапии ХСН на функциональное состояние почек сопровождается улучшением систолической (увеличение ФВ) и диастолической (уменьшение показателя IVRT) функции сердца.

В развитии ХСН ведущее место занимает нарушение баланса нейрогуморальных систем. Неинвазивным методом оценки этих изменений является учет динамики показателей ВРС. У больных ХСН показатели ВРС снижены по сравнению с нормой, что, по данным крупных исследований, коррелирует с риском внезапной смерти и аритмических осложнений [3]. Полученные нами данные отражают улучшение вариабельности СР со смещением равновесия в сторону преобладания парасимпатического отдела ВНС в группе больных с нефропротекторным эффектом. Об этом свидетельствует рост SDNN и уменьшение SI в динамике наблюдения. В то же время в группе с отрицательным влиянием базисной терапии ХСН на функцию почек отмечается увеличение активности симпатического звена ВНС, что указывает на выра-

женное напряжение регуляторных систем организма и прогнозирует значимо больший процент сердечно-сосудистых осложнений. Увеличение активности медленных волн 2-го порядка (VLF) вместо медленных волн 1-го порядка (LF) у пациентов 2-й группы при выполнении активной ортостатической пробы свидетельствует о переходе регуляции сердечного ритма с рефлекторного уровня руководства на более низкий — гуморально-метаболический, что также является прогностически неблагоприятным признаком [3]. У здоровых лиц при проведении ортопробы отмечается снижение ТР. Повышение общей спектральной мощности, а также SDNN у пациентов 1-й группы во время ортопробы можно расценить как гиперкомпенсаторную реакцию организма на физическую нагрузку.

Комплексное изучение динамики функционального состояния почек ( клубочков и канальцев) у пациентов с ХСН при нефропротекторном и нефронегативном эффектах терапии свидетельствует о разнонаправленных сдвигах. Так, в 1-й группе увеличение сердечного выброса, уменьшение активности симпатического отдела ВНС сопровождается улучшением фильтрационной функции почек (рост СКФ, уменьшение процента больных со сниженной СКФ), нормализацией состояния канальцевого аппарата (повышение суточной экскреции натрия и относительной плотности утренней порции мочи). Во 2-й группе, напротив, отмечается снижение СКФ и увеличение процента больных с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов, направленных на поддержание клубочковой фильтрации на должном уровне. В динамике наблюдения прогрессирует ухудшение концентрационной функции почек, что находит отражение в снижении относительной плотности утренней порции мочи. Способность почек выводить натрий у больных 2-й группы неуклонно уменьшается по мере прогрессирования ХСН, что свидетельствует об ухудшении волнорегулирующей функции почек.

В группе с нефропротекторным эффектом лечения происходит снижение или исчезновение МА, что является критерием улучшения прогноза больных с ХСН. В то же время среди пациентов с отрицательным влиянием базисной терапии ХСН на почки отмечается противоположная динамика МА, что говорит о нарушении микроциркуляции клубочков.

С увеличением длительности ХСН прогрессивно ухудшается азотовыделительная функция почек, наиболее четко выраженная у пациентов с нефронегативным влиянием базисной терапии ХСН. Это сопровождается статистически значимым увеличением числа больных с повышенным уровнем сывороточного креатинина во 2-й группе и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

### Выводы

1. У больных ИМ, осложнившимся ХСН, нарушение функции почек следует рассматривать как предиктор сердечно-сосудистого неблагоприятия.

2. Эффективность лечения ХСН у лиц пожилого и старческого возраста зависит от нефротропного действия базисной терапии. Снижение или исчезно-

вание МА, нормализация СКФ в конце 12-й недели лечения прогнозирует последующий (12 месяцев) хороший или удовлетворительный клинический эффект: увеличение переносимости физической нагрузки, повышение ФВ ЛЖ, благоприятное влияние на процессы ремоделирования сердца и вегетативного гомеостаза, улучшение качества жизни больных ХСН.

### Литература

1. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Микроальбуминурия как ранний показатель почечной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ее значение для врача общей практики // Медицинский бюллетень. Актуальные вопросы артериальной гипертензии 2003; 2: 2-3.
2. Гуревич М.А. Артериальная гипертония у пожилых // Руководство для врачей, изд. 2-е., М. 2004: 144.
3. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных эхокардиографических систем // Москва. 2001: 48с.
4. Моисеев С.В., Фомин В.В. Нефрологические аспекты застойной сердечной недостаточности // Тер. архив. 2003; 6: 84-89.
5. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. архив. 2004; 6: 39-46.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. 2003; 4(6): 276-298.
7. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение // Сердечная недостаточность. 2005; 6 (6):245 – 250.
8. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005; 9(3): 7-15.
9. Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д. м. н. Волгоград 1999, 36с.
10. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при ХСН у больных пожилого и старческого возраста // Сердце. 2001; 1(5): 251-256.
11. Ramesh de Silva, Nikitin N.P., Witte Klaus K.A. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis // Eur. Heart J. 2006; 27(5): 569-581.
12. Stuveling E.M., Bakker S.J., Hilige H.X. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? // Nephrol. Dial Transplant. 2005; 20: 497-508.

### Abstract

*The article is devoted to the association between long-term chronic heart failure (CHF) treatment and renal function in elderly patients. In total, 80 individuals aged 62-86 years were examined at Day 15-30 after myocardial infarction complicated by CHF. All participants received standard CHF treatment. At baseline, 3 and 12 months later, all patients underwent clinical examination, with CHF functional class (FC) identification, echocardiography, renal function and heart rate variability (HRV) measurement. Two groups were identified: Group 1 (n=51), with nephroprotective effect observed, according to glomerular filtration rate (GFR) and microalbuminuria (MA) data; Group 2 (n=29), with nephronegative effect of CHF therapy, manifested in deteriorated GFR and MA parameters.*

*In patients with MI and CHF, renal dysfunction predicted poor cardiovascular prognosis. CHF therapy effectiveness in the elderly was influenced by nephrotropic action of basic treatment. Decreased or disappeared MA, normalized GFR by the end of Week 12 predicted good or satisfactory clinical effects.*

**Keywords:** Chronic heart failure, treatment effectiveness, renal function, microalbuminuria, elderly age.

Поступила 10/04-2006

## СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМОЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Макарова Е.В., Минин С.М., Чернов В.И., Кривошеков Е.В., Лишманов Ю.Б.

Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра РАМН

### Резюме

*В исследование было включено 15 больных ишемической болезни сердца с основным диагнозом ИБС, постинфарктный кардиосклероз, хроническая аневризма ЛЖ. Всем пациентам была проведена хирургическая реваскуляризация миокарда и аневризмэктомия по Дору. Сцинтиграфию миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -MYOVIEW проводили трижды: до операции (в сочетании с нитроглицериновой пробой и в покое) и через три — четыре недели после реваскуляризации (в покое). По данным сцинтиграфического исследования миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -MYOVIEW в покое до операции из общего числа сегментов 35% были гипоперфузируемыми, а 20% радиофармпрепарат практически не аккумулировался.*

*После сублингвального приема нитроглицерина число гипоперфузируемых и аперфузируемых секторов уменьшилось, соответственно, до 24% и 11%. После реваскуляризации количество сегментов с гипоперфузией уменьшилось до 24%, а неперфузируемых сегментов — до 14%. Выявлено, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -MYOVIEW, выполненная в сочетании с сублингвальным приемом нитроглицерина, позволяет выявлять зоны жизнеспособного миокарда в области постинфарктной аневризмы ЛЖ и может быть использована для прогноза восстановления функции ЛЖ после реваскуляризации.*

**Ключевые слова:** перфузия миокарда, гибернация, жизнеспособность, ишемическая болезнь сердца, нитроглицерин.

Выявление жизнеспособного миокарда в областях коронарной ишемии активно используется в клинической практике для выбора тактики оперативного лечения ишемической болезни сердца [4], поскольку успех хирургической реваскуляризации напрямую зависит от объема гибернированного миокарда в зоне перфузионного дефекта [5]. Восстановление перфузии ишемизированной сердечной мышцы позволяет сохранить жизнеспособный миокард [1], ограничить зоны повреждения и, тем самым, улучшить сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ).

Несмотря на то, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой, является «золотым стандартом» оценки метаболизма миокарда, она не нашла широкого распространения в отечественной клинической практике в связи с высокой стоимостью специального оборудования и расходных материалов [5]. Добутиновая стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) — наиболее распространенный на Западе и в России метод выявления жизнеспособного миокарда — также имеет свои ограничения, обусловленные как особенностями самого метода, так и стресс-агентом [6]. В ряду таких недостатков следует отметить низкое качество получаемого эхокардиографического изображения (10-15% больных ИБС) и большое количество противопоказаний для проведения нагрузочного теста. Одним из перспективных методов диагностики жизнеспособного миокарда является миокардиальная контрастная эхокардиография, которая позволяет проводить не только качественную, но также и количественную оценку перфузии миокарда при введении конт-

растных препаратов [16]. Но в Российской Федерации в настоящее время отсутствует разрешение к применению ультразвуковых контрастных препаратов.

На современных магнитно-резонансных томографах (МРТ) можно оценивать перфузию, сократимость и даже метаболизм миокарда, но в ряде исследований [6] показано, что оценка жизнеспособности миокарда, основанная только на сократительном резерве в покое по данным МРТ, не исключает наличия признаков гибернации по результатам ПЭТ и перфузионной сцинтиграфии, и к сожалению, использование МРТ для определения жизнеспособности миокарда в основном зависит от материальных и технических возможностей клиники.

В связи с этим, усовершенствование методов выявления гибернированного миокарда, основанных на определении его перфузии является задачей актуальной и практически значимой. Неинвазивность и относительно невысокая себестоимость этих методик делает их также методами выбора для проспективного анализа эффективности хирургической реваскуляризации сердечной мышцы.

Целью работы явилась сцинтиграфическая оценка жизнеспособности ишемизированного миокарда у пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ.

### Материал и методы

В исследование были включены 15 больных ИБС (мужчины в возрасте от 41 до 63 лет), перенесших в течение 5 лет до настоящего обследования не менее

одного инфаркта миокарда. Пациенты находились на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН с основным диагнозом ИБС, ПИКС, хроническая аневризма ЛЖ. Средний возраст пациентов составил  $52,0 \pm 7,0$  лет (табл. 1). Диагноз во всех случаях был верифицирован на основании комплексного клинко-инструментального обследования, включавшего динамическое наблюдение, развернутое биохимическое исследование крови, анализ ЭКГ, коронароангиографию по методу Judkins.

По данным коронарографии у 1 пациента (6,0%) имелось односудистое поражение коронарного русла, 1 пациент (6,0%) с двусудистым поражением, 3 пациента (20,0%) имели гемодинамически значимые стенозы трех коронарных артерий (КА) и 10 пациентов (68,0%) имели более трех стенозов КА (табл. 1).

Преобладали пациенты со стенокардией напряжения III функционального класса – 11 человек (74,0%) и 13 человек (87,0%) – с недостаточностью кровообращения II и IIIА класса.

Всем пациентам была проведена плановая хирургическая реваскуляризация миокарда с наложением от 1 до 4 аортокоронарных и/или маммарокоронарных шунтов и дополнительно выполнена аневризмэктомия по Дору. Объем оперативного вмешательства определялся характером поражения сосудистого русла и состоянием резерва локальной и общей сократимости левого желудочка.

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -MYOVUEW (Тетрофосмин) («Амершам», Великобритания) проводили на томографической гамма-камере Омега-500 (Technicare, США-ФРГ) трижды: до операции (в сочетании с нитроглицериновой пробой и в покое) и через 3 – 4 недели после реваскуляризации (в покое). Инъекцию радиофармпрепарата (РФП) в процессе проведения теста выполняли через 3 минуты после приема нитроглицерина (0,05-0,1 мг). Запись нативного сцинтиграфического изображения проводили

Таблица 1  
Клиническая характеристика пациентов

|                                             |                                   |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|
| Пол (м/ж)                                   | 15/0                              |
| Возраст, лет                                | $52,0 \pm 7,0$                    |
| <b>Перенесенный ИМ (100%)</b>               |                                   |
| один                                        | 12 (80,0%)                        |
| два                                         | 2 (14,0%)                         |
| более                                       | 1 (6,0%)                          |
| <b>ФК стенокардии</b>                       |                                   |
| 1                                           | -                                 |
| 2                                           | 3 (20,0%)                         |
| 3                                           | 11 (74,0%)                        |
| 4                                           | 1 (6,0%)                          |
| <b>ФК сердечной недостаточности по NYHA</b> |                                   |
| I                                           | 2 (13,0%)                         |
| II, IIIA                                    | 13 (87,0%)                        |
| III                                         | -                                 |
| <b>Вид поражения коронарных артерий</b>     |                                   |
| Односудистое                                | 1 (6,0%)                          |
| Двусудистое                                 | 1 (6,0%)                          |
| Трехсудистое                                | 3 (20,0%)                         |
| Более                                       | 10 (68,0%)                        |
| <b>Степень стеноза</b>                      |                                   |
| Более 25%                                   | 4 (7,2%)                          |
| Более 50%                                   | 8 (14,5%)                         |
| Более 75%                                   | 24 (45,2%)                        |
| Тотальный стеноз                            | 19 (34,5%)                        |
| ФВ ЛЖ                                       | $45,0 \pm 10,7$                   |
| Вид операции                                | АКШ, МКШ, аневризмэктомия по Дору |
| Количество шунтов                           | $2,4 \pm 0,75$                    |

через 30-35 мин после введения  $370 \text{ МБк } ^{99m}\text{Tc}$ -Тетрофосмина ( $^{99m}\text{Tc}$ -MYOVUEW фирмы «Nicomed-Amersham»), начиная с правой передней косой проекции (RAO-45°), в матрицу 64x64 пиксела с поворотом детектора гамма-камеры на 180° и радиусом вращения 35-40 см. Время экспозиции на одну проекцию составило 25 сек, общее число сканов – 31. Регистрацию изображений и обработку томограмм проводили с помощью компьютерной системы «Сцинти» производства НПО «Гелмос» (Россия). Для оценки и интерпретации результатов методом обратного про-

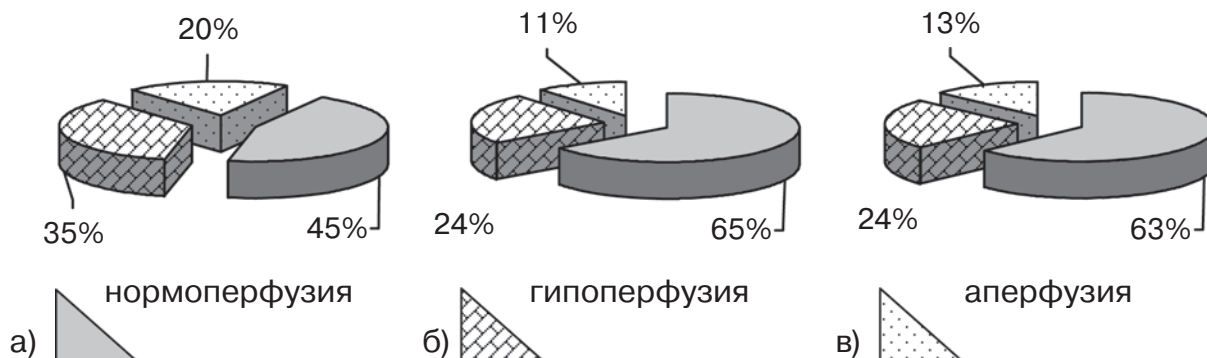


Рис. 1. Перфузия миокарда по данным ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -MYOVUEW: а) в покое до операции, б) при проведении нитроглицериновой пробы до операции, в) в покое после операции реваскуляризации.

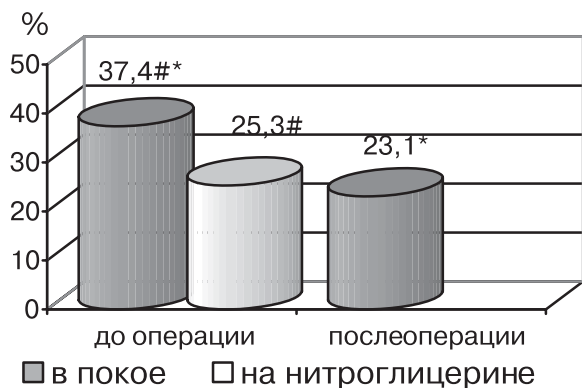


Рис 2. Величина дефекта перфузии; #  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,05$ .

ецирования формировали 20-25 поперечных срезов сердца, после чего реконструировали сечения по длинной и короткой осям миокарда. Размеры дефектов перфузии (ДП) оценивали по пяти – шести сечениям по короткой оси сердца, выполненным в направлении от верхушки левого желудочка к базальной его части. На выбранных томограммах миокард разбивали на 12 сегментов и после определения максимального счета в каждом из них строили циркулярную диаграмму.

Жизнеспособными считали те сегменты, в которых имели место либо исходно высокое ( $>30\%$ ) накопление РФП, либо улучшение перфузии после приема глицерина на 15-20 % и более.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 5.0. Достоверность различий оценивали с помощью метода  $\chi^2$ , Манна-Уитни и Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

По данным ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -MYOVUE в покое характеристика коронарной микроциркуляции

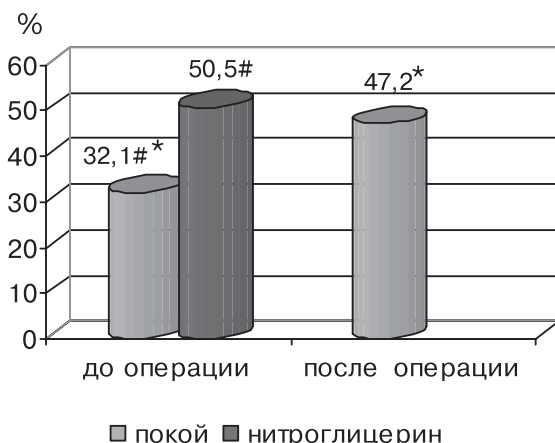


Рис 3. Интенсивность накопления  $^{99m}\text{Tc}$ - MYOVUE в области дефекта перфузии. #  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,05$ .

перед оперативным вмешательством выглядела следующим образом: из общего числа миокардиальных сегментов (240) нормальную перфузию имели 110 (46%), гипоперфузируемыми были 84 (35%), а в 46 (20%) сегментах радиофармпрепарат (РФП) практически не аккумулировался. После сублингвального приема нитроглицерина число гипоперфузируемых и аперфузируемых секторов уменьшилось, соответственно, до 58 (24%) и 26 (11%), а число сегментов с нормальным кровоснабжением составило 156 (65%).

После реваскуляризации количество нормоперфузируемых сегментов в условиях покоя увеличилось, по сравнению с исходным исследованием, на 43 (18%) сегмента. Число сегментов со сниженной перфузией при этом уменьшилось до 57 (24%), а неперфузируемых сегментов – до 31 (14%) сектора (рис. 1.).

После проведенной ОЭКТ сердца в покое и на пике нитроглицериновой пробы для оценки размеров ДП было проанализировано 90 скintiграфических изображений и 1080 сегментов миокарда ЛЖ.

Средняя величина дефекта перфузии до операции в покое составила  $37,4 \pm 12,9\%$ , с уменьшением на пике нитроглицериновой пробы до  $25,3 \pm 13,7\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 2.).

После оперативного вмешательства размер ДП оказался равным  $23,1 \pm 10,5\%$ .

Нами также были обнаружены достоверные различия по интенсивности накопления РФП в ДП в покое и на пике нитроглицериновой пробы ( $p > 0,05$ ), но этого улучшения было недостаточно, для того чтобы принять эти сегменты за нормоперфузируемые (рис. 3), т. к. накопление РФП в этих сегментах было ниже 60%.

Наиболее часто поражение миокарда у пациентов с аневризмой ЛЖ отмечалось в области верхушки, передней стенки и передней части межжелудочковой перегородки. По результатам ОЭКТ передневерхушечная локализация с распространением на межжелудочковую перегородку была выявлена у всех пациентов.

После хирургического вмешательства была отмечена положительная динамика состояния перфузии, как в задних отделах миокарда, так и в передне-перегородочной стенке, расположенной в зоне аневризмы. Это проявлялось улучшением кровоснабжения миокарда в том же сегменте, где этот процесс имел место в ответ на нитроглицериновую пробу до оперативного вмешательства.

Очевидно, что даже в случае глубоких и обширных фиброзных изменений миокарда в области аневризмы восстановление кровотока по ЛКА улучшает перфузию периферического миокарда и, в первую очередь, в наиболее функционально активной боковой стенке ЛЖ.

На ранней стадии острого ИМ участок некротизированной ткани может растягиваться и выпячиваться

ся, принимая значительную часть ударного объема на себя. Результаты многих исследований показывают, что наличие «живого» миокарда в инфарцированной зоне уменьшает риск значительного перерастяжения стенок ЛЖ [1]. Жизнеспособность миокарда в «переходной» области является значительным фактором, влияющим на дальнейшее ремоделирование и сократимость ЛЖ.

От выраженности асинергии стенок ЛЖ и состояния жизнеспособности миокарда как в базальных отделах, так и в «пограничной» зоне зависит не только объем выполняемой реваскуляризации, но и предварительное определение уровня резекции аневризмы ЛЖ, вида пластики, а также прогнозирование возможных осложнений в раннем и отдаленном сроках послеоперационного периода [8].

Многочисленные функциональные и морфологические исследования показали, что ишемические повреждения миокарда неоднородны, наряду с необратимым некрозом существуют структурные и метаболические изменения кардиомиоцитов в виде гибернации и апоптоза [11], во многом определяющие степень нарушения сократительной функции миокарда [12]. По данным Браниште Т.А. с соавт. [3] при хронической постинфарктной аневризме сердца кардиомиоциты в пери- и внутрирубцовых слоях миокарда находятся в состоянии гибернации, часть из них подвергается апоптозу, интенсивность которого различна в аневризмах с разной степенью организации. На этом основании авторы предполагают, что апоптоз гибернирующих кардиомиоцитов является важным фактором в распространении зоны склероза и формировании аневризмы, а улучшение коронарного кровотока может предотвратить прогрессирующую гибель клеток миокарда. Некоторые авторы предполагают, что, вероятнее всего, на величину дефекта перфузии после оперативного вмешательства, кроме фактора проходимости шунтов, определенное влияние оказывает естественная инволюция миокарда в области аневризморафии и сегментах ЛЖ с пластической реконструкцией стенок [2].

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. с соавт. Стволовые клетки и их применение для регенерации миокарда // Сердечная недостаточность. 2003; 4 (20): 168 – 173.
2. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Голухова Е.З. с соавт. Сцинтиграфические показатели перфузии и функции миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2003; 1: 36–43.
3. Браниште Т.А., Соколова Р.И., Жданов В.С. и др. Апоптоз и гибернация кардиомиоцитов перирубцовой зоны как фактор прогрессирования хронической аневризмы сердца // Кардиология. 2004; 5: 4 – 7.
4. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Юшук Е.Н. и др. Гибернирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2001; 2 (4): 180 – 186.
5. Заплатников К., Менцель К., Деберт Н. и др. Позитронно-эмиссионная томография с использованием 18F-фтордезоксиглюкозы в кардиологической диагностике // Кардиология. 2005; 2: 90–99.
6. Саидова М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. 2005; 9: 47–54.
7. Bolognese L., Cerisano G., Buonamici P. et al. Influence of infarct-zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // Circulation. 1997; 96: 3353–3359.
8. Borer J.S., Jacobsten J.G., Bacharach S.L. et al. Defection of left ventricular aneurysm and evolution of effects of surgical repair: the role of radionuclide cineangiography // Am. J. Cardiol. 1980; 45: 1103–1106.

До недавнего времени эффективность восстановления нарушений региональной и глобальной сократительной функции сердца у больных ИБС можно было оценивать только после проведения операций коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования [14, 15]. Однако с введением в клиническую практику методов, позволяющих исследовать обратимую дисфункцию и перфузию миокарда проспективно, стало возможным более адекватно отбирать больных на хирургическое лечение и объективно влиять на их выживаемость [9, 10].

Особого внимания хирургов и кардиологов заслуживают больные с тяжелым ишемическим поражением миокарда, осложнившимся клиническими проявлениями недостаточности кровообращения. Исследование жизнеспособности миокарда у таких больных крайне важно для определения тактики ведения и прогноза хирургического лечения.

При этом наиболее часто используются добутиновая стресс-эхокардиография и перфузионная сцинтиграфия миокарда, которые, как показывают исследования, широко доступны и высоко коррелируют с результатами ПЭТ и успешной реваскуляризации [9, 10].

Meluzin et al. [13], основываясь на результатах добутиновой стресс-эхокардиографии, выделили 3 группы больных, различающиеся по степени риска сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации. Подтверждая ранее полученные данные, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что наименьший риск заболеваемости и смертности после реваскуляризации характерен для больных, имеющих наибольшее количество участков жизнеспособного миокарда.

### Вывод

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с <sup>99m</sup>Tc- *MYOVUE*, выполненная в сочетании с сублингвальным приемом нитроглицерина, позволяет выявлять зоны жизнеспособного миокарда в области постинфарктной аневризмы ЛЖ и может быть использована для прогноза восстановления функции ЛЖ после реваскуляризации.

9. Charney K., Schwinger M.E., Chun J. et al. Dobutamin echocardiography and resting-redistribution Thallium-201 scintigraphy predicts recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization //Am. Heart. J. 1994; 128: 864–869.
10. Cigarroa C.G., deFillippi C.R., Brickner M.E. et al. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization //Circulation. 1993; 88: 430–436.
11. Ferrari R. The new ischemic syndromes – an old phenomenon disguised with a new glossary? //Cardiovasc. Res. 1997; 36: 298–300.
12. James T.N. The variable morphological coexistence of apoptosis and necrosis in human myocardial infarction: significance for understanding its pathogenesis, clinical course, diagnosis and prognosis// Coronar. Artery Dis. 1998; 9: 291–301.
13. Meluzin J., Cerny J., Frelich M., et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease left ventricular dysfunction. Investigators of this Multicenter Study //J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 32: 912–920.
14. Pigott J.D., Kouchoukos N.T., Oberman A. Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function //J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 5: 1036–1045.
15. Rahimtoola S. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina //Circulation. 1985; 72: 123–135.
16. Shinoni S., Frangogiannis G., Aggeli C.J., et. al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography //Circulation. 2002; 107: 538–544.

#### Abstract

*The study included 15 patients with coronary heart disease (CHD), post-infarction cardiosclerosis, and chronic left ventricular (LV) aneurysm. All patients underwent interventional myocardial revascularization and Dor aneurysmectomy. Myocardial scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MYOVIEW was performed at baseline (during nitroglycerine test and at rest), and 3–4 weeks after revascularization (at rest). According to baseline scintigraphy at rest data, 35% of the segments were hypoperfused, and in 20% the agent did not accumulate.*

*After sublingual nitroglycerine administration, hypo- and non-perfused segment percentage reduced to 24% and 11%, respectively, after revascularization – to 24% and 11%. Single-photon emission computed tomography with <sup>99m</sup>Tc-MYOVIEW, combined with sublingual nitroglycerin test, identifies viable myocardial zones in post-infarction LV aneurysm area and might be used for predicting post-revascularization LV function recovery.*

**Keywords:** Myocardial perfusion, hibernation, viability, coronary heart disease, nitroglycerin.

Поступила 20/11-07

*Статья написана при поддержке Регионального Общественного Фонда Содействия Отечественной Медицине*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ, НАРУШЕНИЙ ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Михайлова К.В.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Москва

### Резюме

*Статья посвящена изучению взаимосвязи повышенного уровня гомоцистеина и нарушений внутрисосудистого свертывания у больных ИМ. Также проведена попытка оценки роли этих нарушений в развитии постинфарктной стенокардии, рецидивов ИМ.*

*Обследовано 57 больных ИМ после системного тромболиза. Гипергомоцистеинемия выявлена у 16 (28%) из них, средний уровень гомоцистеина составил  $21,55 \pm 10,26$  мкмоль/л. У пациентов обнаружена достоверная корреляционная зависимость концентрации гомоцистеина от уровня общего холестерина и агрегационной способности тромбоцитов. Была выявлена склонность к торможению активности естественных антикоагулянтов у больных с гипергомоцистеинемией.*

*Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что гипергомоцистеинемия свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных ИМ.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, гипергомоцистеинемия, общий холестерин, агрегационная способность тромбоцитов, ассоциации.

Согласно статистике ВОЗ, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 16 млн. человек [6]. Такая форма ишемической болезни сердца (ИБС) как острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает печально лидирующее положение среди всех летальных исходов, обусловленных кардиологической патологией. Несмотря на широкое использование реперфузионной терапии, реваскуляризации, совершенствование фармакотерапевтических подходов к лечению, уровень смертности в течение первого года после перенесенного ИМ остается высоким [3]. Этим объясняется пристальный интерес исследователей и клиницистов к проблемам снижения риска развития неблагоприятных исходов ИМ.

По современным представлениям, базирующимся на клинических и лабораторных исследованиях, одной из главных причин развития ИМ является тромбоз атеросклеротически измененных коронарных артерий. Изучение этиологических факторов, механизмов формирования и возможных методов фармакологической коррекции причин повышенной тромбогенности пораженных атеросклерозом сосудов составляет одно из решений проблемы сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Результаты многочисленных исследований последних лет позволили установить, что наличие гипергомоцистеинемии повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, независимо от традиционных факторов риска, и является прогностическим маркером летального исхода [7]. В основе гипергомо-

цистеинемии лежит превалирование процессов превращения метионина в гомоцистеин без адекватных компенсирующих реакций реметилирования и транссульфирования. Увеличение концентрации гомоцистеина в крови может иметь генетическую, алиментарную и медикаментозную причины возникновения [4].

На основании большого числа экспериментальных работ, проведенных в последние годы, сформировалось представление о неблагоприятном влиянии избытка гомоцистеина на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмене липидов и коагуляционном каскаде [4,7]. Гипергомоцистеинемия, как продемонстрировали исследования в условиях *in vitro*, создает условия для атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного тромбообразования.

Наиболее достоверные доказательства значимости роли гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний получены при проведении крупномасштабного исследования Physicians Health Study в 1992 году. Впервые было показано, что повышение уровня гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска ОИМ. У 5% лиц с наибольшими уровнями гомоцистеина относительный риск развития инфаркта был в 3,1 раза выше, чем у остальных обследуемых групп [7].

Однако до конца остается неясной роль повышенного уровня гомоцистеина в развитии рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных ИМ. Возможно, более детальное изучение механизмов тромбогенного действия гипергомоцистеинемии позволит получить дополнительное



Таблица 1

## Частота встречаемости сопутствующей патологии

| Заболевание                               | Пациенты 1 группы (n=41) | Пациенты 2 группы (n=16) |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Хронический пиелонефрит                   | 8(19,5%)                 | 1(6,2%)                  |
| Кисты почек                               | 2(4,8%)                  | 0                        |
| Мочекаменная болезнь                      | 1(2,4%)                  | 1(6,2%)                  |
| Язвенная болезнь желудка                  | 4(9,7%)                  | 1(6,2%)                  |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки | 2(4,8%)                  | 4(25%)                   |
| Хронический бронхит                       | 2(4,8%)                  | 3(18,7%)                 |
| Варикозная болезнь н/к                    | 0                        | 1(6,2%)                  |
| Хронический тромбофлебит н/к              | 0                        | 3(18,7%)                 |
| Бронхиальная астма                        | 3(7,3%)                  | 0                        |
| Остеохондроз позвоночника                 | 7(17,0%)                 | 3(18,7%)                 |

подтверждение значимости роли гомоцистеина в развитии неблагоприятного клинического течения ОИМ.

Кроме того, для осуществления адекватных профилактических мероприятий необходимы сведения об истинной ситуации в отношении гипергомоцистеинемии среди населения. В настоящее время в России, в частности в Москве, имеется очень мало публикаций о частоте гомоцистеинемии среди лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи гипергомоцистеинемии и нарушений внутрисосудистого свертывания, оценка роли этих нарушений при развитии постинфарктной стенокардии, рецидивов ИМ.

## Материал и методы

Обследовано 57 больных с диагнозом ОИМ, которым был проведен системный тромболизис. Все пациенты были мужского пола, в возрасте от 34 до 60 лет.

Диагноз ОИМ ставился на основании анамнеза, клинической картины, ЭКГ, лабораторных исследований. Критериями исключения в нашем исследовании являлись: противопоказания к проведению системного тромболизиса; прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень гомоцистеина в крови: цитостатики, противоэпилептические препараты, метформин, антагонисты H<sub>2</sub> – рецепторов, метилксантины, фибраты; злоупотребление алкоголем; почечная и печеночная недостаточность.

После получения информированного согласия все больные были рандомизированы на две группы в зависимости от уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Гипергомоцистеинемия диагностировалась в случае превышения уровня 15 мкмоль/л, взятие крови осуществлялось до момента начала проведения системного тромболизиса.

Пациенты первой группы, состоящей из 41 человека (средний возраст – 50,0±6,9 лет), имели нормальное значение концентрации гомоцистеина в крови – менее 15 мкмоль/л. Вторую группу состави-

ли 16 пациентов (средний возраст – 48,0±7,5 лет) с повышенным уровнем гомоцистеина. У 29 пациентов I группы и у 17 – II группы имела место сопутствующая патология (табл. 1).

Всем больным, включенным в исследование, проводился системный тромболизис актилизе (100 мг) и соответствующее антикоагулянтное лечение. Пациенты получали в последующем стандартную антитромбоцитарную (аспирин, клопидогрель) и антиангинальную терапию. На 1-е, 5-10-е сутки после проведения системного тромболизиса, а также через 6-8 месяцев осуществлялась оценка клинического состояния всех больных, которая включала в себя учет частоты приступов стенокардии и регистрацию неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

По мере наблюдения за пациентами проводился анализ таких факторов риска ИБС, как отягощенная наследственность, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа, гиперхолестеринемии, курения и избыточной массы тела.

Использовали следующие лабораторные методы исследования: определение общего холестерина, агрегационной способности тромбоцитов (модифицированный способ исследования индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием диагностикума «Агрескин-тест» фирмы «Технология-Стандарт»); антитромбина III (коагулометрический метод Абильтгаарда, НПО «Ренам») и системы протеина С. Данные исследования осуществлялись на 21-24 сутки после перенесенного ИМ. Под изучением системы протеина С нами подразумевалось определение ее общей активности в скрининговом коагуляционном тесте с диагностикумом «Парус-тест» фирмы «Технология-Стандарт». В случае выявления нарушений проводилось последующее определение активности протеина С хроматогенным субстратом (диагностикум «Berichrom Protein C» фирмы «Dade Behring»), резистентности V фактора к активированному протеину С (диагностикум «Фактор V-PC-тест», «Технология-Стандарт»), активность протеина S (реагенты «Protein S Clotting-Test» («Boehringer

Mannheim», «Diagnostica Stago»). Все анализы были выполнены на коагулометре START 4, фирмы «Stago» (Франция).

Уровень гомоцистеина в плазме измеряли с помощью набора фирмы «Axis-Shield AS» (Норвегия) для иммуноферментного анализа. Забор крови осуществлялся в день поступления в стационар, материал немедленно центрифугировался с целью предотвращения секреции гомоцистеина эритроцитами, плазма хранилась при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 1-6 месяцев до одновременного исследования 57 проб.

Для объективной оценки частоты и длительности эпизодов ИМ проводилось суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) на 5-7 суток с использованием холтеровских мониторов и компьютерной программы, разработанной фирмой «Shiller» (Швейцария).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы STATISTICA 6,0. Применялись стандартные методы вариационной статистики с определением достоверности различий по критерию достоверности  $t$ , где значение  $p < 0,05$  считалось достоверным.

### Результаты

Гипергомоцистеинемия выявлена у 16 (28%) больных ИМ, средний уровень гомоцистеина составил  $21,55 \pm 10,26$  мкмоль/л. При этом 87% пациентов имели легкую степень выраженности (15-30 мкмоль/л), 13% — среднюю степень гипергомоцистеинемии (30-100 мкмоль/л); тяжелой степени (более 100 мкмоль/л) не отмечалось.

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови лиц первой группы — с нормальным значением последнего — составил, в среднем,  $9,39 \pm 2,37$  мкмоль/л.

При анализе клинико-демографических данных двух исследуемых групп были получены сведения, свидетельствующие о большей частоте встречаемости у пациентов с гипергомоцистеинемией таких факторов риска ИБС как отягощенная наследственность, курение, артериальная гипертензия, избыточная масса тела. В первой группе отягощенный семейный анамнез наблюдался у 10 (24,3%) больных, во второй — у 6 (37,5%). Курили 29 (70,7%) больных первой группы и 12 (75,7%) — второй. Артериальной гипертензией страдали 29 (70,7%) пациентов с нормальным значением гомоцистеина в плазме крови и 12 (75,7%) пациентов с гипергомоцистеинемией. Среди больных второй группы ожирение отмечалось у 13 (81,2%) человек, при этом индекс массы тела (ИМТ) составлял, в среднем,  $29,45 \pm 5,93$  кг/м<sup>2</sup>. В первой группе у 29 (70,7%) пациентов было ожирение со средними значениями ИМТ, равными  $27,33 \pm 3,41$  кг/м<sup>2</sup>.

Однако сахарный диабет II типа значительно чаще наблюдался у пациентов с нормальными значениями гомоцистеина в крови — у 6 (14,6%) больных, чем у больных с гипергомоцистеинемией — у 2 (12,5%) больных.

Сравнение анамнестических данных течения ИБС показало, что до момента включения в исследование ИБС страдали 26 (36,5%) больных первой группы и 11 (68,75%) пациентов второй группы. При проведении научной работы оказалось важным выявить зависимость тяжести течения ИБС от уровня гомоцистеина в плазме. В качестве критерия тяжести ИБС было выбрано наличие и количество перенесенных ИМ. Оказалось, что в группе пациентов с гипергомоцистеинемией количество больных, ранее перенесших ИМ, было достоверно выше и составило 45,4%.

При проведении оценки динамики клинического состояния было выявлено, что у пациентов второй группы достоверно чаще регистрируются рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения ( $p < 0,003$ ). В группе пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови у 10 (62,5%) наблюдалась возвратная стенокардия, у 2 (12,5%) — рецидив инфаркта миокарда. Среди больных без гипергомоцистеинемии данные события встречались значительно реже: постинфарктная стенокардия была зарегистрирована у 8 (19,5%) пациентов, рецидивы инфаркта миокарда — у 3 (7,3%). Частота добавления нитратов к стандартной терапии в первой группе также была меньше, чем во второй. Зарегистрирован 1 летальный исход во второй группе вследствие развития острой сердечной недостаточности.

Принимая во внимание известные по литературным данным протромботические эффекты гипергомоцистеинемии, представлялось возможным провести сравнительную оценку некоторых показателей внутрисосудистого свертывания в двух исследуемых группах.

Нами была установлена связь гипергомоцистеинемии с нарушением агрегации тромбоцитов. Была выявлена положительная корреляционная зависимость агрегационной способности тромбоцитов от уровня гомоцистеина ( $r_s = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), отмечалось достоверное увеличение агрегации в ответ на повышение концентрации гомоцистеина в плазме. В табл. 2 представлены полученные результаты.

Активность антитромбина III у больных первой группы оказалась достоверно выше, чем у пациентов второй группы ( $p < 0,05$ ). Показатели общей активности протеина С практически у всех больных были в пределах нормальных колебаний вне зависимости от уровня гомоцистеина.

В первой исследуемой группе гиперхолестеринемия наблюдалась у 12 (29,2%) пациентов, значение общего холестерина находилось в пределах  $5,42 \pm 1,19$  ммоль/л. Обращал на себя внимание тот факт, что у

Таблица 2

## Данные коагулологических тестов исследуемых групп больных

| Показатели внутрисосудистого свертывания                                    | Пациенты 1 группы (n=41) | Пациенты 2 группы (n=16) |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Агрегационная способность тромбоцитов (проба с универсальным индуктором), % | 85,5±28,22*              | 124,81±14,13*            |
| Антитромбин III, %                                                          | 120,92±5,04*             | 100,43±5,92*             |
| Протеин С, %                                                                | 99,41±12,4               | 102±5,67                 |

**Примечание:** \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

больных с гомоцистеинемией достоверно чаще [у 10 (62,5%) пациентов] выявлялась гиперхолестеринемия, уровень общего холестерина составлял, в среднем,  $6,21 \pm 7,05$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Во второй группе была выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрациями общего холестерина и гомоцистеина ( $rs=0,75$ ;  $p < 0,05$ ).

В первой группе на 7-10 сутки ИМ ишемия миокарда, по данным СМЭКГ, была выявлена у 8 больных, причем у 6 из них эпизоды ишемии сопровождались ощущением дискомфорта за грудиной, у 2 больных наблюдались болевая и безболевая формы ишемии. Общая продолжительность безболевой и болевой ишемии составила  $25 \pm 2,88$  минут.

У 3 пациентов с повышенными значениями уровня гомоцистеина в плазме на 7-10 сутки ИМ, по данным СМЭКГ, было зафиксировано 9 эпизодов ишемии, имевшей только болевой характер. Суммарная продолжительность ишемии составила  $18 \pm 3,4$  минут. Различия в продолжительности эпизодов ишемии в двух группах оказались статистически недостоверными.

## Обсуждение

По данным зарубежных источников литературы, частота выявления гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет около 5%; этот показатель достигает 13-47% среди пациентов с ИБС [10]. Полученные результаты настоящей работы также свидетельствуют о распространенности этой патологии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Около трети больных ИМ имели повышенный уровень гомоцистеина в крови.

В ряде проспективных исследований последних 10 лет была показана связь между величиной уровня гомоцистеина в плазме крови и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Bouchey C.J. et al. (1995), наглядно продемонстрировали, что гомоцистеин — сильный, независимый фактор риска атеросклероза коронарных, периферических и мозговых сосудов. При каждом возрастании уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л риск ИБС возрастает в 1,6 раз у мужчин и в 1,8 раз у женщин. Гипергомоцистеинемия при сочетании с другими факторами риска — курением или артериальной гипертензией — усиливает действие последних [7].

Анализ наличия факторов риска ИБС у больных ИМ в нашем исследовании показал, что у пациентов с гипергомоцистеинемией чаще наблюдаются отягощенная наследственность, курение, артериальная гипертензия, избыточная масса тела. Однако не была отмечена связь уровня гомоцистеина с таким значимым фактором риска как сахарный диабет II типа, при котором вероятность развития ИБС возрастает в 3 — 7 раз [9].

Помимо этого, в нашей работе представлены данные, свидетельствующие о том, что тяжесть течения ИБС (наличие и количество перенесенных ИМ) связана с концентрацией гомоцистеина в крови: чем выше уровень гомоцистеина, тем тяжелее течение ИБС.

При проведении оценки динамики клинического состояния было выявлено, что у больных ИМ после системного тромболизиса с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме достоверно чаще регистрируются рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения, повышая вероятность неблагоприятного прогноза в 3,1 раз.

Таким образом гипергомоцистеинемия — маркер, свидетельствующий о возможной вероятности развития и прогрессирования ИБС. Учитывая отсутствие прямой связи между повышенным уровнем гомоцистеина и наличием факторов риска ИБС, можно сделать заключение, что гипергомоцистеинемия является самостоятельным фактором риска возникновения сосудисто-тромботических заболеваний.

На основе большого числа экспериментальных работ, проведенных в последние годы, сформировалось представление о повреждающем действии избытка гомоцистеина на эндотелий сосудов, выражающемся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [1]. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови сопровождается накоплением ЛПНП и ЛПОНП в мембранах клеток и межклеточном пространстве; уменьшением продукции гликозаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенки сосуда; активизацией процессов пролиферации гладкомышечных клеток [13]. Продукты аутоокисления гомоцистеина провоцируют развитие оксидативного стресса, что приводит к активации нуклеарного фактора  $\kappa\alpha\pi\mu$ - $\beta$ , повышению уровня про-воспалительных цитокинов, металлопротеиназ

и экспрессии стресс-зависимых генов [11]. Это, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию атеросклероза.

В ряде работ, в частности Li Н. и соавт. (2002), было показано, что гипергомоцистеинемия в эндотелиальных клетках повышает экспрессию мРНК, кодирующей ключевой фермент синтеза холестерина — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу (ГКМ-КоА-редуктаза). Доказательства непосредственного влияния гомоцистеина при условии его повышенной концентрации на синтез и обмен холестерина представлены и в ряде других работ [7,11,13].

Наглядные подтверждения взаимосвязи уровней общего холестерина и гомоцистеина были продемонстрированы и в нашем исследовании. В группе больных ИМ с гипергомоцистеинемией была выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрациями общего холестерина и гомоцистеином. Полученные данные противоречат результатам некоторых других научных работ [1]. Возможно, дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов продемонстрируют истинную роль гомоцистеина в нарушениях обмена холестерина. Но уже сейчас можно говорить, что гипергомоцистеинемия является важным звеном в патогенезе нарушений синтеза холестерина.

Помимо того, что повышенный уровень гомоцистеина в крови способствует атеросклеротической трансформации сосудистой стенки, Falcon С. и Mannucci Р. (1994) показали, что гипергомоцистеинемия способна повышать склонность к развитию тромбозов в артериальном и венозном руслах в 2,5 раза [11].

На сегодняшний день точный механизм связи между повышенным уровнем гомоцистеина и развитием атеротромботических изменений в коронарных артериях до конца не ясен.

В развитии атеротромбоза выделяют три ключевых взаимосвязанных момента: разрушение покрышки бляшки, воспалительные реакции и активацию тромбоцитов и каскада коагуляции. По современным представлениям, активация тромбоцитов начинается с адгезии к поврежденному деэндотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация с формированием, так называемых, первичных непрочных тромбоцитарных «пробок» [5].

Активация каскада коагуляции связана с экспозицией на поверхности атеромы тканевого фактора, содержащегося в макрофагах атеросклеротической бляшки. Вследствие активации каскада коагуляции образуется тромбин — ключевой фермент свертывания крови.

Тромбин является многофункциональным ферментом. Он способствует превращению фибриногена в фибрин, является мощным индуктором агрегации тромбоцитов. Тромбин активирует реакции,

усиливающие тромбообразование, а после его связывания с тромбомодулином на неповрежденном эндотелии активируется противосвертывающая система.

В связи с вышесказанным, воздействие на агенты, способные активизировать функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляется теоретически обоснованным для нивелирования проявлений атеротромбоза. Таким «агентом» является и гомоцистеин. Доказано, что гипергомоцистеинемия оказывает как непосредственное влияние на систему гемостаза и гладкомышечные клетки сосудов, так и опосредованное, повреждая эндотелиоциты. Повреждение эндотелия, индуцированное гомоцистеином, сопровождается активацией зависимого от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов, а также активацией пролиферации гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда [7,10].

Усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов может быть следствием как прямого проагрегантного эффекта гипергомоцистеинемии за счет увеличения продукции тромбоксана А<sub>2</sub>, так и результатом угнетения избытком гомоцистеина активности экто-АДФазы и снижения синтеза в эндотелии простациклина и эндотелий-продуцируемого релаксирующего фактора [10,13].

В связи с этим, в данной работе мы оценили агрегационную способность тромбоцитов у больных ИМ. Была выявлена положительная корреляционная зависимость агрегационной способности тромбоцитов от уровня гомоцистеина. Следует отметить значительный разброс данных у пациентов, что при статистической обработке дало отклонения от средних величин на 30-40%. В литературе опубликованы аналогичные наблюдения [2].

Недавние исследования Laszik (2002) позволили предположить, что пониженная активность естественных антикоагулянтов является дополнительным существенным фактором, усиливающим тромбогенность атеросклеротической бляшки. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было установлено, что гомоцистеин понижает активность антитромбина III и эндогенного гепарина, что увеличивает активность тромбина. Угнетение синтеза тромбомодулина вызывает ингибицию тромбомодулин-зависимой активации протеинов С и S [7,12]. В нашей работе мы оценивали такие показатели как антитромбин III и протеин С. Полученные данные отразили тенденцию к активации системы естественных антикоагулянтов у больных с нормальным уровнем гомоцистеина в плазме. В то же время при повышенном уровне гомоцистеина подобного эффекта не отмечалось, что может быть результатом токсического воздействия избытка гомоцистеина на эндотелий,

проявляющегося, в частности, снижением экспрессии гепаран-сульфата и, следовательно, уровня антитромбина III [12].

### Заключение

Согласно полученным нами данным, распространенность гипергомоцистеинемии среди российских больных достаточно высока. Около трети больных ИМ имели повышенный уровень гомоцистеина в крови.

Повышение уровня гомоцистеина в крови более 15 мкмоль/л представляет собой, по-видимому, один из факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводит к более тяжелым клиническим проявлениям ИБС. При этом риск развития рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения увеличен в 3,1 раз.

Наши данные подтверждают, что тромбогенный потенциал гомоцистеина связан с повреждением эндотелия и угнетением системы естественных антикоагулянтов, в частности — антитромбина III. Была определена положительная корреляционная зависимость агрегационной способности тромбоцитов от

уровня гомоцистеина, отмечалось достоверное увеличение агрегации в ответ на повышение концентрации гомоцистеина в плазме.

В исследовании продемонстрированы наглядные подтверждения взаимосвязи уровней общего холестерина и гомоцистеина: выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрациями общего холестерина и гомоцистеином.

Поскольку по результатам данной работы можно говорить о достаточно высокой распространенности неблагоприятного течения ИБС на фоне гипергомоцистеинемии, мы считаем целесообразным включение определения уровня гомоцистеина в комплексное гемостазиологическое обследование больных ИМ.

В целом, изучение нарушений метаболизма гомоцистеина открывает новую страницу в изучении патогенеза атеросклеротического и тромботического поражения коронарных сосудов. Достаточно высокая частота выявления гипергомоцистеинемии у больных ИБС и возможность коррекции данного нарушения свидетельствуют в пользу перспективности дальнейших исследований в этом направлении.

### Литература

1. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2002; №1: 65-71.
2. Барцева Г.А., Горбачева В.А., Макарава Т.Б. Что привнес агрегометр в диагностические возможности КДЛ // *Лаборатория*, 2000; 4: 12-13.
3. Задонченко В.С., Миронова М.А., Яковлева М.С. Прогностическая роль электрической нестабильности миокарда, тромбогенных свойств крови, гемодинамических и метаболических факторов в исходе инфаркта миокарда // *Российский кардиологический журнал*, 2005; №6: 11-15.
4. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии // *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2001; №3: 14-18.
5. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Атеротромбоз в кардиологии // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*, 1999; 85 (7): 997-1004.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2005; 4(1): 4-8.
7. М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. — М.: Рефарм, 2004. — 272 с.
8. Al-Obaidi M., Philippou H., Stubbs P.J. et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes // *Circulation*, 2000; 101: 372.
9. Braunwald E. Heart disease. — London: WB Saunders Company, 1997. — 1184-1289 pp.
10. D'Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease // *Blood*, 1997; 90(1): 1-11.
11. F.M. Hyperhomocysteinemia. A million ways to lose control // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2003; 23: 371.
12. M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // *Clin. Lab. Haem.*, 2000; 22: 133-143.
13. Refsum H., Ueland P., Nygard O. Homocysteine and cardiovascular disease // *Ann. Rev. Med.*, 1998; 49: 31-62. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // *Clin. Lab. Haem.*, 2000; 22: 133-143.

### Abstract

*The article is devoted to associations between hyperhomocysteinemia and intravascular hemostasis disturbances in myocardial infarction (MI) patients. The role of these disturbances in post-MI angina and recurrent MI development is analyzed.*

*Fifty-seven MI patients who underwent systemic thrombolysis were examined. Hyperhomocysteinemia was registered in 16 participants (28%); mean homocysteine level was  $21,55 \pm 10,26$  mkmol/l. Homocysteine concentration correlated significantly with total cholesterol level and platelet aggregation. In patients with hyperhomocysteinemia, natural anticoagulants activity was reduced.*

*The data obtained are consistent with the hypothesis that hyperhomocysteinemia is a marker of poor outcome in MI patients.*

**Keywords:** Myocardial infarction, hyperhomocysteinemia, total cholesterol, platelet aggregation, associations.

Поступила 14/12-2006

## ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ким Л.Б.<sup>1</sup>, Минина Н.Г.<sup>1</sup>, Цыба Л.П.<sup>2</sup>, Котова И.И.<sup>1</sup>, Лайвин А.Н.<sup>2</sup>, Калмыкова Е.Ю.<sup>1</sup>, Труфанова Н.В.<sup>2</sup>, Коржавина О.А.<sup>1</sup>

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН<sup>1</sup>; муниципальная больница скорой медицинской помощи № 2<sup>2</sup>, Новосибирск

### Резюме

*Течение ОИМ, ассоциированного с АГ, характеризуется обширными поражениями миокарда, частыми осложнениями в виде перикардита. Наиболее значимыми факторами риска в развитии сочетанной патологии, ОИМ на фоне АГ, являются гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и сахарный диабет. Сочетанию ОИМ с АГ сопутствуют цереброваскулярная болезнь и хронический холецистит. Острая и хроническая сердечная недостаточность развивались одинаково часто как при сочетании с АГ, так и без нее.*

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, факторы риска, сопутствующие заболевания.

Результаты эпидемиологических исследований показали, что на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России оказывают заметное влияние психосоциальный стресс и такие модифицируемые факторы риска, как артериальная гипертензия (АГ), курение, злоупотребление алкоголем [9].

Вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) и наиболее грозной ее формы — острого инфаркта миокарда (ОИМ) находится в прямой зависимости от уровня систолического и диастолического давления. Кроме того, АГ является важнейшим прогностическим фактором инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и общей сердечно-сосудистой смертности [6]. По данным томских исследователей, в 1997 г. у 74,5% больных ОИМ развился на фоне АГ и протекал с более частыми осложнениями [3].

Международное общество по АГ и Европейское общество кардиологов рекомендуют относить больного, страдающего одновременно АГ и ИБС, к группе очень высокого риска. Взаимосвязь между АГ и ИБС вполне объяснима. Во-первых, оба заболевания имеют одинаковые факторы риска и по отдельности достаточно изучены; во-вторых, механизмы возникновения и развития АГ и ИБС во многом схожи. Однако изучению факторов риска при сочетании АГ и ИБС, особенно ОИМ, развившегося на фоне АГ, посвящены единичные исследования [11]. Известно, что в формировании ИБС важную роль играют структурные, морфологические и функциональные процессы, приводящие к стенозированию коронарных сосудов и вызывающие нарушение гемодинамики. Изменения со стороны сердца в ответ на избыточную нагрузку вследствие высокого системного давления, прежде всего, заключаются в развитии гипертрофии

миокарда левого желудочка, изменении метаболизма биополимеров соединительной ткани, составляющих «внеклеточный матрикс». Отрицательное влияние гипертрофии миокарда на выживаемость больных ИБС связывают с уменьшением коронарного резерва, развитием диастолической дисфункции левого желудочка, возникновением аритмий и нарушением функции эндотелия [15].

Известно, что АГ, увеличивая риск кардиальных и церебральных заболеваний, в свою очередь, вызывает ряд адаптивных структурных изменений в сосудистой стенке, которые могут способствовать развитию атеросклероза. Состояние миокардиального резерва и клинические проявления сердечной недостаточности у больных после ОИМ зависят от характера ремоделирования левого желудочка [4]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о частом сочетании ИБС с АГ, в результате которого течение заболевания приобретает иные клинические проявления и осложнения, требующие дифференцированного подхода в разработке профилактических и лечебных программ, для реализации которых необходимо выявление значимых факторов риска ОИМ, ассоциированного с АГ.

Целью исследования было изучение частоты встречаемости сопутствующих заболеваний, осложнений ОИМ и значимость факторов риска у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с артериальной гипертензией.

### Материал и методы

Обследованные больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 51 больной ОИМ, у которых не наблюдалось АГ в анамнезе заболевания и на момент развития ОИМ (группа сравнения — ОИМ); 2-я группа была представлена пациентами (87

Таблица 1

## Клинические особенности течения ОИМ в сочетании с АГ

| Критерии               | ОИМ                                                | ОИМ + АГ                                                                                                                                           |
|------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Характер болей         | Сжимающие, «кинжальные», острые                    | Давящие, сопровождающиеся чувством тяжести                                                                                                         |
| Время появления болей  | При физическом и психоэмоциональном перенапряжении | В ночное время, в состоянии покоя днем                                                                                                             |
| Величина АД, мм рт.ст. | 140/100(90)                                        | 180-200/100(110)                                                                                                                                   |
| ЭКГ                    |                                                    | Признаки гипертрофии ЛЖ                                                                                                                            |
| ЭхоКГ                  | Зоны гипоакинеза, склероз аорты, клапанов          | Зоны гипо-акинеза, склероз аорты, клапанов, признаки гипертрофии ЛЖ, межжелудочковой перегородки (сигмовидной формы), диастолическая дисфункция ЛЖ |

человек), которые до развития ОИМ имели артериальную гипертонию (группа — ОИМ+АГ). Средний возраст пациентов 1-й группы был равен  $57,32 \pm 1,78$  лет, 2-й —  $60,52 \pm 1,20$  года, т. е. статистически значимого различия по возрастному признаку в сравниваемых группах не отмечалось. По половому признаку различия также не существенны: в 1-й группе было 5 женщин (9,8%), во 2-й — 10 (11,4%). Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц MS Excel 2000.

## Результаты

Из табл. 1 следует, что больные ОИМ с АГ по характеру и времени появления болей отличаются от группы сравнения. Если у больных ОИМ без АГ боли могут появиться при нагрузке, то у больных с сочетанной патологией они возникают в покое, во время сна, на фоне полного благополучия. Появление болей в области сердца часто сопровождается головными болями в предутренние часы, по всей вероятности, связанные с нарушенной регуляцией уровня АД. Известно, что у больных АГ, относящихся к категории «non-dippers», чаще поражаются органы-мишени

и выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений [16].

На ЭКГ у больных ОИМ с АГ выявляются разной степени выраженности признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, межжелудочковая перегородка приобретает сигмовидную форму.

Установлено, что при поступлении больных с острым коронарным синдромом в сочетании с АГ чаще диагностируются мелкоочаговый инфаркт миокарда (22,8% против 17,6% в группе сравнения) и нестабильная стенокардия (8,1% против 1,9% в группе сравнения), реже — трансмуральный (16,1% против 25,5% в группе сравнения) и одинаково часто — крупноочаговый ОИМ (52,8% против 50,9% в группе сравнения), (рис. 1).

Эти данные согласуются с результатами оценки размеров постинфарктного рубца, полученными на аналогичной группе больных, перенесших инфаркт миокарда не менее 1 года и не более 3-х лет назад [7]. У большинства больных с АГ (84,8%) имелось обширное поражение миокарда (не более 4-х сегментов), в то время как в группе больных без АГ обширные и обширные постинфарктные рубцы встречались с одинаковой частотой (соответственно, 56,8 и 43,2%). Авторы сформулировали две особенности, характерные для больных АГ. Во-первых, размер постинфарктного рубца у больных АГ в среднем был меньше, чем у лиц без АГ. Во-вторых, независимо от размеров постинфарктного рубца, у больных АГ отмечался преимущественно концентрический тип ремоделирования ЛЖ, в то время как у лиц с нормальным АД — эксцентрический.

Вклад различных факторов риска, частота сопутствующих заболеваний и осложнений у больных ОИМ, ассоциированного с АГ, представлены на рис. 2. Наиболее значимыми факторами риска у больных ОИМ в сочетании с АГ оказались гиперхолестеринемия (54,3% и 37,2% в группе сравнения), избыточная масса тела (28,9% против 5,9% в группе сравнения) и сахарный диабет (9,3% против 3,9% в группе сравнения). Методом логистической регрессии подтверждено достоверно значимое различие по избыточной массе тела ( $OR=0,158$ ,  $p<0,01$ ) в анализируемых группах.

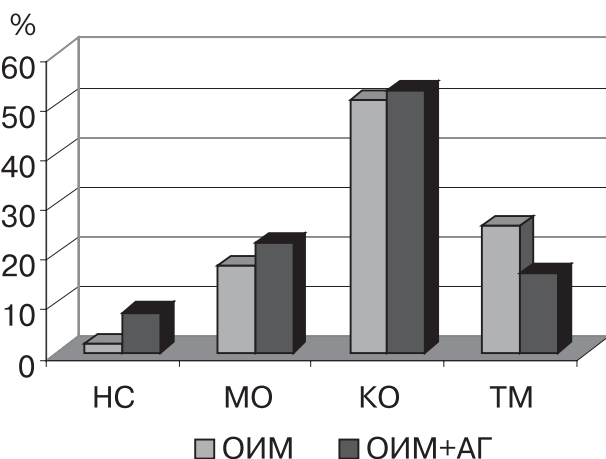
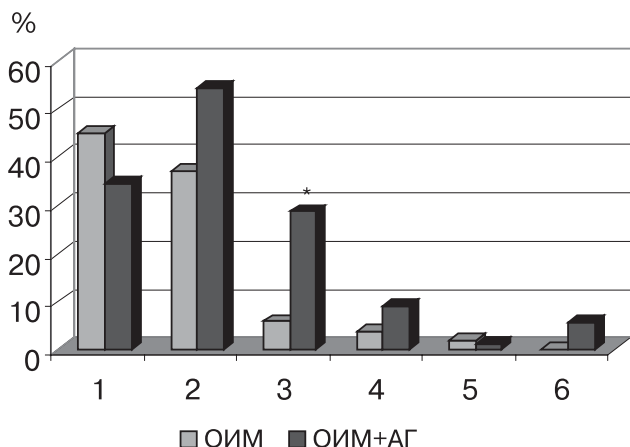


Рис. 1. Клинические формы острого коронарного синдрома.

НС- нестабильная стенокардия;  
МО- мелкоочаговый инфаркт миокарда;  
КО- крупноочаговый инфаркт миокарда;  
ТМ- трансмуральный инфаркт миокарда.



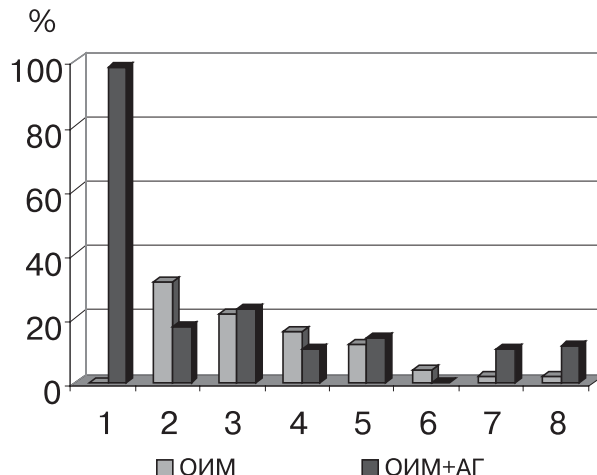
**Рис. 2.** Факторы риска острого инфаркта миокарда с артериальной гипертонией.

**Примечание:** 1-курение, 2- гиперхолестеринемия, 3- ожирение, 4- сахарный диабет, 5- фактор наследственности, 6- алкоголь.

А.Т.Тепляков и соавт. [11] среди 30 мужчин, перенесших 3 года назад крупноочаговый ОИМ с АГ, диагностировали более высокий процент факторов риска: курение — в 60% случаев, гиперхолестеринемия — в 70%, ожирение — у 27% больных, нарушенную толерантность к глюкозе — у 23%, сахарный диабет 2 типа — у 10%, отягощенную наследственность по АГ — у 63,4% и по ОИМ — у 42,6%. Различие частоты встречаемости факторов риска, на первый взгляд, можно объяснить возрастной особенностью пациентов. Группу больных с высоким процентом факторов риска представляли (статистически значимо) молодые лица ( $51,0 \pm 0,5$  лет на момент обследования; на момент развития ОИМ им было 48 лет) по сравнению с группой больных, включенных в наше исследование. По всей вероятности, более старшие по возрасту пациенты с АГ чаще прислушиваются к рекомендациям врачей и следуют их советам, нежели молодые. Тем более, что в последние годы консультирование больных, направленное на отказ от курения, снизилось более чем на 3,6 % [13]. В России доказано, что с помощью регулярной гипотензивной терапии удастся снизить смертность от инфаркта миокарда на 15-20% и от мозгового инсульта — на 40-50% [8].

Интересные данные получены в другом исследовании, в котором частота факторов риска оказалась близкой к группе ОИМ с АГ, хотя авторы не ставили своей целью анализировать сочетанную патологию [3]. Показано, что из 605 больных, перенесших ОИМ, 74,5% имели АГ, 14,4% — сахарный диабет и 38,8% отмечали такую вредную привычку, как курение.

Для больных ОИМ, ассоциированного с АГ, отмечается характерный ряд сопутствующих заболеваний (рис. 3): хронический холецистит (11,5% против 1,9 в группе сравнения), цереброваскулярная болезнь



**Рис. 3.** Сопутствующие заболевания при остром инфаркте миокарда с артериальной гипертонией.

**Примечание:** 1- артериальная гипертония, 2- пролапс митрального клапана, 3- добавочная хорда, 4- хронический бронхит, 5- язвенная болезнь желудка, 6- пневмония, 7- цереброваскулярная болезнь, 8- хронический холецистит.

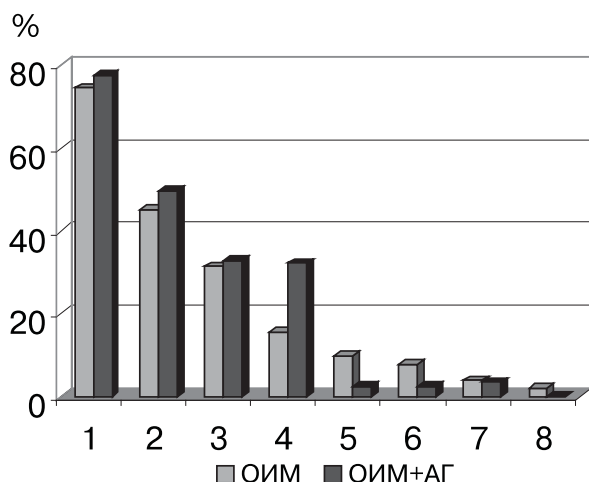
(10,3% против 1,9% в группе сравнения), но реже — пролапс митрального клапана (17,2 % против 31,3% в группе сравнения) и хроническая обструктивная болезнь легких (10,3% против 15,6% в группе сравнения). С одинаковой частотой обнаруживали сахарный диабет (11,5% против 11,7% в группе сравнения), добавочную хорду (22,3% против 21,5% в группе сравнения) и язвенную болезнь желудка (13,7% и 11,7% в группе сравнения).

Сопутствующие заболевания и значимые факторы риска оказали влияние на течение ОИМ и развившиеся осложнения (рис. 4). У больных ОИМ в сочетании с АГ чаще развивался перикардит (24,1% против 15,6% в группе сравнения), но реже формировалась аневризма сердца (2,3% против 9,8% в группе сравнения) и кардиогенный шок (2,5% против 7,8% в группе сравнения). Следует отметить, что наличие АГ не влияло на частоту таких осложнений как острая сердечная недостаточность (49,4% против 45% в группе сравнения), нарушения ритма сердца (32,2% против 31,4% в группе сравнения) и хроническая сердечная недостаточность (77,0% против 74,5% в группе сравнения). Имеются данные о достаточно высокой частоте развития ранней постинфарктной стенокардии (15,5%) [3].

### Обсуждение

По всей видимости, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о разных механизмах развития ОИМ на фоне АГ и без нее. В литературе обсуждаются несколько патогенетических типов ИБС [2]. Автор выделяет три основных типа. Первый тип отражает типичный коронарный





**Рис. 4.** Осложнения при остром инфаркте миокарда с артериальной гипертензией.

**Примечание:** 1- хроническая сердечная недостаточность, 2- острая сердечная недостаточность, 3- нарушения ритма, 4- перикардит, 5- аневризма сердца, 6- кардиогенный шок, 7- постинфарктный кардиосклероз, 8- тромбоэмболия легочной артерии.

атеросклероз (атеромы в магистральных артериях) или ангиоспазмы. Второй тип связан с поражением мелких ветвей коронарных артерий и/или микроциркуляторного ложа, т. е. микроциркуляторные нарушения: холестериноз, изменение реологии крови. Третий тип обозначен как смешанный, когда присутствуют типичный коронарный атеросклероз с микроциркуляторными нарушениями. Можно предположить, что на фоне АГ ОИМ развивается по второму типу с поражением мелких ветвей коронарных артерий или их микроциркуляторного ложа, для которого характерны нарушения обменных сосудов, гиперхолестеринемия. Клинико-морфологическими проявлениями этого типа ИБС являются диффузные микроциркуляторные, дистрофические и мелкоочаговые миокардиосклеротические изменения. В пользу данного положения являются увеличение частоты мелкоочагового ИМ, но уменьшение частоты трансмурального ИМ среди больных с АГ (рис. 1), данные по размерам постинфарктного рубца [7], а также высокая значимость таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, сахарный диабет (рис. 2). Учитывая тип патогенеза ОИМ и наличие диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 1) необходимы дифференцированные, как следует из работы Е.М.Евсикова с соавт. [1], лечебные мероприятия, в частности, назначение ингибиторов АПФ.

Развитие ОИМ без АГ (группа сравнения) протекает по первому типу патогенеза ИБС, для которого характерны типичная стенокардия, появление болей при физической или эмоциональной нагрузке,

крупноочаговый и трансмуральный ИМ, аневризма сердца. Морфологической основой первого типа ИБС являются развитие атером в магистральных коронарных артериях, очаговая денудация эндотелия с локальным тромбозом и ангиоспазмами [2]. Варианты типов патогенеза ИБС и заинтересованность различных отделов сосудистой системы сердца могут влиять на выраженность маркеров некроза миокарда и процесс постинфарктного репаративного фиброза, поскольку имеются данные о нарушении метаболизма соединительной ткани при АГ [10; 12; 14]. Показано также, что наличие АГ влияет на характер и скорость репаративного фиброза, замедляет восстановление метаболизма гликозаминогликанов, формирование рубцовой ткани и предопределяет более частое развитие патологического варианта постинфарктного ремоделирования сердца [5], преимущественное развитие концентрического типа ремоделирования ЛЖ (71,4% против 43,8% у больных ОИМ без АГ) [7]. Безусловно, что при формировании рубцовой ткани участвуют не только гликозаминогликаны, но и другие, не менее важные участники процесса постинфарктного репаративного фиброза (коллаген, фибронектин, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы), изучение которых целесообразно проводить в остром периоде ОИМ, ассоциированного с АГ.

Таким образом, можно полагать, что различие клинических проявлений ОИМ в сочетании с АГ связано с патогенетическими вариантами ИБС, ОИМ в частности. Материалы свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода в реализации программы профилактики по снижению факторов риска ОИМ [9], ассоциированного с АГ.

### Выводы

1. Течение острого инфаркта миокарда, ассоциированного с артериальной гипертензией, характеризуется обширными поражениями миокарда, появлением давящих болей в дневное время в покое или ночное время, электро-эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка.

2. Острый инфаркт миокарда с артериальной гипертензией более часто осложняется развитием перикардита, но реже — кардиогенного шока и аневризмы сердца.

3. Наиболее значимыми факторами риска в развитии сочетанной патологии, острого инфаркта миокарда на фоне артериальной гипертензии, являются гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и сахарный диабет.

4. Острая и хроническая сердечная недостаточность развивались одинаково часто как при сочетании с артериальной гипертензией, так и без нее.

### Литература

1. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А. и др. Особенности воздействия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией при продолжительной гипотезивной терапии //Росс. кардиолог. журнал.- 2002.- №2 (34) — С. 46-49.
2. Захаров В.Н. Патофизиологическая эволюция коронарной (ишемической) болезни сердца: ишемия, дистрофия, некрозы, склероз //Клин. медицина.- 2004.- №5.- С. 25-27.
3. Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. и др. Отдаленные исходы острого инфаркта миокарда в Томске //Клин. медицина.- 2004.- №5.- С. 66-68.
4. Иванов А.П., Эльгардт И.А., Леонтьев В.А. Клинико-инструментальная оценка миокардиального резерва у больных, перенесших инфаркт миокарда //Клин. медицина.- 2004.- №12.- С. 24-27.
5. Ким Л.Б., Минина Н.Г., Цыба Л.П. и др. Содержание гликозаминогликанов и белков внеклеточного матрикса у больных инфарктом миокарда, ассоциированного с артериальной гипертензией //Российская кардиология: от центра к регионам. Материалы конгресса. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».- 2004.- Т 3, № 4.- С. 219.
6. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Значение факторов риска в распространенности ИБС у мужчин, проживающих в различных климатогеографических зонах России, стран СНГ, Прибалтийских государств //Кардиология.- 1993.- № 8.- С. 48-52.
7. Мазур В.В., Мазур Е.С., Пун Ч.Б. Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией //Кардиология.- 2004.- № 7.- С.53-56.
8. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике //Кардиология.- 1999.- № 2.- С. 4-10.
9. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы //Терапевт. архив.- 2004.- № 6.- С. 22-24.
10. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Структурно-функциональная перестройка крупных артерий при гипертонической болезни: роль нарушений метаболизма соединительной ткани //Клин. медицина.- 2004.- № 8.- С. 30-33.
11. Тепляков А.Т., Степачева Т.А., Иванникова О.А. и др. Антигипертензивная и антиишемическая эффективность, безопасность блокатора АТ1-рецептора ирбесартана при артериальной гипертензии у перенесших инфаркт больных //Клин. медицина.- 2004.- №12.- С. 43-48.
12. Bing O.H.L., Ngo H.Q., Humphries D.E. e.a. Localisation of a1(I) collagen mRNA in myocardium from the spontaneously hypertensive rat during the transition from compensated hypertrophy to failure//J.Mol.Cell.Card.- 1997.- 29.- P. 2335-2344.
13. Burwen D.R., Galusha D.H., Lewis J.M. e.a. National and state trends in quality of care for acute myocardial infarction between 1994-1995 and 1998-1999: the medicare health care quality improvement program//Arch.Intern.Med.- 2003.- 163(12).- P. 1430-1439.
14. Diez J., Laviades C., Mayor G. e.a. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: Relation to cardiac alterations//Circulation.- 1995.- 91.- P. 1450-1456.
15. Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study //Drugs.-1988.- 35 (suppl. 5).- p.1-5.
16. Mancia G., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage // Hypertension.-2000.- 36(5).- P. 894-900.

### Abstract

Clinical course of acute myocardial infarction (AMI), associated with arterial hypertension (AH), is characterized by restricted infarction size and frequent pericarditis complications. The most important risk factors for AMI and AH combination are hypercholesterolemia, overweight status, and diabetes mellitus, as well as cerebrovascular pathology and chronic cholecystitis. Acute and chronic heart failure rates were similar in AMI with or without AH.

**Keywords:** Acute myocardial infarction, arterial hypertension, risk factors, co-morbidities.

*Поступила 10/11-06*

## СВЯЗЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КАЛЬЦИЙ-РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Искендеров Б.Г.<sup>1</sup>, Люсов В.А.<sup>2</sup>, Бурмистрова Л.Ф.<sup>1</sup>, Лохина Т.В.<sup>1</sup>, Абрамова Г.Н.<sup>1</sup>, Тимофеева Н.А.<sup>1</sup>

Пензенский институт усовершенствования врачей<sup>1</sup>, Пенза;  
Российский государственный медицинский университет<sup>2</sup>, Москва

### Резюме

У 95 больных артериальной гипертензией изучены особенности структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и плечевой артерии с учетом уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови. Показано, что по мере повышения содержания ПТГ увеличивается частота и выраженность ремоделирования левого желудочка и плечевой артерии, а также значительно снижается диастолическая функция и эндотелийзависимая вазодилатация. В 21,6% случаев у больных артериальной гипертензией выявлена бессимптомная гиперсекреция ПТГ. У этих больных преимущественно выявляются патологические типы суточного профиля АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, паратиреоидный гормон, ремоделирование сердца и сосудов.

Одним из основных патогенетических механизмов развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) является нарушение ионотранспортной функции мембран гладкомышечных клеток резистивных сосудов [1,4]. Согласно «мембранной» теории эссенциальной АГ, предложенной Ю.В.Постновым и соавт., в результате генетически обусловленной мембранопатии усиливается поток ионов кальция внутрь клетки, что вызывает их перегрузку кальцием («кальциевый парадокс») и, тем самым, повышение контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и артериального давления (АД) [4]. Этот механизм возникновения АГ получил дополнительное подтверждение благодаря созданию нового класса гипотензивных препаратов — антагонистов кальция, блокирующих медленные потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа [2, 9].

Важность элемента кальция для реализации большинства биологических процессов в организме предопределила надежную многоуровневую систему регуляции кальциевого обмена [8]. Центральное место в этом принадлежит паращитовидным железам, которые влияют на различные механизмы, обеспечивающие гомеостаз кальция с помощью секреции паратиреоидного гормона — ПТГ [6, 8, 15]. Известно, что в физиологических условиях изменения концентрации кальция в сыворотке крови регулирует уровень секреции ПТГ, т.е. имеется обратная (реципрокная) взаимосвязь между гормональной активностью паращитовидных желез и содержанием кальция в крови [10, 14, 16].

Данные о роли кальций-регулирующей функции паращитовидных желез, в частности, гиперпаратиреоза в генезе АГ неоднозначны [4,14]. М.С.Кушаковский, профилируя больных гипертонической бо-

лезную на различные клинико-патогенетические формы, выделяет «кальций-зависимый» вариант как следствие вторичного гиперпаратиреоза в ответ на экзогенный дефицит кальция [2]. В то же время, структурно-функциональное ремоделирование сердца и сосудов в зависимости от функционального состояния паращитовидных желез изучено недостаточно. В литературе также отсутствует информация о связи суточного профиля АД и функциональной активности паращитовидных желез.

Целью настоящей работы явилось изучение структурно-функционального состояния левого желудочка и плечевой артерии, а также суточного профиля АД в зависимости от кальций-регулирующей функции паращитовидных желез у больных артериальной гипертензией.

### Материал и методы

В открытое клиническое исследование были включены 95 больных (53 мужчин и 42 женщин) в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст —  $51,8 \pm 2,5$  лет). Из них у 23 больных (24,2%) диагностировалась I степень АГ, у 53 (55,8%) — II степень и у 19 больных (20,0%) — III степень [5]. У всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда и мозговой инсульт; хроническая почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса; остеопатии и онкологические заболевания, сопровождающиеся нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Допплер-эхокардиографию проводили на аппарате ALOKA 1700 SSD (Япония) в В- и М-режимах, используя датчики 3,5 и 7,0 МГц. Массу миокарда лево-

Таблица 1

**Сравнение показателей кальциевого обмена в зависимости  
от содержания паратиреоидного гормона в крови ( $M \pm m$ )**

| Показатели                      | 1-я группа      | 2-я группа        | 3-я группа          |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|
| Содержание ПТГ в крови, пг/мл   | 17,1 $\pm$ 0,8  | 39,7 $\pm$ 1,3*   | 58,4 $\pm$ 2,2***+  |
| Общий кальций в крови, ммоль/л  | 2,17 $\pm$ 0,09 | 2,45 $\pm$ 0,11*  | 2,69 $\pm$ 0,10**   |
| Кальцийурия, мг/мл              | 183,4 $\pm$ 5,7 | 212,1 $\pm$ 7,2*  | 240,4 $\pm$ 7,5***+ |
| Суточный кальцийурез, ммоль/сут | 2,62 $\pm$ 0,11 | 3,26 $\pm$ 0,13** | 3,67 $\pm$ 0,15***+ |

**Примечание:** достоверность различий (р) показателей по сравнению с 1-й группой обозначена звездочкой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  и \*\*\* –  $p < 0,001$ ; различие между 2-й и 3-й группами указано крестиком (+) –  $p < 0,05$ .

го желудочка (ЛЖ) рассчитывали по формуле R.Devereux [12] и признаками гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 110 г/м<sup>2</sup> для женщин и более 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин [5]. Структурно-геометрические типы ЛЖ определяли по общепринятым величинам ИММЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС).

Эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭЗВД, ЭНЗВД) плечевой артерии (ПА) исследовали с применением пробы реактивной гиперемии и нитроглицериновой пробы по методу, предложенному D.S. Celermajer et al. [11]. Также определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ), диаметр просвета ПА, соотношение толщины стенки к диаметру просвета ПА и линейную скорость кровотока.

Диастолическую функцию ЛЖ изучали по трансмитральному кровотоку и вычисляли: максимальную скорость быстрого и медленного кровенаполнения ( $V_e$ ,  $V_a$ ), их соотношение ( $V_e/V_a$ ), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления потока в фазу быстрого кровенаполнения (DT). Также определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракцию выброса (ФВ), сердечный индекс (СИ), размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ).

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью прибора АВРМ-02 («Meditech», Венгрия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин в дневное время и 60 мин – ночью. Определяли общеизвестные показатели и типы суточного профиля АД.

Содержание ПТГ в крови определяли иммуноферментным методом, используя набор DSL-10-8000 ACTIVE I-PTH (США) [15]. Колориметрическим методом исследовали концентрацию общего кальция в плазме, используя тест-набор «Calcium FL-E» (Vital Diagnostics SPh, С.-Петербург) [6], а также определяли кальцийурию на 100 мл мочи и суточный кальцийурез.

При использовании данного набора реактивов у здоровых лиц абсолютные значения ПТГ составляли от 12 до 60 пг/мл, среднеарифметическая величина и стандартное отклонение – 32 $\pm$ 12 пг/мл [15]. Некоторые авторы предлагают уровень ПТГ в крови от сере-

дины нормы до ее верхней границы считать как состояние гиперфункции паращитовидных желез, протекающее, как правило, бессимптомно [13, 17]. Исходя из этого, для сравнительной оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы в зависимости от содержания ПТГ, больных разделили на 3 группы. В 1-й группе (32 больных) содержание ПТГ составило от 0 до 25 пг/мл, во 2-й группе (42 больных) – от 26 до 50 пг/мл и в 3-й группе (21 больной) – выше 51 пг/мл (табл. 1). У наших больных абсолютные значения ПТГ в крови колебались от нуля до 78 пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 и Excel для Windows. Достоверность различий между двумя выборками при нормальном распределении определяли с помощью критерия t Стьюдента, при асимметричном распределении – критерия U Манна-Уитни. Для анализа связи переменных использовали однофакторный корреляционный метод – ранговую корреляцию Спирмена. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По данным СМАД, выявлены следующие типы суточного профиля АД: у 51 (53,7%) больного – диппер, у 30 (31,6%) – нон-диппер и у 14 (14,7%) – найт-пикер. У больных с патологическими типами суточного профиля АД содержание ПТГ и кальция в крови, а также уровень суточного кальцийуреза оказались достоверно выше, чем у больных-дипперов (табл. 2). Кроме того, у больных с типом нон-диппер содержание ПТГ было достоверно больше, чем у больных с типом найт-пикер (в среднем на 22,5%;  $p < 0,01$ ).

Выявлено, что, несмотря на одинаковые средние показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД) в сравниваемых группах, наибольшие величины ТЗСЛЖ и ТМЖП имеют больные 3-й группы (табл. 3). Показатели ТЗСЛЖ и ТМЖП, по сравнению с 1-й группой, во 2-й группе были выше в среднем на 14,2 и 9,3% соответственно ( $p < 0,05$ ) и в 3-й группе – на 26,1 и 20,0% соответственно ( $p < 0,01$ ). Несмотря на отсутствие достоверных различий пока-

Таблица 2

**Сравнение паратиреоидного гормона и общего кальция в крови, суточного кальцийуреза при различных типах суточного профиля АД ( $M \pm m$ )**

| Показатели                      | Диппер<br>n = 51 | Найт-пикер<br>n = 30 | Нон-диппер<br>n = 14 |
|---------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| ПТГ, пг/мл                      | 32,3±1,4         | 40,5±1,7**           | 49,6±2,1***++        |
| Кальций в крови, ммоль/л        | 2,20±0,12        | 2,43±0,14*           | 2,69±0,13**          |
| Кальцийурия, мг/мл              | 182,5±5,6        | 221,1±6,5**          | 247,2±6,8***+        |
| Суточный кальцийурез, ммоль/сут | 3,06±0,10        | 3,67±0,12**          | 4,12±0,13***+        |

**Примечание:** достоверность различий (p) показателей по сравнению с 1-й группой обозначена звездочкой: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 и \*\*\* – p<0,001; различие между 2-й и 3-й группами указано крестиком (+) – p<0,05.

зателей КДО и КСО, величина ИММЛЖ у больных 2-й и 3-й групп была достоверно выше, чем в 1-й группе: в среднем, на 13,5% (p<0,05) и 21,2% (p<0,01) соответственно. Различие показателей систолической функции (СИ, ФВ) в сравниваемых группах недостоверно, что, возможно, объясняется однородным составом больных и отсутствием декомпенсации сердечной недостаточности у включенных в исследование больных.

Изучение диастолической функции ЛЖ в зависимости от содержания ПТГ в крови показало, что показатели трансмитрального кровотока у больных 2-й и 3-й групп достоверно отличаются от таковых в 1-й группе. При этом отмечено более выраженное нарушение диастолической функции во 2-й и 3-й группах.

Так, по мере повышения содержания ПТГ в крови достоверно уменьшаются показатели  $V_e$  и соотношение  $V_e/V_a$  и, наоборот, увеличиваются показатели  $V_a$ , IVRT и DT. Достоверное различие между 2-й и 3-й группами имели показатели  $V_e$ ,  $V_e/V_a$  и IVRT: в среднем – на 10,8; 11,4 и 13,2% соответственно (p<0,05). Диаметр левого предсердия в 3-й группе

превышал таковой в 1-й группе, в среднем на 14,6% (p<0,01).

Необходимо отметить, что в сравниваемых группах структура диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) различается. Так, у больных 1-й группы в 72,0% случаев диагностировали I тип ДДЛЖ, обусловленной нарушением релаксации миокарда, а в остальных случаях функция диастолы была в норме. Во 2-й группе ДДЛЖ была выявлена у 90,9% больных, в том числе I тип – у 72,7% и II тип (псевдонормальный) – у 18,2%. Наконец, в 3-й группе у всех больных диагностировали ДДЛЖ: из них у половины (50,0%) больных был I тип и у другой половины (50,0%) – II тип.

Также показано преобладание ГЛЖ в 3-й группе (в 80,6% случаев) (табл. 4). При этом частота концентрической ГЛЖ во 2-й и 3-й группах была в 2-5 раз выше, чем эксцентрической; больных же с нормальной геометрией ЛЖ в 1-й группе оказалось в 3 раза больше, чем в 3-й группе.

Известно, что при системной АГ происходит ремоделирование сосудов и развитие эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки, что способствует

Таблица 3

**Сравнение доплер-эхокардиографических показателей в зависимости от уровня паратиреоидного гормона в крови ( $M \pm m$ )**

| Показатели               | 1-я группа  | 2-я группа    | 3-я группа       |
|--------------------------|-------------|---------------|------------------|
| САД, мм рт.ст            | 173,0 ± 6,4 | 171,9 ± 6,8   | 170,6 ± 6,3      |
| ДАД, мм рт.ст            | 105,2 ± 4,1 | 106,5 ± 3,9   | 107,2 ± 4,2      |
| КДО ЛЖ, мл               | 148,6 ± 5,3 | 146,7 ± 5,5   | 152,4 ± 4,9      |
| КСО ЛЖ, мл               | 69,4 ± 3,0  | 68,2 ± 3,4    | 65,0 ± 3,1       |
| ФВ, %                    | 60,4 ± 2,5  | 62,5 ± 2,7    | 63,2 ± 2,6       |
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup> | 3,05±0,13   | 2,95±0,11     | 3,07±0,12        |
| ТЗСЛЖ, мм                | 9,21 ± 0,03 | 10,52 ± 0,04* | 11,61 ± 0,04***+ |
| ТМЖП, мм                 | 9,93 ± 0,04 | 10,85 ± 0,03* | 11,92 ± 0,04**   |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>  | 134,7 ± 4,6 | 152,9 ± 5,5*  | 163,2 ± 5,8**    |
| ОТС, усл.ед.             | 0,43 ± 0,03 | 0,46 ± 0,04   | 0,50 ± 0,03**    |
| ЛП, мм                   | 35,6 ± 1,5  | 38,5 ± 1,6    | 40,8 ± 1,4*      |
| $V_e$ , мм/с             | 92,3 ± 3,1  | 83,5 ± 2,7    | 74,5 ± 2,8***+   |
| $V_a$ , мм/с             | 94,6 ± 2,5  | 108,4 ± 3,3*  | 113,1 ± 3,6**    |
| $V_e/V_a$                | 0,95 ± 0,04 | 0,79 ± 0,04** | 0,70 ± 0,03***+  |
| IVRT, мс                 | 88,7 ± 2,3  | 101,9 ± 3,6** | 115,3 ± 3,4***+  |
| DT, мс                   | 193,1 ± 6,2 | 212,4 ± 6,8*  | 218,0 ± 6,6*     |

**Примечание:** достоверность различий (p) показателей по сравнению с 1-й группой обозначена звездочкой: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 и \*\*\* – p<0,001; различие между 2-й и 3-й группами указано крестиком (+) – p<0,05.

Таблица 4

**Сравнение типов ремоделирования левого желудочка с учетом уровня паратиреоидного гормона в крови при артериальной гипертензии (п/ %)**

| Структурно-геометрические типы левого желудочка | 1-я группа<br>(n = 32) | 2-я группа<br>(n = 42) | 3-я группа<br>(n = 21) |
|-------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Нормальная геометрия ЛЖ                         | 12 / 37,5              | 14 / 33,3              | 1 / 4,8                |
| Концентрическое ремоделирование                 | 6 / 18,8               | 5 / 11,9               | 3 / 14,3               |
| Концентрическая ГЛЖ                             | 14 / 43,7              | 19 / 45,2              | 12 / 57,1              |
| Эксцентрическая ГЛЖ                             | -                      | 4 / 9,6                | 5 / 23,8               |

**Обсуждение**

дальнейшему прогрессированию АГ и возникновению сосудистых осложнений. Изучение состояния ПА и ее эндотелий – зависимой дилатации с учетом содержания ПТГ в крови показало, что во всех сравниваемых группах имеются признаки структурно-функционального ремоделирования ПА, которые наиболее выражены у больных 3-й группы (табл. 5). Так, в 3-й группе показатели толщины КИМ, линейной скорости кровотока и соотношения стенка/просвет были достоверно больше (в среднем – на 17,8, 19,7 и 41,2% соответственно), диаметр ПА и ЭЗВД, наоборот, оказались меньше (в среднем – на 17,3 и 15,5% соответственно), чем в 1-й группе. Индивидуальный анализ данных показал, что у всех больных, включенных в исследование, величина ЭЗВД снижена в 1,5–2 раза по сравнению с нормативными показателями.

Изучение однофакторных корреляционных связей выявило наличие достоверной прямой корреляции содержания ПТГ с ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ:  $r=0,70$  ( $p<0,001$ );  $r = 0,64$  ( $p<0,01$ );  $r = 0,73$  ( $p<0,001$ ) соответственно. Кроме того, отмечена достоверная прямая корреляция ПТГ с показателями  $V_a$  и  $IVRT$  ( $r = 0,58$ ;  $p<0,01$  и  $r = 0,63$ ;  $p<0,01$  соответственно), обратная корреляция – с  $V_e$  ( $r = - 0,57$ ;  $p<0,01$ ) и  $V_e/V_a$  ( $r = - 0,65$ ;  $p<0,01$ ).

Также установлена достоверная прямая корреляция ПТГ с толщиной КИМ и линейной скоростью кровотока ( $r = 0,69$ ;  $p<0,001$  и  $r = 0,60$ ;  $p<0,01$  соответственно), обратная корреляция – с ЭЗВД ( $r = - 0,58$ ;  $p<0,01$ ) и диаметром ПА ( $r = - 0,53$ ;  $p<0,01$ ). Показатели суточного кальцийуреза и кальцийурии также имели корреляционные связи со структурно-функциональными показателями ЛЖ и ПА. Необходимо отметить, что корреляция ПТГ с уровнем САД ( $r = 0,22$ ;  $p>0,05$ ) и ДАД ( $r = 0,19$ ;  $p>0,05$ ) была недостоверной.

Несмотря на отсутствие серьезных факторов нарушений кальциевого обмена и их клинических проявлений, нами у больных ГБ выявлены некоторые особенности структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы в зависимости от кальций-регулирующей функции паращитовидных желез. Среди возможных причин бессимптомной гиперфункции паращитовидных желез у больных ГБ можно выделить гиперактивность симпатической нервной системы [2,7,16]. Роль симпатической нервной системы в регуляции кальциевого обмена объясняется следующими фактами: во-первых, симпатикотония стимулирует секрецию ПТГ, парасимпатическая нервная система, наоборот, подавляет ее секрецию [8, 11]; во-вторых, избыточная концентрация катехоламинов удлиняет открытое состояние потенциалзависимых кальциевых каналов и, тем самым, способствует перегрузке миоцитов кальцием [1, 7].

Поэтому ассоциацию ГБ и функционального гиперпаратиреоза следует рассматривать не с позиций причинно-следственных связей, а с учетом общих пусковых механизмов этих состояний. Считают, что ПТГ оказывает выраженное периферическое действие, но очень мало данных, свидетельствующих о явном его воздействии на миокард [10, 17]. Однако в нашем исследовании выявлена корреляция между содержанием ПТГ в крови и ИММЛЖ, что подтверждает роль участия ПТГ в ремоделировании сердца у больных АГ. Кроме того, установлено, что у больных с нарушенной диастолической функцией ЛЖ увеличивается продолжительность нарастания содержания ионов кальция во время релаксации, замедление их поступления в сократительный аппарат и снижение скорости высвобождения во время репо-

Таблица 5

**Структурно-функциональные показатели плечевой артерии в зависимости от уровня паратиреоидного гормона в крови ( $M \pm m$ )**

| Показатели                       | 1-я группа      | 2-я группа           | 3-я группа              |
|----------------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|
| Толщина КИМ, мм                  | $0,45 \pm 0,02$ | $0,48 \pm 0,03$      | $0,53 \pm 0,03^{**+}$   |
| Диаметр ПА, мм                   | $6,58 \pm 0,21$ | $6,02 \pm 0,18^*$    | $5,44 \pm 0,17^{**+}$   |
| ЭЗВД, %                          | $5,69 \pm 0,17$ | $5,34 \pm 0,16$      | $4,81 \pm 0,14^{**}$    |
| ЭНЗВД, %                         | $16,8 \pm 0,5$  | $16,1 \pm 0,6$       | $15,0 \pm 0,5^*$        |
| Соотношение стенки/просвет       | $0,68 \pm 0,04$ | $0,79 \pm 0,05^{**}$ | $0,96 \pm 0,04^{****+}$ |
| Линейная скорость кровотока, м/с | $0,61 \pm 0,03$ | $0,67 \pm 0,04^*$    | $0,73 \pm 0,03^{**+}$   |

**Примечание:** достоверность различий (р) показателей по сравнению с 1-й группой обозначена звездочкой: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$  и \*\*\* –  $p<0,001$ ; различие между 2-й и 3-й группами указано крестиком (+) –  $p<0,05$ .

ляризации [3, 7]. Последнее приводит к замедлению расслабления миокарда, что подтверждает наличие тесной корреляции между содержанием ПТГ и выраженностью диастолической дисфункции.

Важно отметить, что нередко имеет место преходящая гиперфункция паращитовидных желез, в том числе связанная с циркадной ритмичкой секреции ПТГ [8, 16]. Вместе с другими нейрогуморальными факторами это способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и прогрессированию АГ. Результаты проведенного исследования позволяют судить о системном характере поражения сердца и сосудов у больных с гиперфункцией паращитовидных желез.

Однако существуют некоторые трудности, связанные с оценкой кальций-регулирующей функции паращитовидных желез. В частности, малодоступно лабораторное исследование ионизированного кальция в крови и его внутриклеточной фракции, определение иммунореактивного ПТГ из-за его непродолжительного периода полувыведения [13, 15]. Кроме того, многофакторность регуляции кальциевого обмена вызывает сложности для интерпретации клинико-лабораторные варианты [17]. Тем не менее, считаем целесообразным наряду с определением натрия и калия, ис-

следовать общий кальций в плазме крови, суточный кальцийурез, а при подозрении нарушения кальциевого обмена определять ПТГ. Это позволит идентифицировать группу больных с повышенной гормональной активностью паращитовидных желез и дифференцировать выбор антигипертензивной терапии.

### Выводы

1. У 21,6% больных гипертонической болезнью выявлена бессимптомная гиперфункция паращитовидных желез. При нарушениях суточного профиля артериального давления содержание паратиреоидного гормона достоверно выше, чем у больных-дипперов.

2. Повышение уровня паратиреоидного гормона в крови ассоциируется с высокой частотой гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции. Выявлена достоверная корреляция паратиреоидного гормона с индексом массы миокарда левого желудочка и показателями трансмитрального диастолического кровотока.

3. Содержание паратиреоидного гормона в крови коррелирует с выраженностью ремоделирования плечевой артерии и ее эндотелиальной дисфункцией.

### Литература

1. Гогин Е.Е. Артериальная гипертензия. Состояние клеточных мембран и риск развития гипертонии. - М.: Медицина, 2003; 44-46.
2. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертония (гипертоническая болезнь): Причины, механизмы, клиника, лечение. - СПб, Сотис, 2002.
3. Люсов В.А., Пальшина А.М. Исследование кальциевого обмена у больных артериальной гипертензией// Российский кардиологический журнал 1998; 1: 46-48
4. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной артериальной гипертензии// Физиологический журнал 1988; 11: 1546-1553.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 2-й пересмотр. ВНОК, Секция артериальной гипертензии. - М., 2004.- 38 с.
6. Титов В.Н. Методические и диагностические аспекты определения содержания кальция// Клиническая лабораторная диагностика 1996; 2: 23-26.
7. Физиология и патофизиология сердца. /Под ред. Н.Сперелакиса. - 1988; Т 2: 274-290.
8. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. - М.: МИА 2000; 287-290.
9. Abernethy D.R., Schwartz J.B. Drug therapy. Calcium-antagonist drugs// N Engl J Med. 1999; 341: 1447-1457.
10. Brown E.M., Pollak M., Hebert C.H. Sensing of extracellular Ca by parathyroid and kidney cells: Cloning and characterization of extracellular Ca-sensing receptor// Am. J. Kidney Dis. 1995; 25: 506-513.
11. 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: 1111-1115.
12. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man// Circulation 1977; 55: 613-618.
13. Endres D.B., Villaneuva R., Sharp C.F.Jr. et al. Measurement of parathyroid hormone// Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 611-629.
14. Goodman W.G., Veldhuis J.D., Belin T.R. et al. Suppressive effect of calcium on parathyroid hormone release in adynamic renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism// Kidney Int. 1997; 51: 1590-1595.
15. Kao P.C., van Heerden J.A., Grant C.S. et al. Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays// Mayo Clin Proc 1992; 67: 637-645.
16. Pocotte S.L., Ehrenstein G., Fitzpatrick L.A. Regulation of parathyroid hormone secretion// Endocrin Rev. 1991; 12: 291-301.
17. Popovtzer M.M., Knochel J.P., Kumar R. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity/ Renal and electrolyte disorders, 1996.

### Abstract

*In 95 patients with arterial hypertension (AH), left ventricular (LV) and brachial artery (BA) remodeling, as well as parathyroid hormone (PTH) level, was studied. Increased PTH level was associated with more prevalent and manifested LV and BA remodeling, and with decreased diastolic function and endothelium-depended vasodilatation. In 21,6% of AH patients, asymptomatic PTH hyper-secretion was registered. In these individuals, pathological types of circadian blood pressure profile were typical.*

**Keywords:** Arterial hypertension, parathyroid hormone, cardiac and vascular remodeling.

*Поступила 06/12-2006*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Хозяинова Н.Ю., Брук Т.В., Ковалев А.И., Борсуков А.В.

Смоленская государственная медицинская академия; Смоленская областная клиническая больница

### Резюме

*Работа посвящена определению взаимосвязи показателей структурно-геометрического ремоделирования сердца с минеральной плотностью костной ткани при гипертонической болезни (ГБ). Обследовано 158 пациентов с ГБ I-II стадии. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц. Всем пациентам проводилась эхокардиография, остеоденситометрия. В группе женщин климактерического периода с ГБ снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) ассоциируется с неблагоприятным концентрическим вариантом ремоделирования сердца - повышением индекса массы миокарда и относительной толщины стенок левого желудочка ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,0014$  и  $r = -0,62$ ;  $p = 0,0001$ , соответственно). Дополнение алгоритма обследования пациентов с ГБ оценкой МПКТ у женщин климактерического периода позволяет уточнить степень индивидуального суммарного сердечно-сосудистого риска.*

**Ключевые слова:** ремоделирование сердца, минеральная плотность костной ткани, гипертоническая болезнь.

Около 40% мужчин и женщин в России имеют повышенное артериальное давление (АД); среди хронических неинфекционных заболеваний артериальная гипертония (АГ) — одно из самых распространенных [4]. Говоря об АГ, подразумевают наиболее часто встречаемую первичную (эссенциальную) форму — гипертоническую болезнь (ГБ). Неизменный атрибут ГБ — ремоделирование сердечно-сосудистой системы — рассматривается, с одной стороны, как осложнение АГ, а с другой — как фактор ее прогрессирования и включает весь комплекс изменений размеров, формы, структурно-функциональных, биохимических и молекулярно-генетических показателей сердечно-сосудистой системы, приводящих к формированию «гипертонического сердца» [5, 7].

Постоянно совершенствуются критерии стратификации индивидуального суммарного сердечно-сосудистого риска при АГ: расширяются возможности ранней диагностики поражения органов-мишеней в реальной практике, появляются дополнительные факторы риска, прогностические маркеры [8]. С позиций междисциплинарного подхода в кардиологии и ревматологии обсуждается роль остеопенического синдрома как независимого фактора риска (маркера) кардиоваскулярных событий [2, 3].

При остеопорозе и сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдаются однонаправленные изменения функций гормональных систем, регулирующих кальциевый обмен (увеличение секреции паратгормона, снижение уровня витамина D, эстрогенов, повышение уровня ангиотензина II). В недавних исследованиях была показана роль ангиотензина II (одного из основных факторов сердечно-сосудистого ремоделирования) в усилении резорбции костной ткани [1].

В связи с актуальностью рассматриваемой пробле-

мы представляется важным проанализировать взаимосвязь диагностического критерия остеопороза — минеральной плотности костной ткани — с параметрами структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью.

Цель исследования — определение взаимосвязи показателей структурно-геометрического ремоделирования сердца с минеральной плотностью костной ткани при гипертонической болезни.

### Материал и методы

В исследование было включено 158 пациентов с ГБ I–II стадии, умеренного и высокого суммарного сердечно-сосудистого риска в возрасте от 28 до 64 лет (Рекомендации ВНОК, второй пересмотр, 2004). Из них 72 — мужчины и 86 — женщины. Средний возраст пациентов —  $48,4 \pm 3,3$  лет. Длительность заболевания составляла, в среднем,  $7,5 \pm 2,9$  лет. Между мужчинами и женщинами достоверных различий по возрасту, индексу массы тела, длительности АГ и уровню АД не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Из сопутствующих заболеваний отмечались следующие: хронический необструктивный бронхит у 39 (25%), хронический холецистит в стадии ремиссии — у 11 (7%), миома матки — у 8 (5%), хронический гастрит — у 27 (17%) больных. Все хронические заболевания были в стадии ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние пациентов.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц (27 мужчин, 23 женщины; средний возраст —  $47,5 \pm 3,2$  лет).

Критерии исключения из исследования: вторичные формы АГ, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, гемодинами-



чески значимые пороки сердца, дыхательная, почечная и печеночная недостаточности.

Для оценки структурно-геометрического ремоделирования сердца, диастолической функции обоих желудочков всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), импульсно-волновая доплерография на аппарате «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США) датчиком 2,0/2,5 МГц по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского ЭхоКГ общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Оценивались конечный диастолический (КДР) и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ).

Масса миокарда ЛЖ вычислялась по формуле Американской ассоциации эхокардиографии, модифицированной R. Devereux et al, и индексировалась к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Индекс относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывался следующим образом:  $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР \cdot 100\%$ .

Конечные систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы, фракция выброса (ФВ) левого желудочка, конечный диастолический объем левого предсердия (Vлп) определялись по методике Simpson.

Диастолическая функция ЛЖ анализировалась при регистрации трансмитрального диастолического потока, диастолическая функция правого желудочка — при регистрации транстрикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме. Определяли максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) наполнения, соотношение (Е/А), время замедления максимальной скорости раннего наполнения, время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXL -100, США) проводилась всем пациентам на уровне дистальной трети предплечья недоминантной руки. Костная масса оценивалась по содержанию минералов на единицу площади кости (минеральная плотность костной ткани — МПКТ, г/см<sup>3</sup>), а также в процентах от нормативных показателей лиц соответствующего пола и возраста и в процентном отношении к пиковой костной массе соответствующего пола. Наряду с процентным показателем автоматически рассчитывался параметр SD (стандартное отклонение) от соответствующего норматива: Z-критерий — стандартное отклонение от возрастной нормы и T-критерий — SD от пика костной массы. Для диагностики остеопороза применялись критерии ВОЗ по T-масштабу с учетом абсолютных цифр и процентных данных [6].

Статистическая обработка данных осуществлялась пакетом Statgraphics Plus v. 5.0. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью

критерия  $\chi^2$ . При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95%-й доверительный интервал. Так как большинство выборок подчинялось нормальному закону распределения, с целью унификации данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Mann–Whitney и Wilcoxon.

### Результаты и обсуждение

Результаты регрессионного анализа в группе контроля, как среди мужчин, так и среди женщин, не выявили достоверной взаимосвязи минеральной плотности костной ткани с параметрами геометрического ремоделирования сердца.

Все пациенты с ГБ были разделены на 3 подгруппы: пациенты с нормальной минеральной плотностью костной ткани — 75 (47,5%), из них мужчин — 49, женщин — 26; пациенты с остеопенией — 56 (35,4%), из них мужчин — 18, женщин — 38, пациенты с остеопорозом — 27 (17,1%), из них мужчин — 5, женщин — 22.

Только 26 (16,5%) женщин с ГБ климактерического периода (средний возраст —  $52,7 \pm 3,8$  лет) имели нормальную минеральную плотность костной ткани, у 38 (24%) выявлены признаки остеопении и умеренного риска остеопоротических переломов. У 22 (13,9%) женщин T-критерий составил менее  $-2,5 SD$ , что соответствовало высокому риску остеопоротических переломов. Среди мужчин с ГБ (средний возраст —  $49,1 \pm 3,5$  лет) преобладали лица с нормальной минеральной плотностью костной ткани — 49 (31%). Диагноз остеопении правомочен у 18 (11,4%) мужчин, остеопороз — только у 5 (3%).

Среди лиц с нормальной минеральной плотностью костной ткани преобладали мужчины (65,3%), среди лиц с остеопенией и остеопорозом — женщины (67,9% и 81,5% соответственно), что согласуется с данными литературы [9].

На сегодняшний день известно, что остеопороз является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [1]. Снижение минеральной плотности костной ткани увеличивает риск общей смерти на 41%, сердечно-сосудистой смертности — на 106%, причем при многовариантном анализе минеральная плотность костной ткани была наиболее мощным независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин, особенно среди женщин [9].

Мы не обнаружили достоверных различий по параметрам структурно-геометрического ремоделирования сердца между мужчинами и женщинами в зависимости от минеральной плотности костной ткани при ГБ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ремоделирования сердца в зависимости от пола пациентов и минеральной плотности костной ткани при гипертонической болезни ( $M \pm m$ )

| Показатель              |     | Нормальная МПКТ (n=75) | Остеопения (n=56) | Остеопороз (n=27) |
|-------------------------|-----|------------------------|-------------------|-------------------|
| КДО, мл                 | Муж | 133,1±4,8              | 132,4±5,2         | 132,1±5,1         |
|                         | Жен | 132,6±5,3              | 133,5±5,2         | 133,1±5,2         |
| КСО, мл                 | Муж | 52,1±2,4               | 52,3±2,6          | 52,4±2,5          |
|                         | Жен | 52,2±2,5               | 52,1±2,4          | 52,1±2,8          |
| ТМЖП, см                | Муж | 1,15±0,03              | 1,19±0,03         | 1,21±0,03         |
|                         | Жен | 1,18±0,02              | 1,21±0,03         | 1,22±0,02         |
| ТЗСЛЖ, см               | Муж | 1,16±0,03              | 1,21±0,04         | 1,21±0,04         |
|                         | Жен | 1,19±0,04              | 1,22±0,03         | 1,23±0,03         |
| V лп, мл                | Муж | 49,5±2,2               | 49,7±2,3          | 50,7±2,3          |
|                         | Жен | 49,6±2,3               | 50,4±2,5          | 52,8±2,5          |
| ОТС, %                  | Муж | 46,7±2,9               | 47,0±2,5          | 48,6±3,1          |
|                         | Жен | 43,4±2,5               | 44,5±2,1          | 46,8±2,4          |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | Муж | 116,6±5,7              | 123,0±5,4         | 126,5±5,5         |
|                         | Жен | 114,1±6,1              | 118,0±5,7         | 124,1±5,6         |
| ФВ, %                   | Муж | 63,4±3,1               | 63,6±3,2          | 63,4±3,1          |
|                         | Жен | 63,8±2,4               | 62,8±1,8          | 63,8±2,1          |
| Е/А ЛЖ                  | Муж | 1,11±0,09              | 1,04±0,08         | 1,02±0,09         |
|                         | Жен | 1,08±0,09              | 0,97±0,08         | 0,95±0,09         |
| Е/А ПЖ                  | Муж | 0,91±0,06              | 0,94±0,08         | 0,89±0,07         |
|                         | Жен | 0,92±0,09              | 0,89±0,07         | 0,87±0,06         |

Результаты корреляционного анализа в группе мужчин с ГБ не выявили достоверной взаимосвязи минеральной плотности костной ткани с параметрами геометрического ремоделирования сердца (табл. 2).

В группе женщин климактерического периода с ГБ обнаружена значимая ассоциация снижения минеральной плотности костной ткани с повышением параметров структурно-геометрического ремоделирования сердца – индексом массы миокарда и относительной толщиной стенок левого желудочка ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,0014$  и  $r = -0,62$ ;  $p = 0,0001$ ). Это говорит о том, что у пациенток климактерического периода с ГБ снижение минеральной плотности костной ткани сопровождается неблагоприятным концентрическим вариантом ремоделирования сердца.

Следует отметить выявленную нами закономерную, но весьма слабую взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани и уровнем АД в обследованной популяции женщин ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,0001$  для систолического и  $r = -0,19$ ;  $p = 0,0012$  для диастолического АД) и мужчин ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,007$  для систолического и  $r = -0,18$ ;  $p = 0,035$  для диастолического АД). В обследованной популяции женщин выявлена сла-

бая взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани и уровнем общего холестерина (ОХС) ( $r = -0,18$ ;  $p = 0,02$ ). Кроме того, обнаружена взаимосвязь минеральной плотности костной ткани с длительностью АГ ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,0015$  для женщин и  $r = -0,22$ ,  $p = 0,002$  для мужчин) и возрастом пациентов ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,0013$  для женщин и  $r = -0,23$  для мужчин,  $p = 0,0029$ ), что отражает взаимосвязь физиологических и гемодинамических детерминант при ГБ и остеопеническом синдроме.

### Выводы

1. У пациенток климактерического периода с гипертонической болезнью снижение минеральной плотности костной ткани целесообразно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного концентрического варианта ремоделирования сердца.

2. Дополнение алгоритма обследования пациентов с артериальной гипертонией оценкой минеральной плотности костной ткани у женщин климактерического периода дает возможность уточнить степень индивидуального суммарного сердечно-сосудистого риска.

Таблица 2

Данные корреляционного анализа между минеральной плотностью костной ткани, параметрами ремоделирования сердца и клиническим статусом мужчин с ГБ

| Показатель   | Возраст | Длительность АГ | САД       | ДАД     | ИММЛЖ    | ОТС       | ОХС    |
|--------------|---------|-----------------|-----------|---------|----------|-----------|--------|
| МПКТ женщины | -0,35** | -0,21**         | -0,23**** | -0,19** | -0,49*** | -0,62**** | -0,18* |
| МПКТ мужчины | -0,23** | -0,22**         | -0,19**   | -0,18*  | -0,05    | -0,07     | -0,10  |

Примечание: \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$  \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

## Литература

1. Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в развитии, профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита // Consilium Medicum.- 2005.- Том 7, №8.- С.1464-1475.
2. Маличенко С.Б., Колосова И.Р., Варезкина И.А. Первичный остеопороз: взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой системы у пожилых // Consilium Medicum.- 2004.- Том 6, №12.- С.1032-1043.
3. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 2002.- №3.- С. 80-82.
4. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2002.- №1.- С.5-9.
5. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. академика Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. — М.: Медиа Медика, 2005. — 784 с.
6. Руководство по остеопорозу / Под ред. проф. Л.И. Беневоленской. — М.: БИНОМ, 2003. — 523 с.
7. Kenchaiah S., Pfeffer M. Cardiac remodeling in systemic hypertension // Med. Clin. North Am.- 2004.- Vol 88 (1).- P. 115-130.
8. Legedz L., Rial M.O., Lantelme P. Markers of cardiovascular remodeling in hypertension // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 2003.- Vol. 96 (7-8).- P. 729-733.
9. Safar M.E., Smulyan H. Hypertension in women // Am. J. Hypertens. - 2004. - Vol. 17 (1). - P. 82-87.

## Abstract

*The study investigates the correlation between structure-geometrical cardiac remodeling and bone mineral density (BMD) in essential arterial hypertension (EAH). The study included 158 Stage I-II EAH patients and 50 healthy controls. All participants underwent echocardiography and osteodensitometry. In climacteric EAH women, reduced BMD was associated with adverse, concentric remodeling variant — increased myocardial mass index and relative left ventricular wall thickness ( $r=-0,49$ ;  $p=0,0014$  and  $r=-0,62$ ;  $p=0,0001$ , respectively). Including BMD measurement into EAH diagnostic algorithm provides additional benefits for individual total cardiovascular risk assessment in climacteric women.*

**Keywords:** Cardiac remodeling, bone mineral density, essential arterial hypertension.

Поступила 29/07-2006

## ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU — ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии о препаратах
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Доклады на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии ведущих специалистов — полный текст в электронном виде.

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!  
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

**Справочник MEDI.RU на компакт-диске можно получить бесплатно, отправив нам запрос:**

- по электронной почте 1@medi.ru
- по почте 119136, Москва, 2-й Сетуньский проезд, 13-2-118
- по факсу / телефону (495) 780-0420, (495) 507-5502

**Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:**

Фамилию ИО, точный почтовый адрес с индексом для высылки CD, специальность, место работы, должность, телефон, e-mail (если есть)

**Запрос может содержать список лиц.**

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

**Справочник MEDI.RU доступен в сети Интернет на сайте: [www.medi.ru](http://www.medi.ru)**

## «ГИПЕРТОНИЯ БЕЛОГО ХАЛАТА» ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Гладких Н. Н., Ягода А. В.

Ставропольская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ

### Резюме

Обследовано 15 пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и «гипертонией белого халата» (ГБХ), 10 пациентов с соединительнотканной дисплазией без ГБХ и 10 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 30 лет. У пациентов с ДСТ и ГБХ по сравнению с ДСТ без ГБХ установлены более высокие значения массы тела и индекса Кетле. В случаях ДСТ и ГБХ выявлено повышение адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровня эндотелина-1 и снижение 6-кето-простагландина  $F_{1\alpha}$ . При ДСТ без ГБХ зарегистрировано снижение коллагеновой агрегации тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, гипертония белого халата, эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция.

Вопрос о том, является ли «гипертония белого халата» (ГБХ) особой формой гипертонии, маркером генетической предрасположенности к гипертензивным реакциям или же представляет собой вариант нормы, до настоящего времени не разрешен. Данные о клинико-функциональном состоянии пациентов с ГБХ достаточно противоречивы: от указаний на отсутствие у пациентов с ГБХ изменений эхокардиографических и биохимических показателей до мнений, поддерживающих альтернативную точку зрения на обсуждаемую проблему [1, 9, 12]. Отмечена взаимосвязь между ГБХ и дисфункцией эндотелия, при этом выявлены: снижение потокзависимой дилатации плечевой артерии, повышение уровня гомоцистеина, сосудистого фактора роста эндотелиоцитов, Е-селектина, эндотелина-1 и снижение уровня оксида азота [4, 6, 8]. Однако факторы, обуславливающие наличие и выраженность эндотелиальной дисфункции при ГБХ, остаются неуточненными.

Особый интерес проблемы ГБХ заключается при ее рассмотрении через призму врожденной неполноценности соединительной ткани, которая выступает одним из значимых звеньев эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции, создавая предпосылки для изменения агрегационной активности тромбоцитов, усиления сосудистого тонуса, ремоделирования сосудистой стенки [3]. В этой связи изучение функционального состояния эндотелия и тромбоцитов у пациентов с сочетанием ГБХ и недифференцированной ДСТ важно для установления возможной взаимосвязи и взаимовлияния двух видов патологии, а выявление особенностей конституциональных характеристик у данной категории пациентов могло бы использоваться в процессе скрининга для выявления групп риска гемоваскулярных осложнений.

Цель исследования: определить особенности внешнего фенотипа и показателей эндотелиально-

тромбоцитарной функции у больных с недифференцированной ДСТ, сочетающейся с ГБХ.

### Материал и методы

Обследовано 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин) с недифференцированной ДСТ в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст —  $22,7 \pm 0,8$  лет), у которых традиционным 3-кратным определением артериального давления (АД) зарегистрированы цифры 140/150/90–97 мм рт. ст. Результаты проведенного в последующем суточного мониторирования АД позволили верифицировать «гипертонию белого халата» [7].

Было сформировано две группы сравнения: 1-я — 10 нормотензивных пациентов с недифференцированной ДСТ и 2-я — 10 здоровых лиц без признаков ДСТ, сопоставимых по полу и возрасту.

Недифференцированную ДСТ устанавливали при сочетанном выявлении эхокардиографических и внешних признаков соединительнотканной дисплазии [3]. Размеры и функция сердца у больных «гипертонией белого халата», по данным эхокардиографии, были сопоставимы с таковыми в контроле и у пациентов без «прессорного ответа» на измерение АД.

Проводили анализ стигм дисморфогенеза и антропометрические измерения [3]. Суточное мониторирование АД выполнялось на портативном аппарате «Spacelabs 90207» (США). В дневное время интервал между измерениями составлял 15 минут, в период ночного сна — 30 минут. Анализировались следующие показатели: средние значения систолического, диастолического АД (САД, ДАД) за сутки, день и ночь. За те же временные периоды определяли индекс времени гипертензии по проценту измерений, при которых уровень АД превышал 140/90 мм рт. ст. в дневное время и 120/80 мм рт. ст. — в ночное. Критериями диагностики гипотензивных состояний считали для дневного АД — 101/61 мм рт. ст., для ночного — 86/48 мм

Таблица 1

Показатели суточного мониторирования АД у пациентов с ДСТ в зависимости от наличия ГБХ ( $\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$ )

| Показатели АД                            |     | Недифференцированная ДСТ |           |           |                |           |            | Контрольная группа (n=10) |           |           |
|------------------------------------------|-----|--------------------------|-----------|-----------|----------------|-----------|------------|---------------------------|-----------|-----------|
|                                          |     | с ГБХ (n=15)             |           |           | без ГБХ (n=10) |           |            | Сутки                     | День      | Ночь      |
|                                          |     | Сутки                    | День      | Ночь      | Сутки          | День      | Ночь       |                           |           |           |
| Среднее (мм рт.ст.)                      | САД | 122,5±2,2                | 126,5±4,2 | 114,8±1,3 | 119,9±2,7      | 121,4±6,3 | 113,3±5,4  | 121,6±6,3                 | 125,7±3,9 | 113,4±5,4 |
|                                          | ДАД | 75,6±1,8                 | 80,1±3,6  | 65,7±2,1  | 70,1±1,6       | 73,1±3,5  | 67,6±3,3   | 75,8±3,4                  | 85,8±3,6  | 68,5±2,3  |
| Индекс времени гипертензии (%)           | САД | 5,1±1,2                  | 6,1±1,9   | 1,0±0,4   | 2,3±0,5        | 3,4±1,4   | 0          | 2,0±0,4                   | 2,4±0,7   | 0         |
|                                          | ДАД | 1,4±0,3                  | 2,3±0,4   | 1,2±0,5   | 1,7±0,3        | 2,6±0,5   | 0          | 1,4±0,5                   | 1,6±0,2   | 0         |
| Индекс времени гипотензии (%)            | САД | 2,4±0,9                  | 2,7±0,6   | 1,2±0,4   | 4,5±1,2*       | 5,0±1,9*  | 1,5±0,6    | 0                         | 0         | 0         |
|                                          | ДАД | 2,7±1,3                  | 2,8±0,3   | 2,0±0,6   | 7,0±1,8***     | 5,2±2,5*  | 6,3±1,5*** | 0                         | 0         | 0         |
| Вариабельность (мм рт.ст.)               | САД | 10,4±0,7                 | 11,3±2,2  | 7,5±0,6   | 9,4±0,9        | 10,4±0,7  | 7,8±1,0    | 10,5±0,8                  | 10,3±0,7  | 7,7±0,8   |
|                                          | ДАД | 9,4±1,4                  | 9,6±2,4   | 6,7±0,7   | 9,1±1,2        | 9,2±1,3   | 7,0±1,1    | 8,8±0,4                   | 9,2±1,5   | 6,7±0,8   |
| Суточный индекс (%)                      | САД | 13,5±1,3                 | –         | –         | 12,2±1,9       | –         | –          | 13,2±2,2                  | –         | –         |
|                                          | ДАД | 19,8±2,0                 | –         | –         | 17,4±2,4       | –         | –          | 15,5±2,2                  | –         | –         |
| Величина утреннего подъема (мм рт.ст.)   | САД | 25,3±4,3                 | –         | –         | 24,8±7,5       | –         | –          | 24,4±6,5                  | –         | –         |
|                                          | ДАД | 20,2±3,2                 | –         | –         | 20,2±5,3       | –         | –          | 19,2±3,4                  | –         | –         |
| Скорость утреннего подъема (мм рт.ст./ч) | САД | 8,7±1,7*                 | –         | –         | 5,9±1,2        | –         | –          | 2,0±0,3                   | –         | –         |
|                                          | ДАД | 5,7±1,8                  | –         | –         | 4,8±1,3        | –         | –          | 1,5±0,2                   | –         | –         |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  в сравниваемых группах ДСТ.

рт. ст. Оценивали вариабельность систолического, диастолического АД за сутки, день и ночь по величине стандартного отклонения. Выраженность двухфазного циркадного ритма определяли по суточному индексу отдельно для САД и ДАД: (среднее АД дневное – среднее АД ночное)  $\times 100\%$  / среднее АД дневное. Величину утреннего подъема АД определяли в период с 4 до 10 часов по разнице между максимальными и минимальными значениями. Скорость утреннего подъема САД и ДАД (с 5 до 10 часов) рассчитывали по формуле: АД максимальное – АД минимальное/Т, где Т – время повышения АД от минимального до максимального [2].

Агрегацию тромбоцитов, индуцированную адреналином (5 мкМ/мл), аденозиндифосфатом (АДФ) (20 мкМ/мл), коллагеном (0,2 мг/мл) изучали на агрегометре «SOLAR» AP 2110 (Беларусь). Количественное определение активности фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови проводили с помощью наборов НПО «РЕНАМ», плазменное содержание тромбосана  $B_2$  (Ткс $B_2$ ), 6-кето-простагландина  $F_{1\alpha}$  (6-кето-ПГ $F_{1\alpha}$ ) и эндотелина-1 (ЭТ-1) – наборов фирмы «Amersham».

Обследование проводили на фоне отсутствия лекарственной терапии. Курящих людей в исследование не включали.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel», «Biostat». Количественные значения с нормальным

распределением представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса. При анализе качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Данные суточного мониторирования АД у пациентов с ДСТ в зависимости от наличия признаков «гипертонии белого халата» и у практически здоровых людей представлены в табл. 1. Средние значения АД, индексы времени гипертензии, вариабельность за сутки, в дневное и ночное время, суточный индекс и величина утреннего подъема давления в сравниваемых группах с ДСТ не превышали нормальных показателей. Все обследуемые имели суточный профиль АД типа «dipper». Между тем у пациентов с ДСТ без ГБХ в дневное время суток регистрировались более частые эпизоды артериальной гипотензии. Для пациентов с ДСТ была характерна сравнительно высокая скорость утреннего подъема систолического АД. Более отчетливо указанная тенденция определялась при наличии ГБХ.

Пациенты с «гипертонией белого халата» характеризовались более высокими значениями массы тела и индекса Кетле по сравнению с аналогичными показателями

Таблица 2

**Характеристика антропометрических показателей у пациентов  
с ДСТ в зависимости от наличия «гипертонии белого халата» ( $\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$ )**

| Антропометрические показатели            | Недифференцированная ДСТ |                 | Контрольная группа<br>(n=10) |
|------------------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------------|
|                                          | с ГБХ (n=15)             | без ГБХ (n=10)  |                              |
| Рост, см                                 | 176,7 $\pm$ 3,8          | 171,8 $\pm$ 1,7 | 178,2 $\pm$ 1,3              |
| Масса тела, кг                           | 70,5 $\pm$ 2,8**         | 60,3 $\pm$ 1,4* | 71,9 $\pm$ 1,2               |
| Индекс Кетле, кг/м <sup>2</sup>          | 22,9 $\pm$ 0,7**         | 19,5 $\pm$ 0,3  | 21,2 $\pm$ 0,5               |
| Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup> | 1,9 $\pm$ 0,03           | 1,8 $\pm$ 0,07* | 2,0 $\pm$ 0,03               |
| Окружность запястья/длина II пальца      | 2,0 $\pm$ 0,05           | 2,0 $\pm$ 0,03  | 2,1 $\pm$ 0,04               |
| Размах рук/рост                          | 1,03 $\pm$ 0,01          | 1,02 $\pm$ 0,02 | 1,02 $\pm$ 0,04              |

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  в сравниваемых группах с ГБХ.

телями в группе недифференцированной ДСТ без синдрома ГБХ. У последних, наоборот, имело место снижение массы тела и площади поверхности тела (табл. 2).

Достоверных различий в количественных и качественных диапазонах внешних и кардиальных признаков ДСТ зависимости от ГБХ не установлено. Наиболее часто в обеих группах встречались высокое небо, сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника, воронкообразная деформация грудной клетки I степени, положительные тесты запястья и большого пальца, продольное плоскостопие, сочетание пролапса митрального клапана I степени с аномально расположенной хордой. Митральная регургитация у больных с пролапсом митрального клапана в нашем исследовании не превышала I степень.

У пациентов с недифференцированной ДСТ, сочетающейся с ГБХ, наблюдалось повышение адреналиновой и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению как с контрольными показателями, так и со случаями ДСТ без ГБХ. В группе ДСТ без проявлений ГБХ в ответ на коллагеновый индуктор преобладало отклонение функциональной активности тромбоцитов в сторону гипоагрегации, тогда как средние показатели на базе тестов адреналин- и АДФ-агрегации были идентичными таковым у здоровых людей. Группа пациентов с ГБХ характеризовалась более высокими показателями коллагеновой агрегации по сравнению с таковыми при ДСТ без тревожной реакции на измерение АД (рис.).

Активность фактора Виллебранда у пациентов с ДСТ без ГБХ была снижена. В случаях с ГБХ она была выше, чем при отсутствии «гипертонии белого халата». Уровень тромбоксана  $B_2$  в сравниваемых группах больных не изменялся. Концентрация 6-кето-ПГФ<sub>1 $\alpha$</sub>  в плазме крови пациентов с «гипертонией белого халата» была ниже, а эндотелина-1, наоборот, выше по сравнению как с данными у больных с отсутствием «гипертонии белого халата», так и с контрольными значениями (табл. 3).

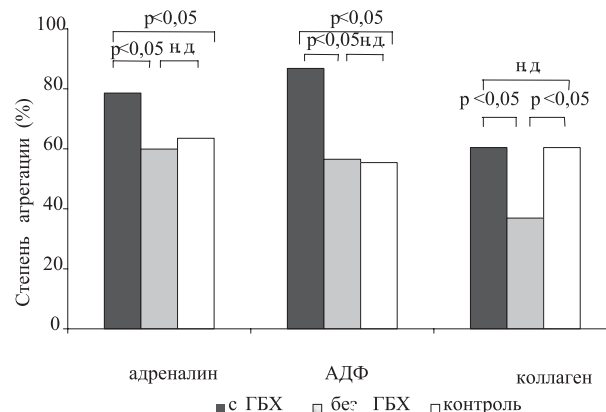
При оценке соотношения показателей  $TxB_2$  и 6-кето-ПГФ<sub>1 $\alpha$</sub> , отражающего результирующую актив-

ность противоположных по значению стимулов, выявлено увеличение индекса  $TxB_2/6$ -кето-ПГФ<sub>1 $\alpha$</sub>  у пациентов с «гипертонией белого халата» (1,9 $\pm$ 0,3) по сравнению с группой недифференцированной ДСТ без ГБХ и с контролем (1,1 $\pm$ 0,06 и 1,2 $\pm$ 0,2 соответственно). Увеличение соотношения  $TxB_2/6$ -кето-ПГФ<sub>1 $\alpha$</sub>  в случаях ГБХ обусловлено преимущественно снижением уровня 6-кето-ПГФ<sub>1 $\alpha$</sub> .

### Обсуждение

Размеры и функция сердца у больных с «гипертонией белого халата» в нашем исследовании были сопоставимы с таковыми в группе пациентов без «пресорного ответа» на измерение АД. Группу ГБХ составили пациенты со средними дневными показателями АД 126,5 $\pm$ 4,2/80,1 $\pm$ 3,6 мм рт. ст. По данным ряда авторов, у пациентов со средними дневными показателями АД, не превышающими 136/87 мм рт. ст. для мужчин и 131/86 мм рт. ст. для женщин, частота гипертрофии левого желудочка и показатели его диастолической функции сопоставимы с таковыми в группе нормотоников [11]. При более высоких средних значениях АД (140/90 мм рт. ст.) частота гипертрофии миокарда увеличивается до 14%.

Возникновение ГБХ, по существующему мнению, отражает выраженную лабильность АД, дисфункцию



**Рис.** Средние показатели индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ДСТ с учетом ГБХ.

Таблица 3

## Уровни эндотелий-зависимых факторов у больных недифференцированной ДСТ с учетом ГБХ

| Группы обследованных | ФВ, %       | ТксВ <sub>2</sub> , пг/мл | 6-кето-ПГФ <sub>1α</sub> , пг/мл | ЭТ-1, фмоль/мл |
|----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------------|----------------|
| С ГБХ (n=15)         | 147,4±4,7** | 60,3±6,9                  | 35,1±2,1* (**)                   | 6,0±1,7* (**)  |
| Без ГБХ (n=10)       | 90,8±5,0*   | 68,4±3,7                  | 60,4±3,5                         | 1,9±0,7        |
| Контроль (n=10)      | 125,0±14,4  | 53,3±3,3                  | 53,9±8,7                         | 1,4±0,4        |

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  в сравниваемых группах с ДСТ.

вегетативной нервной системы, генетическую предрасположенность к гипертензивным реакциям на стресс [9]. Можно предположить, что сравнительно высокая скорость утреннего подъема АД у пациентов с ДСТ, более выраженная в случаях ГБХ, обусловлена значительной активизацией симпат-адреналовой системы и является следствием генетически детерминированного ослабления защиты от гипертензиогенных факторов.

В сосуде с «нормальным» эндотелием баланс всегда сдвинут в сторону вазодилатации и противостоят проагрегантной активности эндотелия и усилению тонуса [10]. Больные недифференцированной ДСТ и ГБХ характеризовались умеренной адреналиновой и АДФ-индуцированной гиперагрегацией и более высокими показателями коллагеновой агрегации по сравнению с пациентами без ГБХ. Следует отметить, что некоторые авторы рассматривают ГБХ как «особую форму гипертензии» [12]. В этой связи полученные результаты в определенной мере согласуются с данными о повышении при артериальной гипертензии агрегации тромбоцитов на фоне снижения антиагрегантной и фибринолитической активности эндотелия [10].

Одним из ранних проявлений дисфункции эндотелия, предшествующих органическому поражению сосудов в виде атеросклероза, артериальной гипертензии и др., относится нарушение его способности к регуляции сосудистого тонуса [5]. Преобладание прессорных сосудистых реакций над депрессорными формирует функциональную основу артериальной гипертензии. Установленное нами у больных ДСТ при «гипертензии белого халата» увеличение концентраций ЭТ-1, индекса ТксВ<sub>2</sub>/6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> и снижение 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> свидетельствует о нарушенном балансе между релаксирующими и констриктивными факторами в системе местной регуляции сосудистого тонуса в пользу вазоконстрикторных медиаторов. Это создает условия для повышения агрегационной активности тромбоцитов, усиления тонуса сосудов, ремоделирования сосудистой стенки. Очевидно, что

пациенты с ДСТ при наличии «гипертензии белого халата» могут рассматриваться в качестве группы риска по развитию стабильной артериальной гипертензии в связи с тем, что эндотелиальная дисфункция способствует формированию и прогрессированию последней. Выявление дисфункции эндотелия при ГБХ позволило прийти к заключению, что «гипертензию белого халата» не следует рассматривать как безобидное состояние, хотя нарушение функции эндотелия при ГБХ выражено меньше, чем при устойчивом повышении АД [4, 8].

Относительно высокие значения массы тела и индекса Кетле у пациентов с «прессорным ответом» на измерение АД, по сравнению с аналогичными показателями у лиц с ДСТ без «гипертензии белого халата», свидетельствуют о влиянии на уровень АД массы тела, определяемой взаимодействием генетических и средовых факторов. Данные литературы также указывают на наиболее частую распространенность ГБХ у людей, имеющих повышенную массу тела [1].

Полученные результаты демонстрируют особенности антропометрических параметров и эндотелиально-тромбоцитарных нарушений у пациентов с недифференцированной ДСТ и «гипертензией белого халата», что необходимо учитывать при определении групп диспансерного наблюдения.

### Выводы

1. В случаях недифференцированной ДСТ, сочетающейся с ГБХ, выявлены сдвиги в сторону гиперагрегации и вазоконстрикции – повышение адреналиновой и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровня эндотелина-1 и снижение 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>. При отсутствии ГБХ определено снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

2. Сравнительно высокие значения массы тела и индекса Кетле у пациентов с недифференцированной ДСТ могут быть использованы в качестве скрининга для выявления ГБХ, ассоциированной с лабораторными маркерами эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции.

## Литература

1. Гаджиев А. Н. Гипертензия «белого халата» // Клини. мед. — 2004. — № 2. — С. 15-19.
2. Л. Г., Дмитриев В. В., Толпыгина С. Н. и др. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике // <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/0113c/3.shyml>
3. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. — Ставрополь, 2005. — 248 с.
4. Aydin M., Kahraman S., Akpinar E. et al. White coat hypertension vs. primary hypertension: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring on the indices of endothelial function // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 161.
5. Celermayer D. S., Sorensen K. E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 24. — P. 1468-1474.
6. Gomez-Cerezo J., Rios Blanco J. J., Suarez Garcia I. et al. Noninvasive study of endothelial function in white coat hypertension // Hypertension. — 2002. — Vol. 40, № 3. — P. 304-309.
7. Inden Y., Tsuda M., Hayashi H. et al. Relationship between Joint National Committee — VI classification of hypertension and ambulatory blood pressure in patients with hypertension diagnosed by casual blood pressure // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 21, № 11. — P. 801-806.
8. Karter Y., Aydyn S., Curgunly A. et al. Endothelial dysfunction in sustained and white coat hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, Suppl. 4. — P. 163.
9. Middeke M., Lemmer B. Office hypertension: abnormal blood pressure regulation and increased sympathetic activity compared with normotension // Blood Press. Monit. — 1996. — Vol. 5, № 1. — P. 403-407.
10. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 105. — P. 32-39.
11. Verdecchia P., Schillaci G., Boldrini F. et al. Variability between current definitions of «normal» ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension // Hypertension. — 1992. — Vol. 20. — P. 555-562.
12. Weber M. A. White coat hypertension: a new definition // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1993. — Vol. 7. — P. 421.

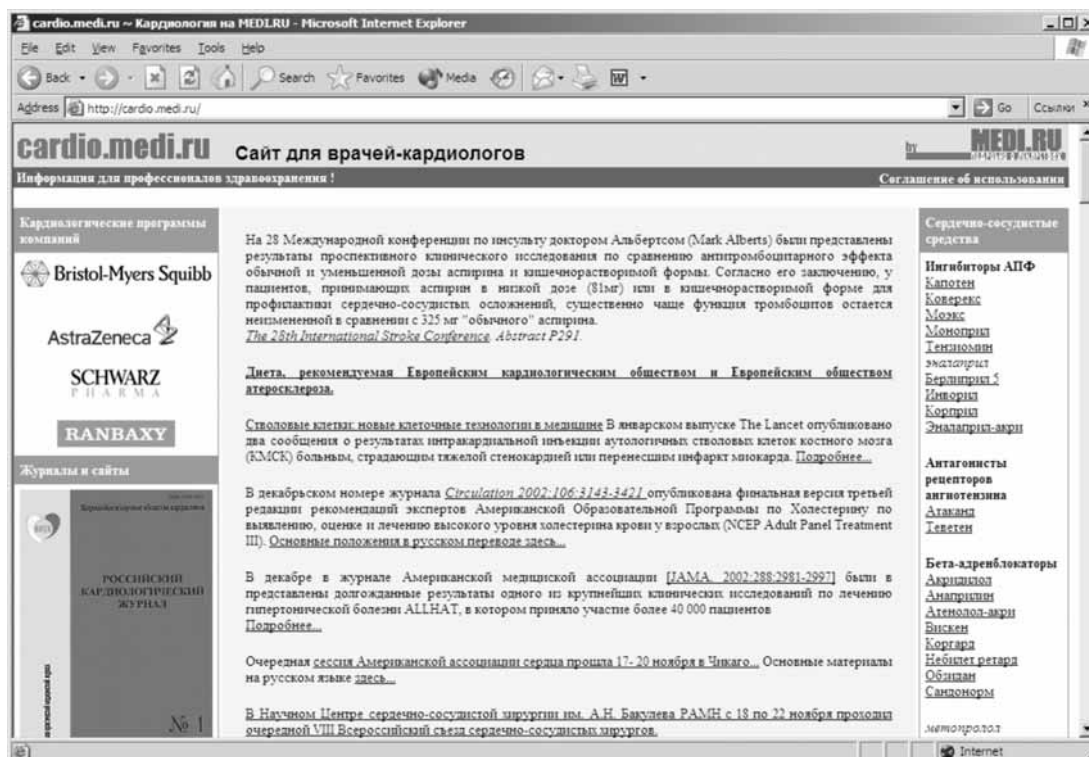
## Abstract

*In total, 15 patients with non-differentiated connective tissue dysplasia (CTD) and white coat hypertension (WCH), 10 WCH-free individuals, and 10 healthy volunteers aged 18-30 years were examined. CTD and WCH patients had greater body weight and body mass index than DCT individuals without WCH. CTD and WCH combination was associated with increased levels of adrenalin and ADP-induced platelet aggregation, endothelin-1, as well as with reduced 6-keto-prostaglandin  $F_{1\alpha}$  (6-keto-PGF $_{1\alpha}$ ) concentration. In CTD without WCH, collagen-induced platelet aggregation and Willebrand factor activity were decreased.*

**Keywords:** Connective tissue dysplasia, white coat hypertension, endothelial-platelet dysfunction.

Поступила 07/11-06

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





## ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И РЕЗУЛЬТАТОВ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА ПОВТОРНЫХ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Сетинь Т.В., Колпаков Е.В., Волов Н.А.

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

### Резюме

У 34 больных женского пола со стабильным течением ишемической болезни сердца исследованы временные показатели variability ритма сердца и показатели чреспищеводной стимуляции предсердий после первого пароксизма фибрилляции предсердий. Изучена прогностическая ценность этих показателей для определения риска возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий.

В группе больных, у которых в течение 6 месяцев возник повторный пароксизм фибрилляции предсердий (1 группа), достоверно выше временные показатели variability ритма сердца. В этой же группе при чреспищеводной стимуляции предсердий удалось спровоцировать пароксизм фибрилляции предсердий длительностью более 15 секунд у половины больных, в то время как во второй группе (пациенты, у которых в течение 6 месяцев сохранялся синусовый ритм) — только у 14,3% больных.

Показано, что временные показатели variability ритма сердца и воспроизводимость пароксизмов при чреспищеводной стимуляции предсердий могут использоваться для определения риска повторных пароксизмов фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, чреспищеводная стимуляция, variability ритма сердца, предикторы рецидивов пароксизмов ФП, женщины.

Фибрилляция предсердий — самое частое нарушение ритма сердца после экстрасистолии. При возникновении фибрилляции предсердий значительно ухудшается качество жизни больных. При наличии ишемической болезни сердца возникновение пароксизма фибрилляции предсердий вызывает развитие ишемии миокарда, что ухудшает прогноз жизни больного. Важные проблемы рецидивирующий характер заболевания, отсутствие точного знания о времени наступления следующего пароксизма фибрилляции предсердий, а также вопрос целесообразности перевода фибрилляции предсердий в постоянную форму [3]. Решение этих вопросов определяет дальнейшую тактику консервативного или хирургического лечения больного фибрилляцией предсердий, что в итоге влияет на качество и продолжительность жизни пациента [6]. Продолжительность синусового ритма зависит от большого количества факторов, что усложняет прогноз. Существуют клинические, электрокардиографические, эхокардиографические, лабораторные признаки высокого риска рецидивирования пароксизмов ФП [4]. Это заболевание, на фоне которого возникла ФП, продолжительность первого пароксизма ФП, изменение формы и продолжительности зубца Р электрокардиограммы, расширение полостей сердца по данным эхокардиографии, нарушение баланса электролитов, состояние вегетативной нервной системы и т.д.

В настоящее время активно изучается прогностическое значение показателей variability ритма сердца и чреспищеводной стимуляции предсердий в отношении повторных пароксизмов фибрилляции предсердий. Результаты проведенных в этой области исследований на первый взгляд противоречивы. Так, ряд авторов указывает на неблагоприятное прогностическое значение снижения показателей variability ритма сердца, то есть повышение тонуса симпатической нервной системы. Другие авторы, напротив, сообщают о том, что на высокий риск развития повторных пароксизмов фибрилляции предсердий указывает повышение показателей variability ритма сердца, то есть повышение тонуса парасимпатической нервной системы. На показатели variability ритма сердца влияет большое количество факторов, среди которых пол больного: по данным большинства авторов, у женщин в большей степени доминирует парасимпатическая нервная система [1,7,9,10].

Эти, на первый взгляд противоположные точки зрения, не исключают друг друга. Известно, что существует клиническая классификация, разделяющая пароксизмы фибрилляции предсердий на вагусный, симпатoadреналовый и смешанный типы. Несмотря на то, что вегетативные пароксизмы в чистом виде встречаются крайне редко, нарушения тонуса автономной нервной системы встречаются в большей или

меньшей степени у всех больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Цель настоящего исследования — выявить возможные предикторы повторных пароксизмов фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца.

#### Материал и методы

Мы исследовали 34 больных женского пола в возрасте от 48 до 85 лет, доставленных в блок интенсивной терапии с впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий. Диагноз был установлен на основании клинической картины, данных анамнеза и электрокардиографии. Критерии исключения можно разделить на следующие группы: заболевания и состояния, которые могут осложниться возникновением фибрилляции предсердий: инфекционное или токсическое поражение сердца, кардиомиопатии, тиреотоксикоз и гипотиреоз, клапанные пороки сердца и т.д. и заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению чреспищеводной стимуляции предсердий.

В половине случаев синусовый ритм был восстановлен внутривенным введением препаратов IA класса, в 44% случаев применялись препараты III класса. У двух пациентов синусовый ритм был восстановлен после урежения ритма на фоне внутривенного введения верапамила.

После купирования пароксизма фибрилляции предсердий антиаритмические препараты не назначались. При наличии у больного артериальной гипертензии допускалось назначение бета-блокаторов, антагонистов кальция группы верапамила, дилтиазема. Пациенты продолжали принимать медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний, не обладающие антиаритмическим действием.

На 2-3 сутки после восстановления синусового ритма проводили суточное мониторирование ЭКГ, вегетативные пробы, чреспищеводную стимуляцию предсердий.

Диагноз ишемической болезни сердца устанавливался на основании жалоб, анамнеза и подтверждался с помощью суточного мониторирования ЭКГ и ишемического теста при проведении чреспищеводной стимуляции предсердий.

Для оценки вегетативного тонуса пользовались вопросником для выявления признаков вегетативных изменений, и вегетативными пробами: ортостатическая проба, соляная проба (проба Тома-Ру). Также для оценки состояния вегетативной нервной системы рассматривали временные показатели вариабельности ритма сердца (SDNN, SDANN, rMSSD, NN50, pNN50).

Проведение чреспищеводной стимуляции предсердий включало в себя определение времени восста-

новления синусового узла, эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного соединения, точки Венкебаха, а также попытку провокации пароксизма фибрилляции предсердий с помощью программированной стимуляции одиночным или парным экстрасимулом.

В течение 6 месяцев осуществлялось наблюдение за больными: 1 раз в месяц визит или телефонный звонок. При необходимости (жалобы на ощущение перебоев в работе сердца, учащенного сердцебиения) проводилась регистрация электрокардиограммы, проведение суточного мониторирования ЭКГ.

#### Результаты и обсуждение

После окончания периода наблюдения больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 19 больных, у которых в течение 6 месяцев наблюдения сохранился синусовый ритм; во вторую группу — 15 больных, у которых в течение периода наблюдения возникли повторные пароксизмы ФП.

Таким образом, в течение 6 месяцев повторные пароксизмы возникли у 44% больных. При этом повторный пароксизм ФП развился в течение первого месяца у 5 (14,7%) пациентов, со второго по третий месяц — у 9 (26,5%), в течение с третьего по шестой месяц только у 1 (2,9%) больного. У 8 из 15 больных возник только 1 повторный пароксизм ФП, у трех — два пароксизма, у двух — три пароксизма; у одного больного пароксизмы рецидивировали с частотой 1 раз в неделю, причем возникали пароксизмы как фибрилляции, так и трепетания предсердий, длительно проводился подбор профилактической антиаритмической терапии, после чего удалось снизить частоту пароксизмов до 1 раза в 2-3 месяца; у 1 пациента ФП перешла в постоянную форму через 4 месяца после первого пароксизма.

После возникновения второго и последующих пароксизмов у больных, вошедших во вторую группу, проводился подбор антиаритмических препаратов для длительной профилактической терапии. У 6 пациентов синусовый ритм поддерживается постоянным приемом амиодарона в дозе 200 мг в сутки, трое больных принимают соталол в дозе 80 — 160 мг в сутки, еще трое больных принимают аллапинин в дозе 50-75 мг в сутки, двое — ритмилен в дозе 100-200 мг в сутки. На фоне приема указанных доз антиаритмических препаратов удалось добиться отсутствия повторных пароксизмов ФП у 13 больных, у 1 больного на фоне приема ритмилена пароксизмы возникают с частотой 1 раз в 2-3 месяца. Побочные эффекты антиаритмических препаратов не возникали или проявлялись в легкой форме, не требовали отмены препарата. Один пациент после перехода ФП в хроническую форму принимает для контроля частоты сердечных сокращений метопролол в дозе 75 мг в сутки.

Таблица 1

## Показатели вариабельности ритма сердца у больных после первого пароксизма фибрилляции предсердий

| Показатель |       | Группа 1 (n=19) | Группа 2 (n=15) |
|------------|-------|-----------------|-----------------|
| SDNN, мс   | днем  | 101,9±4,1       | 131±9,3**       |
|            | ночью | 89,7±6,8        | 134,3±7,7**     |
|            | всего | 96,4±4,9        | 133,7±7,2**     |
| SDANN, мс  | днем  | 86,2±2,6        | 95,7±5,9        |
|            | ночью | 66,9±5,3        | 92,9±5,3**      |
|            | всего | 79,7±2,6        | 95,9±4,1*       |
| rMSSD, мс  | днем  | 45,7±5,7        | 97,7±9,1**      |
|            | ночью | 46,5±6,3        | 102,9±9,5**     |
|            | всего | 46,6±5,6        | 100,7±8,4**     |
| NN50       | днем  | 5010,8±911,9    | 9298,8±1294,5*  |
|            | ночью | 3797,9±1030,5   | 7273,4±1015,0*  |
|            | всего | 8809,5±1726,9   | 16639,1±2172,9* |
| pNN50, %   | днем  | 6,9±1,7         | 20,8±3,9**      |
|            | ночью | 8,8±2,9         | 22,8±4,1**      |
|            | всего | 7,8±2,1         | 21±3,4**        |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Не зафиксировано достоверных отличий между группами по возрасту. По наличию и степени артериальной гипертензии пациенты в группах также не отличались: количество пациентов с артериальной гипертензией составило 84,2% и 86,7% соответственно в первой и второй группах. Количество больных с 1 степенью артериальной гипертензии (52,7% в первой группе и 53,3% во второй), со 2 степенью артериальной гипертензии (15,8% и 26,7%), 3 степенью (5,3% и 6,6%) достоверно не отличалось между группами.

Достоверно не отличалось количество пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в группах. Стенокардия напряжения встречалась у 79,0% больных из первой группы и у 73,3% больных из второй группы. Количество пациентов с I ФК стенокардии (21,1% и 20,0%), II ФК (52,7% и 46,7%) и III ФК стенокардии (5,3% и 6,7%) в первой и второй группах сопоставимо.

В связи с наличием артериальной гипертензии больные получали антигипертензивные препараты: монотерапию или комбинированную терапию. Достоверно не отличалось количество больных, принимающих ингибиторы АПФ (52,6% в первой группе и 46,7% во второй), антагонисты кальция группы верапамила (5,3% и 6,7% в первой и второй группе соответственно), антагонисты кальция группы нифедипина (5,3% и 13,3%), бета-блокаторы (10,5% и 13,3%), диуретики (10,5% и 0), а также количество больных, не получающих постоянной антигипертензивной терапии (21,1% и 13,3%).

Группы сравнивались по следующим показателям: систолическое, диастолическое артериальное давление, частота ритма до и после восстановления ритма, достоверных отличий по этим показателям не выявлено.

Достоверные отличия между группами получены по показателям, отражающим вегетативный тонус, как с помощью вегетативных проб, так и с помощью показателей вариабельности ритма сердца. По результатам нашего исследования, показатели вариабельности ритма сердца, а именно SDNN, SDANN, rMSSD, NN50, pNN50, достоверно выше в группе больных, у которых в дальнейшем возникли повторные пароксизмы фибрилляции предсердий. Показатель SDNN больше в этой группе, чем в группе больных, длительно удерживающих синусовый ритм, на 22 – 34% в различное время суток (табл. 1).

Полученные нами результаты совпадают с результатами исследования S.Vikman и соавт., в котором показано, что повышение парасимпатического тонуса, выявленное с помощью частотных (повышение мощности HF компонентов спектра) и временных (повышение SDNN) показателей вариабельности ритма сердца является предиктором развития повторных пароксизмов фибрилляции предсердий в ближайшее время после контрольного [11]. По мнению большинства специалистов в области вариабельности ритма сердца, показатели rMSSD, NN50 и pNN50 отражают состояние парасимпатической нервной системы в большей степени, чем показатель SDNN, который находится под влиянием двух отделов вегетативной нервной системы. Следовательно, повышение только показателя SDNN может говорить о нарушении взаимодействия симпатической и парасимпатической нервной системы, при повышении же и остальных показателей вариабельности ритма можно делать заключение о преобладании тонуса парасимпатической нервной системы.

В нашем исследовании показатели rMSSD, NN50 и pNN50 оказались наиболее достоверными предик-

Таблица 2

## Выявление нарушений вегетативного тонуса после первого пароксизма фибрилляции предсердий

| Методы                | Группа 1                |                     |                  | Группа 2                |                     |                  |
|-----------------------|-------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|---------------------|------------------|
| Вопросник             | 14                      |                     |                  | 11                      |                     |                  |
|                       | Парасимпатический тонус | Симпатический тонус | Нормальный тонус | Парасимпатический тонус | Симпатический тонус | Нормальный тонус |
| Проба Тома-Ру         | 1                       | 7                   | 11               | 6*                      | 1*                  | 8                |
| Ортостатическая проба | 1                       | 8                   | 10               | 7*                      | 1*                  | 7                |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

торами возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий. Показатели RMSSD, NN50 во второй группе превышают аналогичные показатели в первой группе в 2 раза, а показатель pNN50 — почти в 3 раза.

Кроме того, в группе больных с повторными пароксизмами фибрилляции предсердий оказалось достоверно больше пациентов с повышенным тонусом парасимпатической нервной системы, определенным методом вегетативных проб. С помощью соляной пробы нарушения тонуса парасимпатической нервной системы выявлены у 40% пациенток из второй группы и у 5,3% — из первой, а с помощью ортостатической пробы — у 46,6% пациенток из второй группы и у 5,3% — из первой. То есть, выявление у больного повышенного тонуса парасимпатической нервной системы на 2-3 сутки после восстановления синусового ритма является предиктором возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий (табл. 2).

Более частое возникновение повторных пароксизмов в группе пациентов с повышенным тонусом парасимпатической нервной системы в нашем исследовании объясняется двумя причинами. Во первых, вагусная форма фибрилляции предсердий склонна к персистированию, при ней чаще развивается рефрактерность к антиаритмической терапии, но при этом данный вид ФП редко переходит в постоянную форму.

Второй причиной более частого персистирования фибрилляции предсердий в этой группе пациентов является то, что некоторым из них были назначены бета-блокаторы: из пациентов, вошедших во вторую группу, 60% принимали бета-блокаторы, двое (13,3%) больных в этой группе принимали антагонисты кальция группы верапамила, в то время как при вагусной пароксизмальной форме ФП наилучшим протекторным действием обладают хинидин, аллапинин, этацин, ритмилен. Бета-блокаторы, по данным литературы, не препятствуют возникновению повторных пароксизмов у таких больных, а, напротив, прием бета-блокаторов может способствовать возникновению холинэргических пароксизмов фибрилляции предсердий.

В группу больных, у которых в течение полугода сохранился синусовый ритм, вошло достоверно боль-

шее количество больных с повышенным тонусом симпатической нервной системы. С помощью соляной пробы эти нарушения выявлены у 36,8% больных (во второй группе только у 6,7%), с помощью ортостатической пробы повышение симпатического тонуса выявлено у 42,1 % больных в первой группе (во второй — лишь у 6,7%).

Известно, что нарушение тонуса симпатической нервной системы имеет неблагоприятное прогностическое значение относительно возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий в ранние сроки после операций, в том числе АКШ, а также у пациентов с органическим поражением сердца. В исследовании В.В.Скибицкого и соавт. адренергическая форма пароксизмов ФП отмечалась у 28,3% обследованных, причем в эту группу вошли 18 из 23 (78,3%) лиц с алкогольной миокардиодистрофией [1].

Согласно результатам нашего исследования, выявление у больного повышения тонуса симпатической нервной системы не является предиктором возникновения повторных пароксизмов. Следовательно, у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца на фоне артериальной гипертензии активация симпатoadреналовой системы не является таким значимым провоцирующим фактором в отношении пароксизмов фибрилляции предсердий, как повышение тонуса парасимпатической системы.

Кроме того, согласно данным литературы, прием пациентами бета-блокаторов и верапамила предупреждает возникновение у них катехолазависимых пароксизмов. В нашем исследовании после восстановления ритма 47,4% больных из первой группы получали бета-блокаторы, 26,3% больных в первой группе принимали антагонисты кальция группы верапамила. Это также объясняет отсутствие повторных пароксизмов в группе больных с повышением тонуса симпатической нервной системы.

Как в группе больных с повторными нарушениями ритма сердца, так и в группе больных с длительным временем удержания синусового ритма, около половины составляли пациенты с нормальным тонусом вегетативной нервной системы. Следовательно, отсутствие дисбаланса вегетативной нервной системы у конкретного больного не является гарантией,

что у него не будет повторных пароксизмов фибрилляции предсердий, а значит, существует потребность в предикторе повторных пароксизмов, не связанном с тонусом вегетативной системы. В то же время показатели вариабельности ритма сердца и результаты вегетативных проб, продемонстрировавшие в нашем исследовании достоверную прогностическую значимость в отношении повторных пароксизмов фибрилляции предсердий, напрямую зависят от соотношения влияния парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы.

Таким показателем, не зависящим от состояния вегетативной системы, может быть воспроизводимость пароксизмов фибрилляции предсердий при чреспищеводной электростимуляции предсердий.

В литературе, посвященной данной проблеме, указываются различные цифры воспроизводимости пароксизмов фибрилляции предсердий: от 24% до 87% [2,5,8]. В нашей работе пароксизмы фибрилляции предсердий удалось спровоцировать у половины (51,6%) больных. Такой разброс данных обусловлен тем, что авторы применяли различные режимы стимуляции при попытках провокации нарушений ритма, в том числе режим сверхчастой стимуляции. Известно, что этот режим является «агрессивной» методикой и его применение дает большое количество ложноположительных результатов.

В связи с этим мы отказались от применения режима сверхчастой стимуляции, и для попытки провокации пароксизма фибрилляции предсердий использовали следующие режимы: учащающая стимуляция, стимуляция одиночным или парным экстрастимулами. Эти методики, согласно мнению большинства авторов, обладают хорошей чувствительностью при высокой специфичности.

Большое значение для диагностической значимости пароксизма имеет не только режим стимуляции, но и продолжительность индуцированного пароксизма. Нам не удалось получить достоверных отличий по воспроизводимости пароксизма между группой больных с последующими повторными пароксизмами и без них. Поэтому мы выделили в каждой группе пациентов, у которых спровоцированный пароксизм фибрилляции предсердий длился более 15 секунд.

Именно 15-секундная продолжительность пароксизма фибрилляции предсердий была выбрана

нами, поскольку именно такой длительности пароксизмы, по данным исследований большинства авторов, являются диагностически значимыми при подтверждении диагноза фибрилляции предсердий с помощью чреспищеводной стимуляции предсердий.

При сравнении групп мы получили достоверные результаты: в группе больных, у которых в течение полугода сохранялся синусовый ритм, только у 14,3% больных пароксизм, спровоцированный при чреспищеводной электростимуляции предсердий, длился более 15 секунд. В группе больных, у которых в течение 6 месяцев возник повторный пароксизм фибрилляции предсердий, спровоцированный при чреспищеводной электростимуляции предсердий пароксизм длился более 15 секунд у половины больных.

Следовательно, спровоцированный при чреспищеводной электростимуляции предсердий пароксизм продолжительностью более 15 секунд является предиктором возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий.

### Выводы

1. Риск возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий достоверно выше у больных с повышением тонуса парасимпатической нервной системы (в группе больных с повторными пароксизмами на 30% больше лиц с повышением тонуса парасимпатической нервной системы, чем в группе без повторных пароксизмов).

2. Назначение бета-блокаторов пациентам с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при повышенном тонусе парасимпатической нервной системы может спровоцировать повторные пароксизмы фибрилляции предсердий.

3. Достоверными предикторами возникновения повторных пароксизмов у больных после первого пароксизма фибрилляции предсердий являются следующие показатели вариабельности ритма сердца: показатель SDNN —  $131 \pm 9,3$  мс, показатель rMSSD —  $97,7 \pm 9,1$  мс, показатель pNN50 —  $20,8 \pm 3,9$  %. Достоверным предиктором высокого риска повторных пароксизмов фибрилляции предсердий является индуцирование при чреспищеводной стимуляции предсердий пароксизма фибрилляции предсердий длительностью более 15 секунд.

### Литература

1. Канорский С.Г., Скибицкий В.В. Пароксизмальная фибрилляция предсердий как неоднородный объект: взаимоотношения вегетативных влияний на сердце и уязвимости предсердий// Кардиология 1999;№2:66-69.
2. Киркутис А.А., Римша Э.Д., Нявяраускас Ю.В. Методика применения чреспищеводной электростимуляции сердца. Каунас: Spindulus. 1990.- 82 с.
3. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. С-Пб. «Фолиант».1999. 176 с.
4. Обухова А.А., Оксютрович В.М., Зубеева Г.Н. Определение риска рецидива мерцательной аритмии после восстановления синусового ритма методом электрической дефибрилляции сердца. Рискметрия и адаптация в медицине / Всеросс. научно практ. конф. Иваново, 1995, с. 36-37.
5. Овечкин А. О., Тарловская Е. И., Чапурных А. В., и др. Диагностическая значимость фибрилляции предсердий, индуцированной сверхчастой электростимуляцией предсердий у больных ИБС и/или эссенциальной гипертензией// Вестн. аритмол. 1999.- №12.-С25-29.
6. Чирейкин Л.В., Татарский Б.А. Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий// Вестн. аритм. 1999,-№12, С.5-19.
7. Abe Y, Fukunami M, Yamada T, et al. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study// Circulation. 1997;96:2612-6.
8. Brembilla-Perrot B. Value of oesophagus pacing in evaluation of atrial arrhythmias// Eur. Heart. J. 1994; 15: 1085-1088.
9. Coumel P. Heart rate variability and the onset of tachyarrhythmias// G. Ital Cardiol. 1992;22:647-654.
10. Lok N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patient with paroxysmal atrial fibrillation// Pacing-Clin-Electrophysiol. 1998 Feb;21(2):368-395.
11. Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S, et al. Heart rate variability and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion// Ann Med. 2003;35(1):36-42.

### Abstract

*In 34 women with stable coronary heart disease (CHD), heart rate variability (HRV) and trans-esophageal atrial stimulation parameters were examined after the first atrial fibrillation (AF) paroxysm. Prognostic value of these parameters in recurrent AF paroxysm risk assessment was investigated.*

*In patients with recurrent AF paroxysm developed in the next 6 months (Group 1), HRV parameters were significantly increased, and AF paroxysm >15 s was induced by trans-esophageal stimulation in 50% of the subjects. In Group 2 (sinus rhythm lasting for 6 months), this rate was 14,3% only.*

*HRV parameters and AF paroxysm induction in trans-esophageal stimulation could be used for recurrent AF paroxysm risk assessment.*

**Keywords:** Coronary heart disease, atrial fibrillation, trans-esophageal stimulation, heart rate variability, recurrent AF paroxysm predictor identification, women.

*Поступила 03/11-2006*

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Кардаш О.Ф., Гелис Л.Г., Гугнина И.В., Островский Ю.П.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» — Минск, Республика Беларусь

## Резюме

У 98 больных ИБС, которым была выполнена полная реваскуляризация миокарда, изучали эффективность антиагрегантной терапии с применением ацетилсалициловой кислоты, тиенопиридинов и состояние клеточного звена гемостаза в течение первого года после операции. Агрегационные свойства тромбоцитов изучали с помощью турбидиметрического метода с динатриевой солью аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). Эффективность лечения оценивалась по конечным точкам (смерть, инфаркт миокарда, возвратная стенокардия, повторное вмешательство). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excell 7.0. Выявлено, что стабильная ингибция функции тромбоцитов обеспечивается антиагрегантной терапией тиенопиридинами. Низкая функциональная активность тромбоцитов способствует снижению риска развития неблагоприятных исходов у пациентов ИБС после аортокоронарного шунтирования без достоверной ( $p=0,176$ ) разницы между группами аспириновосприимчивых пациентов и больных, принимавших тиенопиридины. Увеличение частоты осложненного течения позднего послеоперационного периода происходит у больных с нормо/гиперагрегационным состоянием клеточного звена гемостаза при монотерапии аспирином. Таким образом, ацетилсалициловая кислота является эффективным средством вторичной профилактики после АКШ, однако слепое применение препарата не оправдано в случае отсутствия ожидаемого действия на клеточный гемостаз.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антиагреганты, эффективность, аортокоронарное шунтирование.

Длительная эффективность аортокоронарного шунтирования (АКШ) определяется проходимость графтов. Известно, что в первый год после хирургической реваскуляризации миокарда часть шунтов (20%) подвергается тромботической окклюзии [13]. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоциты [12].

С учетом данной гемостазиопатии необходимость антиагрегантной терапии после аортокоронарного шунтирования у больных ИБС в настоящее время признается подавляющим большинством исследователей [2, 4, 10, 14]. Средством базовой терапии больных ИБС после АКШ является ацетилсалициловая кислота (АСК) [10, 14]. Такая тактика основывается на результатах рандомизированных исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности назначения АСК после реваскуляризации миокарда. Однако во многих случаях применение аспирина в виде монотерапии оказывается недостаточным для профилактики осложнений ишемической природы. Поскольку АСК подавляет агрегацию тромбоцитов, опосредованную ингибцией циклооксигеназы, считается, что при сочетанном назначении аспирина и антагонистов рецепторов  $P2Y_{12}$  (тиенопиридинов) снижается частота развития неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ), а также после АКШ [4]. Вместе с тем, технология антиагрегантного лечения как в периопе-

рационном периоде, так и в отдаленные сроки после АКШ, является объектом постоянного научного поиска и совершенствования [6].

Кроме того, выявленная в последние годы аспиринорезистентность, частота которой после АКШ значительно возрастает [15], ставит вопрос о необходимости определения значимости данного явления в послеоперационном ведении больных с ИБС.

Цель работы — оценка эффективности антиагрегантного лечения аспирином и тиенопиридинами у больных ИБС в течение первого года после аортокоронарного шунтирования в зависимости от функционального состояния тромбоцитов.

## Материал и методы

В исследование включено 98 больных (средний возраст —  $54,2 \pm 8,0$  лет) стабильной стенокардией III-IV ФК и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий с уровнем холестерина менее 5,0 ммоль/л. Данным пациентам была выполнена полная хирургическая реваскуляризация миокарда венозными ( $1,8 \pm 0,1$ ) и артериальными ( $1,0 \pm 0,1$ ) графтами (табл. 1).

Антиагрегантное лечение проводилось ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 160 мг/сутки 50 пациентам и тиенопиридинами — 48 больным (тиклопидин 500мг/сутки получали 38 лиц, клопидогрель 75 мг/сутки — 10).

Таблица 1

## Клинико-социальная структура больных, включенных в исследование

|                                               |            |
|-----------------------------------------------|------------|
| Количество больных                            | 98         |
| Из них женщин                                 | 6 (4%)     |
| Средний возраст (лет)                         | 55,0±0,6   |
| Длительность коронарной недостаточности (лет) | 5,3±0,2    |
| Постинфарктный кардиосклероз (человек)        | 80 (81,6%) |
| ФК стенокардии (Канадская классификация)      | 3,1±0,0    |
| ФК сердечной недостаточности (НУНА)           | 1,3±0,1    |
| Артериальная гипертензия (человек)            | 44 (44,9%) |
| Общий холестерин (ммоль/л)                    | 4,3±0,1    |
| Количество графтов                            | 2,8±0,1    |
| Количество артериальных графтов               | 1,1±0,1    |

Агрегационные свойства тромбоцитов изучались с помощью турбидиметрического метода на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ – 2110 «SOLAR» с динамической солью аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в концентрации  $1,5 \cdot 10^{-6}$  М. Динамику агрегационных функций тромбоцитов оценивали по скорости агрегации тромбоцитов (САТ), степени агрегации тромбоцитов (СТАТ), времени агрегации тромбоцитов (ВАТ). Исследования выполнялись на 7 сутки и через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции. Низкая чувствительность к АСК определялась при степени агрегации тромбоцитов (СТАТ) в ответ на  $1,5$  мкМ АДФ больше 48% – среднее значение СТАТ<sub>1,5</sub> минус удвоенное стандартное отклонение в группе здоровых лиц ( $n=35$ ) [9].

Эффективность лечения оценивалась по конечным точкам (смерть, инфаркт миокарда, возвратная стенокардия, повторное вмешательство), а также по числу стенозов/окклюзий шунтов (по данным коронарошунтографии). Основным комбинированным показателем эффективности являлась частота развития первого из таких осложнений, как ИМ, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, возвратная стенокардия, повторное вмешательство. За показатель безопасности принимали частоту развития тяжелого или умеренно выраженного кровотечения в соответствии с критериями GUSTO [8].

Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента, для непараметрических данных использовали тест Fisher. Эффект лечения оценивали с помощью расчета относительного риска (ОР) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частоты развития клинических исходов между группами применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excel 7,0 для Windows. Данные в тексте и таблицах представлены в виде  $M \pm m$ .

## Результаты

Состояние клеточного гемостаза больных, получавших АСК, на 7 сутки после операции было неоднородным. У 35 лиц функция тромбоцитов характеризовалась ингибированием секреторной фазы агрегации тромбоцитов ( $ВАТ = 135,4 \pm 13,7$  с,  $p < 0,001$  в сравнении со здоровыми) со снижением степени вторичной агрегации более чем на 2 стандартных отклонения от среднего, полученного среди 35 здоровых лиц –  $35,4 \pm 3,6\%$ . 15 пациентов на этом этапе наблюдения продемонстрировали низкую чувствительность к аспирину. Как ВАТ ( $378,3 \pm 31,5$ ), так и СТАТ ( $63,2 \pm 4,9\%$ ) их тромбоцитов были сопоставимы ( $p=0,20$ ) с нормальными параметрами ( $ВАТ$  здоровых –  $368,7-561,1$  с, СТАТ здоровых –  $56,8-76,8\%$ ) (рис. 1).

Функциональная активность тромбоцитов на 7 сутки после операции всех 48 больных, принимавших ти-

енопиридины (группа Т), была стабильно ингибирована. СТАТ составляла  $31,9 \pm 3,0\%$ , ВАТ –  $142,4 \pm 8,9$  с.

На этапах 1 и 3 месяца после операции агрегационная способность тромбоцитов 35 аспириновосприимчивых (АЧ) пациентов не претерпела достоверных ( $p > 0,05$ ) изменений по сравнению с исследованием на 7 сутки. Степень агрегации оставалась снижена у 94,3% пациентов, время агрегации укорочено у всех больных. ВАТ составило  $142,3 \pm 32,3$  с и  $116,8 \pm 11,4$  с, соответственно в 1 и 3 месяца. В 5,7% случаев отмечалась нормализация амплитудных параметров агрегатограммы (СТАТ –  $52,8 \pm 4,7\%$ ,  $p > 0,05$  по сравнению со здоровыми), что являлось признаком ускользания от антиагрегантного влияния ацетилсалициловой кислоты. К 6 месяцу наблюдения за АЧ лицами отмечено увеличение количества тромбоцитов (с  $281,5 \pm 11,4 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $345,4 \pm 7,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,027$ ) и нормо-/гиперварианта ответа тромбоцитов на АДФ до 11,4%. Отсутствие блокады секреторной фазы регистрировалось у одного (2,9%) больного, что свидетельствовало об отсутствии влияния аспирина на функцию тромбоцитов. Через 1 год после реваскуляризации миокарда у этой группы больных (АЧ) степень вторичной агрегации (СТАТ<sub>1,5</sub>) значимо ( $p=0,002$ ) увеличилась ( $48,1 \pm 1,5\%$  против  $35,4 \pm 3,6\%$  на 7 сутки) по сравнению с ранним послеоперационным этапом, но не достигла уровня нормальных значений. Гиперагрегация сохранялась у 1 (2,9%) пациента.

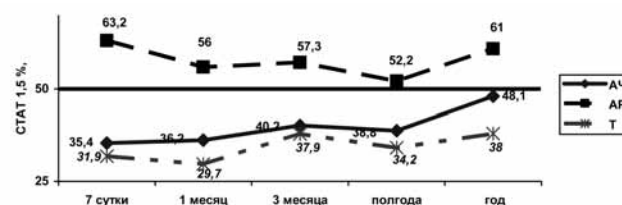


Рис. 1. – Динамика функции тромбоцитов в позднем послеоперационном периоде.

АЧ – группа аспириновосприимчивых больных;

АР – группа больных с низкой чувствительностью к аспирину (аспиринрезистентных);

Т – группа больных, принимавших тиенопиридины.



Таблица 2

Осложнения позднего послеоперационного периода

| Группа                          | АЧ        | АР           | Т         |
|---------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| ИМ/смертность                   | 0         | 0            | 1 (2,1%)  |
| Возвратная стенокардия          | 3 (8,6%)* | 5 (33,3%)#\$ | 2 (4,2%)* |
| Поздние стенозы/окклюзии шунтов | 1 (2,9%)* | 4 (26,7%)#\$ | 2 (4,2%)* |
| Повторное вмешательство         | 0*        | 2 (13,3%)#   | 2 (4,2%)* |
| Комбинированный показатель      | 3 (8,6%)* | 5 (33,3%)#\$ | 3 (6,3%)* |
| Геморрагии                      | 0         | 0            | 1 (2,1%)  |
| Гастропатии                     | 1 (2,9%)  | 0            | 0         |

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ , достоверность различий с группой больных с низкой чувствительностью к аспирину (АР); # –  $p < 0,05$ , достоверность различий с группой аспириночувствительных пациентов (АЧ); \$ –  $p < 0,05$ , достоверность различий с группой больных, принимавших тенопиридины (Т).

Как следует из рис. 1, где показаны результаты агрегационных исследований в группе больных с низкой чувствительностью к АСК (АР), через 1 и 3 месяца после операции отмечалось недостоверное снижение активности тромбоцитов по сравнению с аналогичными показателями на 7 сутки ( $p_{7\text{сутки}} = 0,10$ ). Значения агрегатограммы изменились на этапе в 6 месяцев: у 26,7% пациентов наблюдалось восстановление чувствительности к аспирину (произошло снижение СТАТ на  $40,0 \pm 6,4\%$ , укорочение ВАТ – в 1,5 раза), что привело к недостоверному ( $p_{7\text{сутки}} = 0,23$ ) уменьшению параметров клеточного гемостаза в целом по данной группе.

Среди больных, принимавших тенопиридины, на протяжении всего амбулаторного периода наблюдения обнаруживался низкий уровень агрегации тромбоцитов. САТ была замедлена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми, СТАТ снижена вдвое. У одного (2,1%) больного агрегация тромбоцитов почти полностью отсутствовала, что означало потерю тромбоцитами способности к полноценным реакциям сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Таким образом, в отличие от тенопиридинов, влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) на функцию клеточного звена гемостаза является неустойчивым.

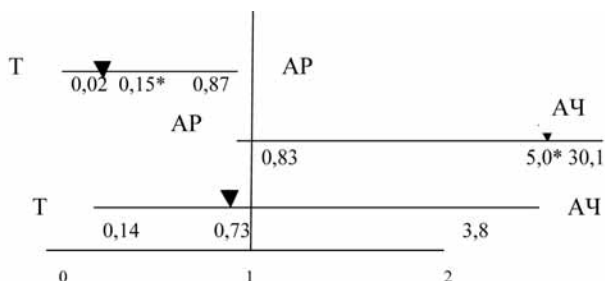
В течение года амбулаторного наблюдения случаи смерти в наблюдаемых группах не были зарегистрированы. Возвратная стенокардия отмечена у 11

(11,2%) пациентов (преимущественно в первые 6 месяцев после АКШ), инфаркт миокарда произошел у 1 (1,0%) больного на 15 сутки после операции. При этом рестенозы, подтвержденные повторной коронарографией, определялись в 7 (7,1%) случаях, что требовало повторного вмешательства (стентирования или аортокоронарного шунтирования) у этих лиц (табл. 2). У 4 (4,0%) больных, несмотря на коронарные жалобы, наблюдалось увеличение переносимости физической нагрузки и уменьшение функционального класса стенокардии (дооперационные III и IV ФК стенокардии трансформировались во II – III ФК). Частота побочных эффектов (обострение язвенной болезни, носовое кровотечение) проводимой антитромботической терапии составила 2,0%, что привело к отмене антиагрегантов в обоих случаях (у 1 пациента – аспирина, у второго – тиклопидина). Ни тяжелого, ни умеренно выраженного кровотечения среди находившихся под наблюдением больных не было.

Сравнительный анализ распределения неблагоприятных исходов по группам показал, что наименьший процент осложненного течения позднего послеоперационного периода выявлен в группах больных с низкой функциональной активностью тромбоцитов (АЧ и Т) (рис.2). При этом не получено достоверного ( $p = 0,176$ ) улучшения результатов лечения между больными, принимавшими тенопиридины и пациентами, тромбоциты которых демонстрировали угнетение функции под влиянием АСК (группа АЧ). В то же время продолжение терапии АСК, несмотря на выявленную низкую чувствительность к препарату, сопряжено с увеличением риска развития кардиальных осложнений как по сравнению с пациентами, получавшими тиклопидин или клопидогрель ( $p < 0,001$ ), так и с аспириночувствительными лицами ( $p = 0,009$ ).

### Обсуждение

Эффективность терапии различными антиагрегантами в предупреждении сердечно-сосудистых и тромботических осложнений изучалась в крупных клинических исследованиях [1, 2, 4, 10, 14]. Применение аце-



**Примечание:** \* -  $p < 0,05$

**Рис. 2.** Относительный риск проводимого лечения в позднем послеоперационном периоде.

тилсалициловой кислоты на 25% снижает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [1]. Эффективность применения АСК в раннем периоде после аортокоронарного шунтирования еще выше: частота случаев ИМ уменьшается на 48%, смерти — на 67,5%, ОНМК — на 50% [10]. Терапия клопидогрелем после АКШ, по сравнению с АСК, увеличивает выживаемость на 78,4%, уменьшает число неблагоприятных кардиальных исходов на 84,0% [6]. Назначение тиклопидина, равно как и клопидогреля, имеет преимущество по сравнению с аспирином в повышении эффективности хирургического лечения ИБС [14]. Наиболее значимое улучшение результатов прямой реваскуляризации миокарда при приеме тиенопиридинов отмечается в первые три месяца после операции [6]. Однако судить об индивидуальной чувствительности к изучаемым антиагрегантам по результатам проведенных работ не представляется возможным.

Наши наблюдения за больными, принимавшими тиенопиридины и аспирин, показали, что более выраженным и стабильным антиагрегантным действием обладают тиклопидин и клопидогрель, что соответствует данным литературы [5]. Частота кардиальных осложнений в позднем послеоперационном периоде при применении этих препаратов не превышает 5,3%.

При аспиринотерапии наблюдается широкая вариабельность антиагрегантного действия препарата. У 30% наших больных через 1 неделю после операции параметры функции тромбоцитов не отличались от показателей здоровых лиц. Агрегационный потенциал, повышенный на 7 суток (как считается, в связи с послеоперационной активацией кроветворения), снизился лишь у части больных (26,7%) ко второму полугодю после реваскуляризации миокарда. У 14,3% больных в течение первого года после АКШ, так же, как и у больных ИБС в исследовании Pulcinelli F.M. [11], произошло увеличение функциональной активности тромбоцитов, несмотря на гипofункцию клеток в раннем сроке после операции.

Пациенты с различной функцией тромбоцитов на фоне лечения аспирином отличались по количеству неблагоприятных исходов позднего послеоперационного периода. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений среди лиц с высокой чувствительностью к АСК (АЧ) оказался сопоставим с таковым у больных, принимавших тиенопиридины.

Увеличение неблагоприятных кардиальных исходов в течение первого года после операции наблюдалось среди наших пациентов с низкой чувствительностью к АСК, что согласуется с работами Kiss, Kottke-Marchant K., в которых получено снижение эффективности вторичной профилактики у больных ИБС с резистентностью к аспирину [3, 7, 9]. Проти-

воречие этих данных с исследованием BRAT [2], где не получено достоверной разницы нежелательных атеротромботических событий между аспириновыми и аспиринарезистентными пациентами, объясняется различной оценкой состояния сосудистого-тромбоцитарного звена гемостаза. В вышеуказанной работе Buchanan M.R. et al. определяли время кровотечения, а не агрегационную способность клеток. Между тем как другие авторы подтверждают значимость влияния на исходы у больных ИБС таких показателей функции клеточного звена гемостаза, как экскреция тромбоксана  $B_2$ , ответ тромбоцитов на индукцию агрегации с динатриевой солью аденозиндифосфорной кислоты, коллагеном и адреналином [3, 7, 9]. Это вполне согласуется с нашими результатами.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии лечебного действия ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС с низкой чувствительностью к препарату, что отрицательно влияет на дальнейшее течение заболевания после хирургической реваскуляризации миокарда и способствует увеличению кардиальных осложнений в позднем послеоперационном периоде. Учитывая разнонаправленный и нестойкий эффект аспирина, антиагрегантная терапия базисным препаратом у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования должна быть контролируемой и индивидуальной. Слепое применение ацетилсалициловой кислоты после АКШ является неоправданным, поскольку не оказывает ожидаемого действия на клеточный гемостаз.

### Выводы

1. Снижение активности тромбоцитов наблюдается к 6 месяцу после аортокоронарного шунтирования у 26,7% больных ИБС с низкой чувствительностью к аспирину в раннем послеоперационном периоде.
2. Ускользание от антиагрегантного воздействия ацетилсалициловой кислоты в течение первого года после хирургической реваскуляризации миокарда происходит у 14,3% пациентов с гипofункцией клеточного звена гемостаза в раннем сроке после операции.
3. Применение тиенопиридинов не имеет преимуществ у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования по сравнению с терапией ацетилсалициловой кислотой при высокой чувствительности тромбоцитов к аспирину.
4. Низкая чувствительность к аспирину у пациентов ИБС в течение первого года после аортокоронарного шунтирования сопряжена с высоким риском развития кардиальных осложнений (33,3% против 8,6% в группе больных с гипofункцией тромбоцитов,  $p=0,01$ ).

# Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. // BMJ. — 2002. — Vol. 12. — №. 324. — P. 71-86.
2. Buchanan M.R., Schwartz L., Bourassa M., BRAT Investigators // Can J Cardiol. — 2000. — Vol. 16. — N 11. — P.1385-1390.
3. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weutz J.I., et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — N 4. — P. 1650-1655.
4. CAPRIE Steering Committee. // Lancet. — 1996. — Vol.348. — P. 1329-1339.
5. Cattaneo M. //Arterioscl Thromb Vasc Biol. — 2004. — Vol. 24. — P. 1980-1987.
6. Gurbuz A. T., Zia A.A., Vuran A.C., et al // Eur J. Cardio-Thor Surg. — 2006. — Vol. 29. — P. 190-193.
7. Gum PA., Kottke-Marchant K., Welsh PA., et al // J Amer Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — N 6. — P.961-965.
8. The GUSTO Investigators. // N Engl J Med. — 1993. —V. 353. — P. 673-682.
9. Kiss, Stef, Kerecsen, et al // ESC Congress. — 2004. — Abstract 1400.
10. Mangano D.T. // N Engl J Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1309-1317.
11. Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A., et al// J. American Coll. Cardiology. — 2004. — Vol. 43. — N 6. — P. 979-984.
12. Ruggeri Z.M. // Nat Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 1227-1234.
13. Shah P.J., Gordon I., Fuller J., et al// J. Thor Cardiovasc Surg. — 2003. — Vol. 126. — P. 1972-1977.
14. Stein P.D., Dalen J.E., Goldman S.et al// Chest. — 2001. — Vol. 119. — P. 278S-282S
15. Zimmermann N., Kienzle P., Weber A.-A., et al// J Thoracic Cardiovasc Surg. — 2001. — Vol. 121. — P. 982-984.

## Abstract

*In 98 coronary heart disease (CHD) patients, who underwent complete myocardial revascularization, the effectiveness of anti-aggregant therapy with aspirin and thienopyridines, as well as cell hemostasis parameters, were evaluated in the first post-intervention year. Platelet aggregation was assessed with turbidimetric method, using ADP di-Na salt. Treatment effectiveness was assessed by end-points (death, myocardial infarction, recurrent angina, re-intervention). Statistical analysis was performed with Excel 7.0 program pack. Stable inhibition of platelet function was achieved with thienopyridine treatment. Low functional platelet activity was associated with reduced risk of adverse events in CHD patients who underwent bypass surgery, without significant difference between aspirin-sensitive and thienopyridine groups ( $p=0,176$ ). Adverse event risk was increased in late post-intervention period among patients with normo- or hyper-aggregation cell hemostasis, who received aspirin monotherapy. Therefore, aspirin is effective for secondary prevention after bypass surgery, but its routine administration is not recommended when no cell hemostasis effect is observed.*

**Keywords:** Coronary heart disease, anti-aggregants, effectiveness, coronary bypass surgery.

Поступила 11/09-06

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Семенкова Г.Г., Кокорева Л.В.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

### Резюме

*Работа посвящена оценке сравнительной эффективности лечения больных ХСН с применением миокардиальных цитопротекторов. В исследование было включено 120 больных с клиникой ХСН II-III ФК. Пациенты были разделены на 2 группы. Период наблюдения составил 60 дней. Больные I группы получали милдронат в суточной дозе 1,0 г, II группы — предуктал МВ (триметазидин) в суточной дозе 60 мг. Цитопротекторы назначались дополнительно к базисной терапии. Группу контроля составили 20 больных, получавших только базисную терапию. Обследование проводилось на 1-й, 14-й и 60-й дни наблюдения. Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике субъективных, объективных и данных дополнительных методов исследований.*

*При оценке результатов проводимой терапии было выявлено, что у группы пациентов, получавших милдронат, отмечалось достоверное улучшение исследуемых параметров по сравнению с группой, получающей предуктал МВ, и группой контроля.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, миокардиальные цитопротекторы, эффективность терапии.

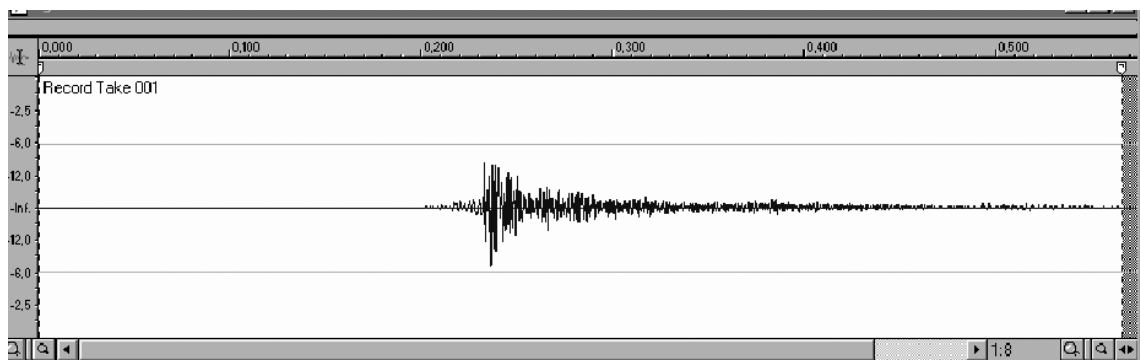
### Материал и методы

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение многих лет остаётся неизменно высокой. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ХСН, крупные исследования не смогли продемонстрировать улучшение прогноза при этом заболевании в популяции в целом. Рост числа больных ХСН диктует необходимость поиска новых лекарственных препаратов, не влияющих на доставку кислорода к миокарду и не обладающих отрицательным хронотропным и инотропным эффектом [1]. К таким препаратам можно отнести миокардиальные цитопротекторы, позволяющие оптимизировать метаболизм миокарда, переключая его с использования жирных кислот на утилизацию глюкозы. Одновременно происходит пересмотр перечня препаратов, которые могут рассматриваться в качестве цитопротекторов. Не выдержали проверки временем АТФ, рибоксин, кокарбоксилаза. Истинными цитопротекторами, терапевтическая эффективность которых доказана рядом исследований, можно считать милдронат и триметазидин [2]. Сердечная недостаточность является одной из частых причин кашля. По данным исследования IMPROVEMENT кашель при ХСН занимает 4-ю позицию по частоте встречаемости симптомов [5]. Имеются научные публикации по изучению кашля у больных бронхолегочными заболеваниями, однако в литературе отсутствуют данные по исследованию и оценке тяжести кашля у пациентов ХСН.

**Цель исследования** — оценка сравнительной эффективности лечения больных ХСН с использованием миокардиальных цитопротекторов.

Исследование проводилось на базе I кардиологического отделения МУЗ ГKB № 1 (скорой медицинской помощи) г. Воронежа. В исследование было включено 120 больных (40 мужчин и 80 женщин) в возрасте от 57 до 73 лет с клиническими признаками ХСН II-III ФК по классификации NYHA на фоне разных форм ИБС (72 пациента со стабильной стенокардией III-IV ФК, 28 — с перенесённым инфарктом миокарда, 20 — с постоянной формой фибрилляции предсердий). У всех пациентов ИБС протекала на фоне гипертонической болезни. У 72 больных (50 женщин и 22 мужчин) отмечался эпизодический сухой кашель, усиливающийся в ночные часы и при физической активности. Несмотря на присутствие других симптомов ХСН, кашель у этой части пациентов был основной жалобой, так как значительно ухудшал общее самочувствие, нарушая сон и ограничивая общую физическую активность. Критериями исключения являлись: больные с повышенным риском развития осложнений (с сердечной недостаточностью IV ФК, с синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой II — III степени, больные с застойной сердечной недостаточностью на фоне пороков сердца, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии), курение в анамнезе, бронхолегочные заболевания и заболевания ЛОР-органов в стадии обострения, кашель, индуцированный приёмом ингибиторов АПФ (по анамнезу).

На первом этапе (стационарное наблюдение) пациенты были ознакомлены со структурой исследо-



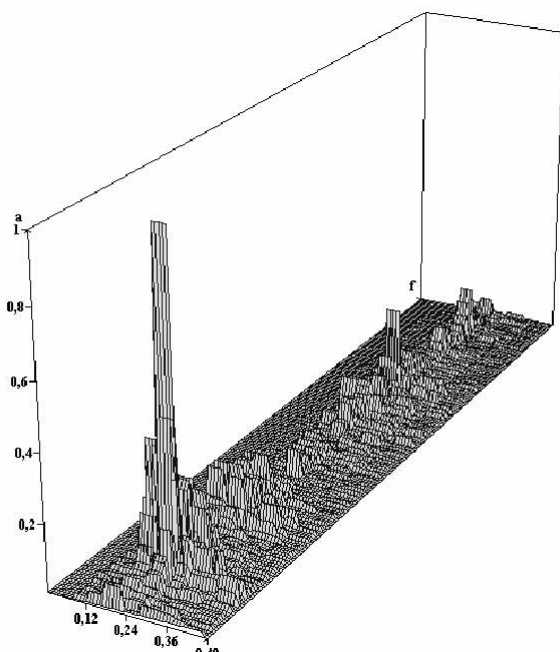
**Рис. 1.** Аналоговая запись звука кашля больного Л., 1-й день наблюдения.

вания, с целями, задачами, а также информированы о проведении необходимых диагностических и лечебных процедур. У всех пациентов было получено письменное согласие на проведение исследования. Второй этап включал период амбулаторного наблюдения продолжительностью до двух месяцев.

Пациенты были разделены на 2 основные группы по 50 человек в каждой и рандомизированы по полу, возрасту, тяжести заболевания. Группу контроля составили 20 больных. Всем больным назначали лечение ингибиторами АПФ, диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, дезагрегантами, антагонистами альдостерона, при необходимости — сердечными гликозидами. Больные группы контроля получали только базисную терапию. Больным I основной группы в комплексное лечение включали милдронат в суточной дозе 1,0 г в виде в / в инъекций, больным II группы — предуктал МВ (триметазидин) в суточной

дозе 60 мг перорально. Назначенные препараты пациенты принимали в течение 2-х недель лечения в стационаре и 4-х недель амбулаторного наблюдения (милдронат был назначен перорально в дозе по 500 мг дважды в сутки). Назначение миокардиальных цитопротекторов осуществлялось по принципу очередности: первый пациент получал милдронат, второй — предуктал МВ (триметазидин) и т.д. Обследование пациентов проводилось трижды: на 1-й, 14-й и 60-й дни наблюдения (через 18 дней после отмены цитопротекторов).

Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике клинических симптомов: проявление одышки, кашля (все больные заполняли визуальную аналоговую шкалу одышки и кашля (ВАШ)), уменьшение слабости, измерение суточного диуреза, а также по динамике объективных данных: основных показателей гемодинамики (пульса, частоты сердечных сокращений, артериального давления), динамике отечного синдрома, массы тела, ЭКГ, холтеровского мониторирования, эхокардиографии (оценивали размеры сердца, фракцию выброса (ФВ, %), ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, л/ мин), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда ( $V_c$ ,  $c^{-1}$ ). Функциональное состояние оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) и шкалы оценки клинического состояния (ШОКС). Для объективизации кашля были применены методы — туссография (ТГ) и спектральная туссофонобарография (СТФБГ) [4]. С помощью туссографии проводили 16-часовой мониторинг кашля и оценивали общее число кашлевых толчков (ОКТ) и число максимальных кашлевых толчков (МКТ). В основу СТФБГ положен метод регистрации и анализа звука кашля, который позволяет оценить его продолжительность и распределение звуковой энергии по частотам. Вначале звуковая модель зарегистрированного сигнала кашля представляется в виде аналоговой записи, отражающей изменение амплитуды во времени. Аналоговая запись звука кашля после применения быстрого преобразования Фурье (с помощью специально разработанной программы) отра-



**Рис. 2.** СТФБГ-грамма звука кашля больного Л., 1-й день наблюдения.

Таблица 1

## Динамика исследуемых параметров в группах наблюдения

| Группа больных                   | Показатель          | Дни наблюдения |              |      |               |      |
|----------------------------------|---------------------|----------------|--------------|------|---------------|------|
|                                  |                     | 1-й            | 14-й         | Δ%   | 60-й          | Δ%   |
| I (базисная терапия+ милдронат)  | ТШХ, м              | 228 ± 12       | 335 ± 18*    | 46   | 410 ± 20**    | 79,8 |
|                                  | ВАШ одышки, баллы   | 7 ± 1,5        | 3 ± 1,2*     | 57   | 2,3 ± 0,8**   | 67   |
|                                  | ШОКС, баллы         | 8 ± 0,7        | 5,5 ± 0,6*   | 31   | 3,8 ± 0,6**   | 52   |
|                                  | ФВ, %               | 44,6 ± 0,8     | 45,5 ± 0,9   | 2    | 48,8 ± 0,7**  | 4,9  |
|                                  | Vc, c <sup>-1</sup> | 0,71 ± 0,2     | 0,84 ± 0,22* | 18,3 | 0,86 ± 0,23** | 21,1 |
|                                  | УО, мл              | 63,2 ± 17,7    | 68,3 ± 14,9* | 8    | 69,7 ± 12,4** | 10,2 |
|                                  | МО, л/ мин          | 4,2 ± 1,4      | 4,72 ± 1,21* | 12,3 | 4,9 ± 0,92**  | 16,6 |
| II (базисная терапия+ предуктал) | ТШХ, м              | 230 ± 10       | 301 ± 16,8   | 30,8 | 380 ± 19,1    | 65,2 |
|                                  | ВАШ одышки, баллы   | 7,2 ± 1,7      | 4,8 ± 1,1    | 33,8 | 3,7 ± 1,2     | 56,9 |
|                                  | ШОКС, баллы         | 8,2 ± 0,6      | 6,9 ± 0,5    | 15,8 | 5,2 ± 0,7     | 36,5 |
|                                  | ФВ, %               | 45,4 ± 0,9     | 45,8 ± 0,8   | 0,88 | 47,7 ± 0,8    | 5    |
|                                  | Vc, c <sup>-1</sup> | 0,72 ± 0,15    | 0,77 ± 0,17  | 6,9  | 0,83 ± 0,14   | 15,2 |
|                                  | УО, мл              | 64,4 ± 15,5    | 66,3 ± 13,1  | 2,9  | 68,2 ± 11,3   | 5,9  |
|                                  | МО, л/ мин          | 4,3 ± 1,3      | 4,51 ± 1,32  | 4,8  | 4,7 ± 1,1     | 9,3  |
| III (базисная терапия)           | ТШХ, м              | 232 ± 11       | 300 ± 15,1   | 29,3 | 360 ± 17,7    | 55,1 |
|                                  | ВАШ одышки, баллы   | 7,2 ± 1,3      | 5,1 ± 1,1    | 29,1 | 3,7 ± 1,2     | 48,6 |
|                                  | ШОКС, баллы         | 8,1 ± 0,6      | 7,3 ± 0,3    | 9,8  | 5,5 ± 0,8     | 32   |
|                                  | ФВ, %               | 46,4 ± 0,8     | 46,6 ± 0,9   | 0,43 | 47,1 ± 0,8    | 1,5  |
|                                  | Vc, c <sup>-1</sup> | 0,71 ± 0,12    | 0,77 ± 0,18  | 8,4  | 0,82 ± 0,21   | 15,4 |
|                                  | УО, мл              | 64,5 ± 15,2    | 65,9 ± 12,1  | 2,1  | 66,1 ± 11,5   | 2,5  |
|                                  | МО, л/ мин          | 4,28 ± 1,5     | 4,43 ± 1,16  | 3,5  | 4,55 ± 0,98   | 6,3  |

**Примечания:** \* – p < 0,05 в сравнении с показателями III группы; \*\* – p < 0,05 в сравнении с показателями III группы после лечения.

жает на дисплее модель кашля в виде трёхмерного графика зависимости амплитуды (интенсивности) звука от времени и частоты. Данный график получил название спектральной туссофонобарограммы. Интенсивность записей звуков может быть различной, и поэтому амплитуда звука нормирована к 1, что дает возможность сравнивать отдельные звуки кашля. Повторная оценка одного и того же звука дает сходные значения.

В спектре звука кашля, как и в аналоговой записи, определяются 2 или 3 фазы: 1-я фаза соответствует быстрому открытию голосовой щели, 2-я – более продолжительная – соответствует выходу воздуха из легких, 3-я – фаза закрытия голосовой щели – регистрируется непостоянно. Анализу подвергаются как минимум 3 кашлевых процесса и вычисляются средние значения следующих параметров: T<sub>общ</sub> (мс) – общая продолжительность звука кашля; T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> (мс) – продолжительность каждой фазы в отдельности; F<sub>max</sub> (Гц) – частота максимальной энергии звука кашля; F<sub>50</sub> (Гц) – срединная частота, разделяющая спектр на 2 части, каждая из которых содержит 50 % энергии звука кашля. У пациентов проводили запись нескольких каскадов звуков произвольных кашлей, которые возникали спонтанно.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью парного и непарного

критерия Стьюдента, непараметрического критерия Вилкоксона, критерия признаков и путём сравнения удельного веса признаков. Различия между исследуемыми группами считались достоверными при p < 0,05.

## Результаты исследования

В процессе наблюдения трое пациентов были исключены из исследования ввиду появления побочного действия в виде стойкой гипотонии (один пациент из группы, получавшей милдронат, два пациента из группы, получавшей предуктал МВ (триметазидин)). Все больные до начала терапии отмечали заметное снижение способности к выполнению видов деятельности, связанной с физической нагрузкой: самообслуживание, ходьба. У всех пациентов на фоне проводимой терапии к 14 дню существенно улучшилось самочувствие: уменьшилось чувство усталости, общей слабости, субъективно ощущалась лучшая переносимость выполняемой физической нагрузки, улучшилось настроение. У пациентов, получавших милдронат, эти изменения были более значимы, чем во второй группе и группе контроля.

При сравнительном анализе показателей шкалы одышки в группах наблюдения у пациентов I группы результаты были выше, чем во II группе и группе контроля. Сравнительный анализ выявил существ-

Таблица 2

Динамика показателей ТГ и ВАШ кашля

| Группа больных                | Показатель       | Дни наблюдения |                 |      |                  |      |
|-------------------------------|------------------|----------------|-----------------|------|------------------|------|
|                               |                  | 1-й            | 14-й            | Δ%   | 60-й             | Δ%   |
| I                             |                  |                |                 |      |                  |      |
| (базисная терапия+милдронат)  | ВАШ кашля, баллы | 8,0 (6; 9,5)   | 3,0 (2,5; 4,0)* | 62   | 2,0 (1,5; 2,8)** | 75   |
|                               | ОКТ              | 320 (280; 350) | 30 (21; 38)*    | 90   | 25 (20; 28)**    | 92   |
|                               | МКТ              | 18 (10; 20)    | 21 (17; 23)     | 17   | 19 (15; 21)      | 5,5  |
| II                            |                  |                |                 |      |                  |      |
| (базисная терапия +предуктал) |                  |                |                 |      |                  |      |
|                               | ВАШ кашля, баллы | 8,5 (7,2; 9,1) | 5,5 (3,5; 6,0)  | 35,2 | 3,3 (3,1; 4,5)   | 61   |
|                               | ОКТ              | 312 (282; 335) | 53 (31; 62)     | 83   | 34 (29; 40)      | 89   |
|                               | МКТ              | 20 (12; 24)    | 21 (12; 27)     | 5    | 20 (18; 25)      | -    |
| III                           |                  |                |                 |      |                  |      |
| (базисная терапия)            | ВАШ кашля, баллы | 9,0 (7,5; 9,5) | 6,0 (5,0; 6,5)  | 33   | 3,5 (3,0; 4,2)   | 88   |
|                               | ОКТ              | 318 (275; 342) | 62 (43; 78)     | 80   | 38 (28; 41)      | 88   |
|                               | МКТ              | 22 (15; 25)    | 17 (11; 19)     | 22   | 19 (15; 24)      | 13,6 |

Примечания: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями III группы; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями III группы после лечения.

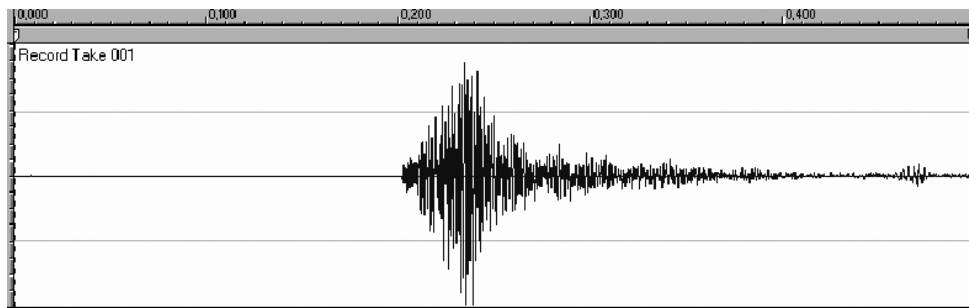


Рис. 3. Аналоговая запись звука кашля больного Л., 14-й день наблюдения.

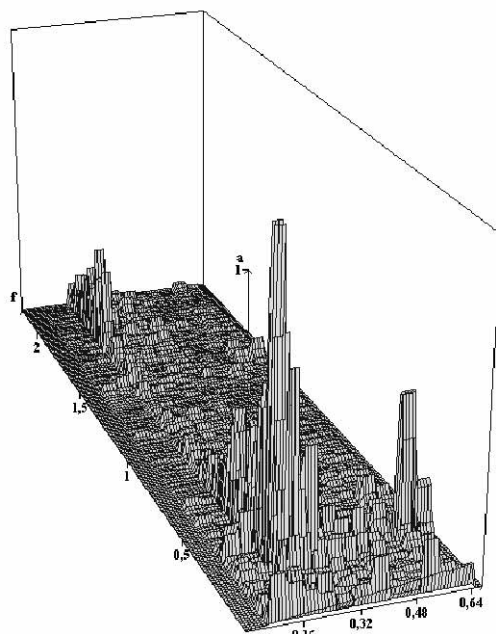


Рис. 4. СТФБГ-грамма звука кашля больного Л., 14-день наблюдения.

венное уменьшение показателей ШОКС у больных I группы, и в меньшей степени эти изменения наблюдались во II группе и группе контроля (табл. 1). При выполнении теста с 6-минутной ходьбой было выявлено достоверное возрастание объема выполненной нагрузки в I группе наблюдения. Расстояние, преодолеваемое больными за 6 минут, в I группе увеличилось с  $228 \pm 12$  до  $335 \pm 18$  м, во II группе – с  $230 \pm 10$  до  $301 \pm 16,8$  м, в группе контроля – с  $232 \pm 11$  до  $300 \pm 15,1$  м соответственно (табл. 1). По данным ЭхоКГ достоверных изменений исследуемых показателей в группах наблюдения выявлено не было. При оценке показателей ВАШ кашля у пациентов I группы отмечалось достоверное уменьшение числа баллов в сравнении со II группой и группой контроля. По данным ТГ у всех пациентов на фоне лечения уменьшилось ОКТ, что составило для I группы 30 (21; 38), II группы – 53 (31; 62) и для группы контроля – 62 (43; 78), (табл. 2). Число МКТ практически не изменилось.

По данным аналоговой записи СТФБГ звука кашля в 1-й день выявлял наличие 2-х фаз, отличающихся по амплитуде и продолжительности: I-я фаза

Таблица 3

## Динамика временно-частотных параметров звуков кашля в группах наблюдения

| Параметры             | Группы | I (базисная терапия + милдронат) |         |         | II (базисная терапия + предуктал) |          |          | III (базисная терапия) |         |          |
|-----------------------|--------|----------------------------------|---------|---------|-----------------------------------|----------|----------|------------------------|---------|----------|
|                       |        | Дни наблюдения                   |         |         |                                   |          |          |                        |         |          |
|                       | Пол    | 1-й                              | 14-й    | 60-й    | 1-й                               | 14-й     | 60-й     | 1-й                    | 14-й    | 60-й     |
| T <sub>общ</sub> , мс | м      | 330±55                           | 378±58* | 385±60  | 345± 58                           | 370±58   | 380± 53  | 335±62                 | 366±64  | 378± 63  |
|                       | ж      | 320±48                           | 372±54* | 376± 48 | 328±51                            | 358±55   | 372± 42  | 320±45                 | 355±61  | 367± 60  |
| T <sub>1</sub> мс     | м      | 50±5                             | 51±4    | 52± 4   | 51±6                              | 52±5     | 50 ± 5   | 51±5                   | 53±4    | 51± 5    |
|                       | ж      | 52 ±4                            | 53±5    | 50± 4   | 49±5                              | 50±4     | 51± 4    | 50±4                   | 51±5    | 53 ± 3   |
| T <sub>2</sub> , мс   | м      | 252±50                           | 261±51  | 263± 52 | 250±45                            | 256±47   | 256± 43  | 258±49                 | 262±48  | 268± 45  |
|                       | ж      | 240 ±52                          | 252±45  | 249± 48 | 242±50                            | 248 ±46  | 245± 42  | 237±45                 | 245±41  | 250 ± 43 |
| T <sub>3</sub> , мс   | м      | -                                | 128±30  | 130± 28 | -                                 | 118±21   | 125± 23  | –                      | 120±28  | 122± 31  |
|                       | ж      | -                                | 121±28  | 125± 23 | -                                 | 115±20   | 118± 25  | –                      | 120±30  | 124± 28  |
| F <sub>max</sub> , Гц | м      | 280±43                           | 260±49  | 261± 50 | 275±52                            | 261±43   | 262± 48  | 270±62                 | 263±61  | 251± 62  |
|                       | ж      | 420±56                           | 410± 49 | 415± 53 | 431±52                            | 406±49   | 396 48   | 390±49                 | 410±53  | 380 ± 47 |
| F <sub>90</sub> , Гц  | м      | 1090±80                          | 1300±95 | 1320±90 | 1120±98                           | 1303±102 | 1310± 98 | 1250±83                | 1320±80 | 1335± 82 |
|                       | ж      | 1320±88                          | 1450±82 | 1455 83 | 1350±87                           | 1400±82  | 1410± 90 | 1370±81                | 1420±88 | 1490 ±72 |

– быстрого открытия голосовой щели, II-я – выхода воздуха из легких. У всех групп пациентов исходно наблюдалась низкая амплитуда кашлей. Точка максимальной амплитуды регистрировалась в начале I-й фазы, а амплитуда II-й фазы была минимальна (рис. 1,2). При анализе СТФБГ-грамм каждая фаза имеет свой пик с соответствующей частотой – F<sub>max</sub>. F<sub>max</sub> чаще регистрировалась в начале фазы-I и составила не более 470 Гц для всех 3-х групп. Фаза-II монотонная, представлена множеством осцилляций с минимальной амплитудой во всех областях спектра. Это характеризует сухой кашель у больных ХСН. Основная энергия звука кашля F<sub>90%</sub> расположена в диапазоне до 1400 Гц.

На фоне проводимой терапии и улучшения состояния, при повторном исследовании аналоговой записи на 14-й день, обращало внимание значительное возрастание амплитуды звуков кашля (рис. 2) и регистрировалась III-я фаза – фаза закрытия голосовой щели. Отмечалось некоторое увеличение продолжительности кашля (рис. 3,4) от 380 мс до 430 мс, что может быть обусловлено уменьшением рестриктивных нарушений. На СТФБГ-граммах также определялась III-я фаза, где регистрировался низкочастотный пик в диапазоне до 520 Гц. Увеличение амплитуды кашля и появление III-й фазы может быть обусловлено уменьшением общей мышечной слабости и, как следствие, более активным участием дыхательных мышц в механике кашля. Для сравнительного анализа звуков кашля у больных ХСН были использованы значения ранее разработанной звуковой модели произвольного кашля здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту. Были обнаружены также различия частотных параметров кашля по половой принадлежности, что можно объяснить участием голосового компонента в происхождении звуков кашля и преобладанием более высоких частот в спектре у женщин (табл. 3) [3].

При оценке курсового приёма цитопротекторов на клиническое течение ХСН из оставшихся 117 пациентов добровольно выбыли из исследования 7 человек, сославшись на нежелание повторно посещать клинику для обследования в конце курса лечения. Таким образом, I группу составило 47 пациентов, II – 45, III – 18 (контрольная). Развитие побочных эффектов за последующий период наблюдения не отмечалось. Благоприятное влияние цитопротекторов проявлялось достоверным увеличением переносимости физических нагрузок, что отразилось на показателях ТШХ. Но пациенты, получавшие милдронат, демонстрировали сохранение более высокой толерантности к физической нагрузке, чем в других группах. Динамика показателей насосной и сократительной функций сердца отмечалась в обеих основных группах в виде отчетливой тенденции к возрастанию УО, МО, ФВ, но у пациентов первой группы эти изменения были достоверно выше (табл. 1). По данным ТГ, во всех группах наблюдения уменьшилось ОКТ. По результатам СТФБГ стабильно регистрировалась третья фаза. Существенных изменений показателей F<sub>max</sub> и F<sub>90</sub> не выявлено.

Таким образом, при сравнительной оценке результатов проводимой терапии было выявлено, что у группы пациентов, получавших милдронат, отмечалось достоверное улучшение исследуемых параметров в сравнении с группой, получавшей предуктал МВ (триметазидин) и группой контроля, получавших только базисную терапию.

Проведенное наблюдение подтвердило эффективность милдроната как цитопротектора, применяемого для комплексного лечения ХСН. Милдронат хорошо сочетается с антиангинальными и антигипертензивными препаратами – основными препаратами для лечения ХСН. Использование милдроната в инъекционной форме позволяет увидеть результат



терапии за более короткий срок, что очень важно для лечебных учреждений, работающих в режиме неотложной помощи.

Использование методов исследования кашля —

ТГ и СТФБГ— позволило выявить патофизиологические механизмы кашля и объективизировать кашель в процессе лечения у больных ХСН в динамике.

### Литература

1. Карпов Р.С. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении ХСН у больных ИБС// Кардиология. — 2000. — № 6. — с.69-74.
2. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Клиническая медицина. — 1999. — Т.77, №3. — С.41-43.
3. Семенкова Г.Г. Клинико-диагностическое значение исследования кашля и бронхиальной обструкции с помощью туссографии и спектральной туссофонобарографии: автореф. дис. ... док. мед. наук. — Воронеж, 2004. — 26 с.
4. Семенкова Г.Г. и др. Спектральная туссофонобарография — метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой// Пульмонология. — 2003. — №6. — С. 32 — 36.
5. Харрисон Р. Внутренние болезни. М., 2005. Т. IV. — 418 с.

### Abstract

*The study is focused on comparative effectiveness of myocardial cytoprotectors in chronic heart failure (CHF) treatment. In total, 120 patients with Functional Class (FC) II-III CHF were divided into two groups. For 60 days, Group I received mildronate, 1.0 g/d, Group II — preductal MV (trimetazidine), 60 mg/d, in addition to standard treatment. Control group received standard treatment only (n=20). Clinical examination was performed at Days 1, 14, and 60. Therapy effectiveness was assessed by subjective, objective, laboratory and instrumental data dynamics. In mildronate group, the parameters assessed had improved significantly, comparing to control and preductal MV groups.*

**Keywords:** Chronic heart failure, myocardial cytoprotectors, therapy effectiveness.

Поступила 20/08-2006

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗОСОРБИДА-5-МООНИТРАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ II-III ФК И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Ложкина М.В.

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

История применения нитратов в медицине насчитывает более 100 лет — с того момента, как в 1879 г. W.Murrell опубликовал первое сообщение об эффективном применении 1% раствора нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. Однако до настоящего времени целесообразность и безопасность применения нитратов при сердечно-сосудистой патологии является предметом дискуссий.

Общностью факторов патогенеза объясняется высокий процент (60-65%) сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)[1-3]. Установлено, что у больных с кардио-пульмональной патологией развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД), обусловленная гипоксемией, курением, повышением артериального давления, нарушением липидного и углеводного обменов. ЭД проявляется дисбалансом между продукцией вазодилатирующих и антипролиферативных факторов: оксид азота, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов: эндотелин, супероксид-анион, тромбосан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена — с другой [4-6]. Наиболее значимым агентом является оксид азота (NO), за открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом континууме была присвоена Нобелевская премия за 1998г. Оксид азота обладает ангиопротективными свойствами и вазодилатирующим эффектами, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, агрегацию и адгезию тромбоцитов, оказывает антиатерогенное и противовоспалительное действие.

При развитии эндотелиальной дисфункции снижается выработка NO, дефицит которого способствует миокардиальной ишемии. Источником для образования NO в клетках эндотелия являются нитраты. Проникая в гладкомышечную клетку сосудистой стенки, оксид азота активирует гуанилатциклазу с образованием циклической ГМФ, приводящей к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, оказывая локальное действие. В крови NO образует S-нитрозотиолы и металлнитрозильные комплексы, циркули-

рующие в крови. По-видимому, при определенных условиях освобождающийся из этих соединений оксид азота проявляет системные эффекты.

Применение нитратов в высоких дозах сопровождается усилением дилатации артериол и вен. Они расширяют крупные субэпикардальные артерии, перераспределяют кровоток, усиливая перфузию ишемизированных зон миокарда, устраняют спазм коронарных артерий как в нормальных, так и в пораженных атеросклеротическим процессом коронарных артериях, снижают давление заклинивания в легочных капиллярах, легочное венозное давление и давление в правом предсердии, пред- и постнагрузку, что обосновывает назначение их при сердечной недостаточности, обусловленной ИБС в сочетании с ХОБЛ [1].

Эффективность добавления изосорбида-5-моонитрата (5-ИСМН) к стандартной терапии каптоприлом больных с ХСН подтверждена результатами исследования NICE. 24 недели лечения 5-ИСМН, по сравнению с плацебо, увеличивали переносимость физических нагрузок и замедляли прогрессирование систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в подгруппе больных с исходной фракцией выброса ЛЖ от 31 до 40%.

В представленном исследовании мы оценили эффективность включения Моночинкве («Берлин-Хеми / Менарини Групп», Германия / Италия) — изосорбида-5-моонитрата — в комплексную терапию ХСН у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ.

Цель исследования: изучение клинической эффективности применения Моночинкве в составе комплексной терапии: диуретики, иАПФ — эналаприл (Берлиприл, «Берлин-Хеми / Менарини Групп»), М-холинолитики, сердечные гликозиды при необходимости, его влияния на качество жизни, показатели ишемии миокарда, центральной гемодинамики, ремоделирования у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ с ХСН II-III функционального класса (ФК).

### Материал и методы

Исследование было простым, открыто контролируемым. Все пациенты были осведомлены о проводимом исследовании и дали устное согласие на его проведение в соответствии с установленным протоколом.

Обследовано 53 больных (41 мужчина и 12 женщин) с ХСН II-III ФК по классификации NYHA, в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст –  $65,1 \pm 2,7$  года. У всех обследованных больных была диагностирована стенокардия напряжения II-III ФК, согласно Канадской классификации, постинфарктный кардиосклероз и ХОБЛ среднего и тяжелого течения, в соответствии с GOLD (2003 г.). Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45 % по данным эхокардиографии.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, пациенты распределялись в две группы, все пациенты получали базисную терапию в соответствии со стандартами лечения.

Первую группу составили 32 пациента, 24 мужчины и 8 женщин, в возрасте  $63,1 \pm 4,7$  лет, из них 26 (81,3%) – курящие. Больные 1-й группы получали Моночинкве в дозе 20–40 мг в сутки, доза эналаприла составила в среднем  $7,8 \pm 1,1$  мг/с. Сердечные гликозиды назначались 11 больным (34,4%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии.

Вторая группа (контрольная) состояла из 21 человека, средний возраст –  $65,3 \pm 3,5$  года, 17 мужчин и 4 женщины, из них 17 (81%) больных были курящими. Пациентам назначался изосорбид динитрат в дозе 20–40 мг в сутки в дополнение к стандартной терапии ИБС и ХОБЛ, доза эналаприла составила  $8,4 \pm 1,5$  мг/с. Дигоксин получали 7 больных (33,3%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии.

Исходно больные групп наблюдения по основным клиническим характеристикам не отличались между собой, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем (табл. 1).

В нашей работе применялся изосорбид -5- мононитрат (Моночинкве) в таблетках по 40 мг. Период наблюдения за больными составлял 4 месяца.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики функционального класса ХСН (по NYHA). Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ) и опросника Госпиталя Святого Георгия (SGRQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ и ПЖ осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим) и одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5, по стан-

Таблица 1

### Клиническая характеристика групп наблюдения ( $M \pm m$ )

| Показатель                               | 1 группа        | 2 группа        |
|------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Количество больных                       | 32              | 21              |
| Муж                                      | 24              | 17              |
| Жен                                      | 8               | 4               |
| Средний возраст, лет                     | $63,1 \pm 4,7$  | $65,3 \pm 3,5$  |
| Стенокардия II ФК                        | 19              | 13              |
| Стенокардия III ФК                       | 13              | 9               |
| Средний ФК стенокардии                   | $2,43 \pm 0,62$ | $2,41 \pm 0,71$ |
| Длительность ХСН, мес.                   | $34,2 \pm 5,1$  | $32,5 \pm 6,7$  |
| Средний ФК ХСН                           | $2,3 \pm 0,2$   | $2,2 \pm 0,1$   |
| Средний балл качества жизни              | $54,6 \pm 7,2$  | $56,1 \pm 5,9$  |
| Проба с 6-минутной ходьбой (м)           | $305 \pm 42$    | $317 \pm 33$    |
| ФВ ЛЖ, %                                 | $38,1 \pm 0,6$  | $37,0 \pm 0,9$  |
| ХОБЛ II стадия:                          |                 |                 |
| $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$ , чел.    | 25              | 17              |
| ХОБЛ III стадия:                         |                 |                 |
| $30\% \leq \text{ОФВ1} \leq 50\%$ , чел. | 7               | 4               |

дартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ1 более 15% или более 200 мл.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъём сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6,0» (StatSoft, США).

### Результаты и обсуждение

Моночинкве хорошо переносился больными, не вызывал побочных эффектов, отказов от приема препарата за время наблюдения не было.

За период наблюдения в обеих группах отмечалось улучшение клинического течения заболеваний, улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение среднего функционального класса сердечной недостаточности по NYHA (табл. 2).

Через 4 месяца наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизились в 1-й группе на 63% и 78%, во 2-й группе на 54% и 58%, соответственно.

По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 34 (64%) больных. К завершению этапа наблюдения на фоне дополнительного приема Моночинкве отмечалось достоверное уменьшение как количества, так и про-

Таблица 2

**Динамика клинического состояния, функционального класса сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке на фоне терапии**

| Показатель                                                  | Группа 1   |                | Группа 2   |                |
|-------------------------------------------------------------|------------|----------------|------------|----------------|
|                                                             | До терапии | Через 4 месяца | До терапии | Через 4 месяца |
| ФК ХСН (NYHA)                                               | 2,3 ± 0,2  | 1,9 ± 0,2**    | 2,2 ± 0,1  | 2,0 ± 0,1      |
| Качество жизни (MLHFQ), баллы                               | 59 ± 6,3   | 35 ± 5,1*      | 57 ± 5,7   | 37 ± 4,9*      |
| Тест 6 – минутной ходьбы, метры                             | 315 ± 42   | 401 ± 29*      | 317 ± 33   | 398 ± 24*      |
| Средний балл по шкале одышки Medical Research Council (MRC) | 2,6 ± 0,9  | 2,3 ± 0,5*     | 2,5 ± 0,9  | 2,4 ± 0,8      |
| Средний балл (по SGRQ в %)                                  | 70,5 ± 6,1 | 64,3 ± 7,1     | 68,1 ± 5,9 | 65,8 ± 9,1     |

**Примечание:** \*p<0,05, \*\* p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 3

**Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца лечения (M±m)**

| Показатель      | Группа 1    |                | Группа 2    |                |
|-----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
|                 | До терапии  | Через 4 месяца | До терапии  | Через 4 месяца |
| ЛП, мм          | 4,12 ± 0,18 | 3,96 ± 0,13    | 4,20 ± 0,12 | 3,91 ± 0,15    |
| КДР, мм         | 6,3 ± 0,3   | 5,9 ± 0,2      | 6,4 ± 0,2   | 6,0 ± 0,2      |
| КСР, мм         | 5,1 ± 0,2   | 4,6 ± 0,1      | 5,2 ± 0,1   | 4,7 ± 0,2      |
| ИКДО, (мл/м²)   | 117,4 ± 7,9 | 100,2 ± 7,3    | 118,2 ± 8,1 | 101,7 ± 8,9    |
| ИКСО, (мл/м²)   | 80,1 ± 7,5  | 63,4 ± 5,3*    | 83,3 ± 5,9  | 64,9 ± 4,9*    |
| ФВ, %           | 38,1 ± 0,6  | 44,0 ± 0,7*    | 37,0 ± 0,9  | 43,1 ± 1,2*    |
| ПЖ, мм          | 3,3 ± 0,02  | 3,1 ± 0,03     | 3,2 ± 0,04  | 3,0 ± 0,03     |
| ИММ, (г/м²)     | 133,1 ± 7,1 | 117,2 ± 5,8    | 136,1 ± 9,1 | 120,0 ± 8,5    |
| сДЛА, мм рт.ст. | 24,1 ± 0,9  | 18,3 ± 1,0*    | 23,2 ± 1,0  | 19,5 ± 1,3     |

Примечание: \*p<0,05, \*\* p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 4

**Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне комплексной терапии (M±m)**

| Показатель                       | Группа 1 (n=32) |              | Группа 2 (n=21) |              |
|----------------------------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
|                                  | Исходно         | Через 4 мес. | Исходно         | Через 4 мес. |
| ОФВ1 (% от должных величин)      | 54,1 ± 5,3      | 60,1 ± 2,8   | 57,8 ± 4,5      | 62,9 ± 4,3   |
| ОФВ1/ФЖЕЛ (% от должных величин) | 60,1 ± 4,4      | 62,2 ± 3,9   | 65,8 ± 4,3      | 66,1 ± 3,5   |
| ЖЕЛ (% от должных величин)       | 71,1 ± 3,8      | 75,5 ± 4,6   | 73,8 ± 5,7      | 74,5 ± 5,5   |

**Примечание:** \*p<0,05 – достоверность изменений относительно исходных значений.

должительности эпизодов ББИМ на 53,4% и 56,8%, соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей носила недостоверный характер.

По результатам эхокардиографического исследования можно констатировать, что у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка. К концу наблюдения комплексная терапия, включающая 5ИСМН и иАПФ, способствовала уменьшению размеров левого и правого желудочков, индекса массы миокарда (ИММ), улучшению систолической функции левого желудочка, уменьшению степени легочной гипертензии (табл. 3).

В исследуемых группах больных ИБС в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральной, так и периферической

системы дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение показателей ФВД (табл.4).

Через 4 месяца лечения в обеих группах наблюдения отмечалась позитивная тенденция в виде отсутствия прогрессивного ухудшения показателей ФВД, характерного для больных ХОБЛ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что назначение Моночинкве является оправданным при лечении стенокардии у больных ХСН, обусловленной ИБС в сочетании с ХОБЛ. Следует отметить, что прием Моночинкве в утренние часы позволяет адаптировать антиангинальную терапию к циркадному ритму возникновения приступов стенокардии. Кроме того, однократный прием препа-

рата позволяет избежать развития толерантности к нитратам, которая проявляется в снижении положительного влияния на переносимость физических нагрузок и исчезновении их влияния на показатели гемодинамики. Поэтому нельзя не согласиться с мнением Н. Darius, который считает, что «несмотря ни на что, нитраты еще долго будут входить в группу основных препаратов для лечения острых и хронических форм ИБС в связи с их доказанной эффективностью для уменьшения симптомов заболевания».

#### Литература

1. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика // Сердце. — 2004г. — №3. — стр. 150-155.
2. Мазур Н.А. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных // Болезни сердца и сосудов. — 2006г. — №1. — стр. 25-32.
3. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitrous oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates// Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 739-49.
4. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Марев В.Ю и др. Сердечная недо-

#### Заключение

Включение Моночинкве в состав комплексной терапии ХСН у больных ИБС со стенокардией II-III ФК и ХОБЛ способствует улучшению клинического состояния, снижению показателей ишемии миокарда, уменьшению функционального класса стенокардии, увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению показателей функционально-структурного состояния миокарда и функции внешнего дыхания.

статочность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. — 2000 г. — №15-16. — стр. 622-626.

5. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце — легкие. Томск. — 2004. — 605 с.
6. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины и механизмы фармакологической коррекции. Санкт-Петербург. — 2003г. — 180 с.
7. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ИБС // Сердце. — 2003г. — №2. — с.88-90.

*Поступила 20/03-2007*

## СТАТИСТИКА ИНВАЛИДНОСТИ

### СТРУКТУРА ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кардаков Н.Л.

Федеральное бюро медико-социальной экспертизы МЗ и СР РФ, Москва

#### Резюме

*В статье приводится детальная информация о динамике первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в РФ, в том числе вследствие ИБС и ЦВБ, с учетом возраста за длительный период времени (12 лет) — с 1994 по 2005 гг. Анализ показывает значительное преобладание инвалидов пенсионного возраста в структуре первичной инвалидности и рост этого контингента в 2004-2005 гг., что обусловлено увеличением числа обратившихся в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) в связи с Федеральным законом от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ, который заменил льготы на денежные выплаты. Данная информация имеет большое значение для соответствующих министерств и ведомств по проблеме первичной инвалидности в России.*

**Ключевые слова:** первичная инвалидность, болезни системы кровообращения, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь.

Болезни системы кровообращения (БСК) являются актуальной проблемой, так как занимают ведущее место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности[2,5].

Общее число лиц, впервые признанных инвалидами (ВПИ) в РФ в течение 10 лет (1994-2003 гг.) было относительно стабильным и составляло 1,1-1,2 млн. человек в год за исключением 1995 г., когда число инвалидов увеличилось до 1,3 млн. человек.

Число ВПИ значительно увеличилось в 2004 г. — до 1,5 млн. человек и в 2005 г. — до 1,8 млн. человек. Это обусловлено введением Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ, согласно которому льготы были заменены денежными пособиями, что способствовало увеличению обращений граждан в бюро медико-социальной экспертизы РФ [3]. Всего за 1994-2005 гг. инвалидами были признаны 14,8 млн. человек, а среднегодовой показатель составил 1,2 млн. человек в год.

За все годы наблюдения основную массу составляли инвалиды вследствие БСК, число которых в 1994 г. было равно 559,9 тыс. человек, в 1995 г. увеличилось до 743,5 тыс. человек с темпом роста 32,8 %. В последующие годы (с 1996 по 2003 гг.) число инвалидов колебалось, в основном, в пределах 511-573 тыс. человек и было относительно стабильным, поэтому 2003 г. является точкой отсчета. Значительный рост отмечен в 2004 г., когда число инвалидов вследствие БСК составило 799,4 тыс. человек или увеличилось на 285 тыс., темп роста составил 55,4 %. В 2005 г. число инвалидов увеличилось до 984,2 тыс. человек или на 184,8 тыс. человек; темп роста был равен 23,1 %. За 2004-2005 гг. число ВПИ вследствие БСК увеличилось на 469,8 тыс. человек или на 91,3 % по сравнению с 2003 г. Всего инвалидами стали 7,4 млн. человек.

Удельный вес инвалидов вследствие БСК в структуре всей первичной инвалидности был высоким во все годы и составлял 49,8 % в 1994 г., увеличился до 55,2 % в 1995 г., составил 50,5 % в 1996 г., в последующие годы — с 1997 по 2003 — колебался в пределах 43-48 %; в 2004 г. составил 47,1 %, в 2005 г. — 54,6 %.

Во все годы наблюдения инвалиды вследствие БСК занимали 1-е ранговое место, среднегодовой удельный вес их равен 50 % от общего числа всех лиц, впервые признанных инвалидами [1,4].

В структуре первичной инвалидности вследствие БСК преобладают инвалиды с ишемической болезнью сердца (ИБС), удельный вес которых в среднем равен 37,9 %, и инвалиды вследствие цереброваскулярных болезней (ЦВБ) — их удельный вес в среднем равен 37,5 %. Инвалиды вследствие названных БСК составляют 75,4 % от общего числа инвалидов. В течение 1994-2002 гг. удельный вес инвалидов вследствие ЦВБ был несколько большим, в 2003-2005 гг. вырос удельный вес инвалидов вследствие ИБС, составив 39,5 % в 2005 г. (инвалиды вследствие ЦВБ составили 35,6 %).

Общие сведения о первичной инвалидности вследствие БСК в динамике за 1994-2005 гг. представлены в табл. 1.

Нами изучена структура первичной инвалидности вследствие БСК в РФ с учетом 3-х возрастных групп, которые приняты в БМСЭ (форма № 7 собес), в динамике за 1994-2005 гг. (табл. 2).

За все годы наблюдения число инвалидов молодого возраста было небольшим, затем несколько увеличилось — с 41,6 тыс. в 1994 г. до 48,1 тыс. человек в 1996 г., позже колебалось в пределах 50-52 тыс. человек, в 2004-2005 гг. уменьшилось до 48,4-48,1

Таблица 1

**Общие сведения о первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в Российской Федерации в динамике за 1994-2005 гг..**

| Годы            | Общее число лиц, впервые признанных инвалидами | В том числе вследствие болезней системы кровообращения |             |       |                                   |             |            |            |            |
|-----------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------|-------|-----------------------------------|-------------|------------|------------|------------|
|                 |                                                | темп роста или убыли                                   |             |       | удельный вес в структуре всей ВПИ | ИБС         |            | ЦВБ        |            |
|                 |                                                | Всего                                                  | абс. число. | %     |                                   | абс. число` | % в классе | абс. число | % в классе |
| 1994            | 1123918                                        | 559870                                                 | -           | -     | 49,8                              | 207510      | 37,1       | 210514     | 37,6       |
| 1995            | 1346899                                        | 743484                                                 | +183614     | +32,8 | 55,2                              | 275262      | 37,0       | 293119     | 39,4       |
| 1996            | 1170426                                        | 590585                                                 | -152899     | -20,6 | 50,5                              | 219678      | 37,2       | 222746     | 37,7       |
| 1997            | 1141969                                        | 553177                                                 | -37408      | -6,3  | 48,4                              | 197091      | 35,6       | 209527     | 37,9       |
| 1998            | 1131389                                        | 522415                                                 | -30762      | -5,6  | 46,2                              | 195140      | 37,3       | 201692     | 38,6       |
| 1999            | 1049722                                        | 454691                                                 | -67724      | -13,0 | 43,3                              | 172761      | 38,0       | 177714     | 39,1       |
| 2000            | 1109073                                        | 511145                                                 | +56454      | +12,4 | 46,1                              | 193714      | 37,9       | 196185     | 38,4       |
| 2001            | 1199761                                        | 579056                                                 | +67911      | +13,3 | 48,3                              | 220656      | 38,1       | 215850     | 37,3       |
| 2002            | 1184023                                        | 572824                                                 | -6232       | -1,1  | 48,3                              | 217072      | 37,9       | 218199     | 38,1       |
| 2003            | 1091832                                        | 514435                                                 | -58389      | -10,2 | 48,4                              | 195020      | 37,9       | 191871     | 37,3       |
| 2004            | 1464290                                        | 799392                                                 | +284957     | +55,4 | 47,1                              | 317906      | 39,8       | 285879     | 35,8       |
| 2005            | 1799122                                        | 984203                                                 | +184811     | +23,1 | 54,6                              | 388433      | 39,5       | 350299     | 35,6       |
| Всего           | 14812424                                       | 7385277                                                | -           | -     | 49,9                              | 2800243     | 37,9       | 2773595    | 37,5       |
| В среднем в год | 1234369                                        | 615439,8                                               | -           | -     | 49,9                              | 233353,6    | 37,9       | 231132,9   | 37,5       |

тыс. человек; всего инвалидами были признаны 590,1 тыс. человек. Удельный вес инвалидов молодых возрастных групп увеличился с 6,0-7,4 % в 1994-1996 гг. до 10,4 % и 11 % в 1998-1999 гг.; в 2000-2003 гг. удельный вес последних колебался в пределах 8,8-9,9 %, снизившись до 6,1 % в 2004 и до 4,9 % в 2005 г.

Число инвалидов среднего возраста было несколько большим, колебалось в пределах 76,3-86,3

тыс. человек в 1994-1999 гг., увеличилось до 99 тыс. человек в 2001-2002 гг., до 103,4 тыс. и 108,2 тыс. человек — в 2003-2006 гг., до 127,9 тыс. — в 2005 г.; всего инвалидами по БСК в средних возрастных группах были признаны 1,1 млн. человек. Удельный вес инвалидов среднего возраста незначительно больше, чем молодого, и увеличивается с 10,5-14,4 % в 1994-1995 гг. до 18,1 % в 1991 г., до 20,1 % в 2003 г. и снижается до 13-13,5% в 2004-2005 гг.

Таблица 2

**Структура первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения по возрасту в РФ в 1994 – 2005 гг.. (абс. число, %)**

| Возраст<br>Годы     | Молодой возраст<br>(до 44 лет – женщины,<br>до 49 лет – мужчины) |      | Средний возраст<br>(45-54 лет – женщины,<br>50-59 лет – мужчины) |      | Пенсионный возраст<br>(55 и старше – женщины,<br>60 и старше – мужчины) |      | Всего      |       |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------|------|------------|-------|
|                     | абс. число                                                       | %    | абс. число                                                       | %    | абс. число                                                              | %    | абс. число | %     |
| 1994                | 41575                                                            | 7,4  | 80462                                                            | 14,4 | 437833                                                                  | 78,2 | 559870     | 100,0 |
| 1995                | 44361                                                            | 6,0  | 78008                                                            | 10,5 | 621115                                                                  | 83,5 | 743484     | 100,0 |
| 1996                | 48097                                                            | 8,1  | 76333                                                            | 12,9 | 466155                                                                  | 78,9 | 590585     | 100,0 |
| 1997                | 51799                                                            | 9,4  | 81009                                                            | 14,6 | 420369                                                                  | 76,0 | 553177     | 100,0 |
| 1998                | 54178                                                            | 10,4 | 86302                                                            | 16,5 | 381935                                                                  | 73,1 | 522415     | 100,0 |
| 1999                | 50248                                                            | 11,0 | 82169                                                            | 18,1 | 322274                                                                  | 70,9 | 454691     | 100,0 |
| 2000                | 50393                                                            | 9,9  | 90548                                                            | 17,7 | 370204                                                                  | 72,4 | 511145     | 100,0 |
| 2001                | 52555                                                            | 9,1  | 99051                                                            | 17,1 | 427450                                                                  | 73,8 | 579056     | 100,0 |
| 2002                | 50507                                                            | 8,8  | 98719                                                            | 17,3 | 423598                                                                  | 73,9 | 572824     | 100,0 |
| 2003                | 49824                                                            | 9,7  | 103382                                                           | 20,1 | 361229                                                                  | 70,2 | 514435     | 100,0 |
| 2004                | 48392                                                            | 6,1  | 10183                                                            | 13,5 | 642817                                                                  | 80,4 | 799392     | 100,0 |
| 2005                | 48138                                                            | 4,9  | 127920                                                           | 13,0 | 808145                                                                  | 82,1 | 984203     | 100,0 |
| Всего               | 590067                                                           | 8,0  | 1112086                                                          | 15,1 | 5683124                                                                 | 76,9 | 7385277    | 100,0 |
| В среднем за 12 лет | 49172,2                                                          | 8,0  | 92673,8                                                          | 15,1 | 473593,7                                                                | 76,9 | 615439,8   | 100,0 |

Таблица 3

## Структура первичной инвалидности вследствие ИБС по возрасту в РФ в 1994 – 2005 гг. (абс. число, %)

| Возраст<br>Годы        | Молодой возраст<br>(до 44 лет женщины,<br>до 49 лет мужчины) |      | Средний возраст<br>(45-54 женщины,<br>50-59 мужчины) |      | Пенсионный возраст<br>(55 и старше женщины,<br>60 и старше мужчины) |      | Всего      |       |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|------|------------|-------|
|                        | абс. число                                                   | %    | абс. число                                           | %    | абс. число                                                          | %    | абс. число | %     |
| 1994                   | 14719                                                        | 7,1  | 33768                                                | 16,3 | 159023                                                              | 76,6 | 207510     | 100,0 |
| 1995                   | 15585                                                        | 5,7  | 32139                                                | 11,6 | 227538                                                              | 82,7 | 275262     | 100,0 |
| 1996                   | 16843                                                        | 7,7  | 30780                                                | 14,0 | 172055                                                              | 78,3 | 219678     | 100,0 |
| 1997                   | 18320                                                        | 9,3  | 32028                                                | 16,2 | 146743                                                              | 74,5 | 197091     | 100,0 |
| 1998                   | 19255                                                        | 9,9  | 34181                                                | 17,5 | 141704                                                              | 72,6 | 195140     | 100,0 |
| 1999                   | 17957                                                        | 10,4 | 31699                                                | 18,3 | 123105                                                              | 71,3 | 172761     | 100,0 |
| 2000                   | 17708                                                        | 9,2  | 33355                                                | 17,2 | 142651                                                              | 73,6 | 193714     | 100,0 |
| 2001                   | 17812                                                        | 8,1  | 35614                                                | 16,1 | 167230                                                              | 75,8 | 220656     | 100,0 |
| 2002                   | 17398                                                        | 8,0  | 35966                                                | 16,6 | 163708                                                              | 75,4 | 217072     | 100,0 |
| 2003                   | 17742                                                        | 9,1  | 38460                                                | 19,7 | 138818                                                              | 71,2 | 195020     | 100,0 |
| 2004                   | 17818                                                        | 5,6  | 41386                                                | 13,0 | 258702                                                              | 81,4 | 317906     | 100,0 |
| 2005                   | 17453                                                        | 4,5  | 50280                                                | 12,9 | 320700                                                              | 82,6 | 388433     | 100,0 |
| Всего                  | 208610                                                       | 7,5  | 429656                                               | 15,3 | 2161977                                                             | 77,2 | 2800243    | 100,0 |
| В среднем<br>за 12 лет | 17384,2                                                      | 7,5  | 35804,7                                              | 15,3 | 180164,8                                                            | 77,2 | 233353,6   | 100,0 |

Преобладающий контингент инвалидов — лица пенсионного возраста, число их колеблется в пределах 320-466 тыс. человек, только за 1995 г. увеличивается до 621,1 тыс. человек, в 2004 г. — до 642,8 тыс. человек, в 2005 г. — до 808,1 тыс. человек; всего инвалидами признаны 5,7 млн. человек.

Удельный вес инвалидов пенсионного возраста самый высокий в стране: в 1994 г. он составлял 78,2 %; в 1995 г. увеличился до 83,5 %, в 1996-2003 гг. колебался в пределах 70-76 %; затем значительно увеличился до 80,4 % в 2004 г. и до 82,1 % — в 2005 г.

В среднем в структуре первичной инвалидности вследствие БСК инвалиды молодого возраста составляют 8 %, среднего — 15,1 %, пенсионного — 76,9 % от общего числа инвалидов.

Нами также изучена структура первичной инвалидности вследствие ИБС в трех возрастных контингентах РФ за 1994-2005 гг. (табл. 3).

Число инвалидов молодого возраста вследствие ИБС небольшое, колеблется в пределах 15-17,8 тыс. человек; всего инвалидами признаны 208,6 тыс. человек. Удельный вес инвалидов молодого возраста невысокий — с 5,7-7,1 % в 1994-1995 гг. он увеличивается до 10,4 % в 1999 г., затем снижается до 5,8 % в 2004 г. и до 4,5 % — в 2005.

Число инвалидов среднего возраста больше: оно колеблется в пределах 31-36 тыс. человек в 1994-2002 гг., увеличивается до 38,5 тыс. человек в 2003 г. и с 41,4 тыс. человек в 2004 г. до 50,3 тыс. человек — в 2005 г.; всего инвалидами стали 429,7 тыс. человек. Удельный вес колеблется, в основном, в пределах 16-18 % и снижается до 13 % в 2004-2005 гг.

В структуре первичной инвалидности вследствие ИБС также преобладают инвалиды пенсионного

возраста. Число их колеблется в пределах 140-170 тыс. человек, увеличивается до 227,5 тыс. человек в 1995 г., заметно возрастает в 2004 г. — до 258,7 тыс. человек и в 2005 г. — до 320,7 тыс. человек; всего инвалидами стали 2,2 млн. человек. Удельный вес инвалидов-пенсионеров высок, в основном колеблется в пределах 71-78 %, увеличивается до 82,7 % в 1995 г., составляет 81,4 % в 2004 г. и 82,6 % — в 2005 г.

В структуре ВПИ вследствие ИБС инвалиды молодого возраста составляют, в среднем, 7,5 %, среднего возраста — 15,3 %, пенсионного — 77,2 % от общего числа.

Мы изучали структуру первичной инвалидности вследствие ЦВБ в тех же возрастных контингентах РФ в динамике за 1994-2005 гг. (табл. 4).

Инвалидов молодого возраста здесь немного, абсолютное их число составляет 10,1-10,7 тыс. человек в 1994-1995 гг., увеличиваясь до 13-13,4 тыс. человек в последующие годы. Всего инвалидами признаны 152,6 тыс. человек. Удельный вес молодых инвалидов низкий — 4,8-3,6 % в 1994-1995 гг., далее колеблется в пределах 6,2-7,2 % в 1996-2003 гг., уменьшается до 4,6 % в 2004 г. и до 3,8 % — в 2005 г.

Инвалидов среднего возраста несколько больше, их число увеличивается с 22,8 тыс. человек в 1994 г. до 28-30,8 тыс. человек в 2001-2003 гг. и до 32,6-37,6 тыс. человек в 2004-2005 гг.; всего инвалидами признаны 325,4 тыс. человек. Удельный вес колеблется в пределах 10-16 %, составляя 11,4 % в 2004 г. и 10,7 % — в 2005 г.

Больше всего инвалидов пенсионного возраста, которые составляют 177,6 тыс. человек в 1994 г.; число их колеблется, в основном, в пределах 14-18 тыс.



Таблица 4

Структура первичной инвалидности вследствие ЦВБ по возрасту в РФ в 1994 – 2005 гг. (абс. число, %)

| Возраст<br>Годы        | Молодой возраст<br>(до 44 лет женщины,<br>до 49 лет мужчины) |     | Средний возраст<br>(45-54 женщины,<br>50-59 мужчины) |      | Пенсионный возраст<br>(55 и старше женщины,<br>60 и старше мужчины) |      | Всего      |       |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|------|------------|-------|
|                        | абс. число                                                   | %   | абс. число                                           | %    | абс. число                                                          | %    | абс. число | %     |
| 1994                   | 10110                                                        | 4,8 | 22760                                                | 10,8 | 177644                                                              | 84,4 | 210514     | 100,0 |
| 1995                   | 10682                                                        | 3,6 | 22603                                                | 7,8  | 259834                                                              | 88,6 | 293119     | 100,0 |
| 1996                   | 12248                                                        | 5,5 | 22506                                                | 10,1 | 187992                                                              | 84,4 | 222746     | 100,0 |
| 1997                   | 13424                                                        | 6,4 | 24174                                                | 11,5 | 171929                                                              | 82,1 | 209527     | 100,0 |
| 1998                   | 13697                                                        | 6,8 | 24846                                                | 12,3 | 163149                                                              | 80,9 | 201692     | 100,0 |
| 1999                   | 12829                                                        | 7,2 | 24292                                                | 13,7 | 140593                                                              | 79,1 | 177714     | 100,0 |
| 2000                   | 12879                                                        | 6,6 | 25970                                                | 13,2 | 157336                                                              | 80,2 | 196185     | 100,0 |
| 2001                   | 13540                                                        | 6,3 | 28222                                                | 13,1 | 174088                                                              | 80,6 | 215850     | 100,0 |
| 2002                   | 13487                                                        | 6,2 | 29088                                                | 13,3 | 175624                                                              | 80,5 | 218199     | 100,0 |
| 2003                   | 13255                                                        | 6,9 | 30772                                                | 16,0 | 147844                                                              | 77,1 | 191871     | 100,0 |
| 2004                   | 13104                                                        | 4,6 | 32557                                                | 11,4 | 240218                                                              | 84,0 | 285879     | 100,0 |
| 2005                   | 13363                                                        | 3,8 | 37602                                                | 10,7 | 299334                                                              | 85,5 | 350299     | 100,0 |
| Всего                  | 152618                                                       | 5,5 | 325392                                               | 11,7 | 2295585                                                             | 82,8 | 2773595    | 100,0 |
| В среднем<br>за 12 лет | 12718,2                                                      | 5,5 | 27116,0                                              | 11,7 | 191298,8                                                            | 82,8 | 231132,9   | 100,0 |

человек в год, резко возрастает в 1995 г. — до 259,8 тыс. человек с незначительным снижением в 2004 г. до 240 тыс. и вновь увеличивается вследствие ЦВБ в 2005 г. до 299,3 тыс. Всего инвалидами признаны 2 млн. 295,6 тыс. человек.

Удельный вес инвалидов пенсионного возраста данной категории высокий, колеблется в пределах 80-84 %, увеличивается до 88,6 % в 1995 г.; составляет 84 % в 2004 г. и 85,5 % — в 2005 г.

В среднем в структуре первичной инвалидности вследствие ЦВБ инвалиды молодого возраста состав-

ляют 5,5 %, среднего — 11,7 %, пенсионного — 82,8 % от общего числа.

В заключение следует отметить, что первичная инвалидность вследствие БСК — проблема населения пенсионного возраста. Значительный рост инвалидов пенсионного возраста отмечен в 2004-2005 гг., что связано с изменением законодательства. Эти сведения имеют большое практическое значение для органов здравоохранения и социальной защиты в плане разработки совместных мероприятий по профилактике и снижению инвалидности.

### Литература

1. Актуальные проблемы инвалидности в Российской Федерации/ Под ред. проф. Л.П. Гришиной. Москва — 1995 — 125 с.
2. С.Н. Пузин, Л.П. Гришина, И.С. Храмов. Инвалидность как геронтологическая проблема. М.: Медицина — 2003 — 207 с.
3. Статистические сборники «Основные показатели инвалидности взрослого населения в Российской Федерации» за 2001-2005 гг./ Под ред. проф. Л.П. Гришиной.
4. Положение инвалидов в Российской Федерации (гос. доклад) — ФЦЭРИ Минздравсоцразвития РФ. Москва. 2004 г. — 301 с.
5. В.И. Харченко, Е.П. Какорина и др. Смертность от болезней кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал — 2005 — № 2 — с. 5-7.

### Abstract

*Detailed, age-specific information on primary cardiovascular disease-related disability dynamics in Russian Federation is presented for 12-year period (1994-2005), including data on coronary heart disease and cerebrovascular disease-related disability. Pensioners are prevalent in primary disabled population, and their percentage grew in 2004-05, due to increased number of Medico-Social Expertise Bureau (MSEB) applications since the Federal Law No. 122-FL on health benefits monetarization was launched (22.08.2004). This information is most useful for the Russian ministries and departments working with primary disability problem.*

**Keywords:** Primary disability, cardiovascular disease, coronary heart disease, cerebrovascular disease.

Поступила 09/10-06

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

### ОПЫТ 2-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ИЗОСОРБИДА 5-МООНИТРАТОМ

Харьков Е.И., Давыдов Е.Л.

Красноярская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета

Изосорбид 5-моонитрат (И-5-МН) является представителем последнего поколения органических нитратов — *моонитратов*. Исторически интерес к моонитратам появился при изучении метаболизма изосорбида динитрата (ИДН), когда было установлено, что от 50 до 90% перорально принятого ИДН проходит через печень, где происходит его расщепление на изосорбида 2-моонитрат и И-5-МН, который и определяет пролонгированный эффект ИДН. Биологическая доступность И-5-МН высокая и составляет около 100%. Максимальная концентрация после перорального приема препарата достигается через 1 ч. И-5-МН не связывается с белками плазмы, его биологический полупериод составляет 4–5 ч. И-5-МН медленно метаболизирует в 5 метаболитов, среди которых основными являются изосорбид и изосорбида 5-моонитрат-2-глюкоронид.

В Западной Европе и США моонитратам давно отдается предпочтение из-за реже развивающейся толерантности и большей биодоступности. В России моонитраты стали общедоступны около 10 лет назад.

Органические нитраты (нитроглицерин, изосорбид динитрат и изосорбид-5-моонитрат) отличает наличие в структуре молекул  $\text{NO}_2$ -группы. Нитраты — это часть семейства периферических вазодилаторов, так называемые нитровазодилаторы. Другими известными представителями нитровазодилаторов являются нитропруссид натрия и молсидомин.

Открытие биохимического механизма действия органических нитратов обязано трем основным исследованиям. В начале 70-х годов P. Needleman et al. [12] показали, что вазодилатирующее действие нитратов четко зависит от наличия SH-групп, а развитие толерантности к вазодилатирующему действию нитратов происходит при истощении запасов внутриклеточных SH-групп. Группы исследователей, возглавляемые J. Diamond и F. Murad [2], в середине и конце 70-х годов показали, что фармакологическое действие нитратов осуществляется через гуанилатциклазный механизм: нитраты активируют аденилатциклазу, что приводит к накоплению внутри клетки циклического гуанозин-3'5'-монофосфата (цГМФ). Поскольку известно, что NO является активным стимулятором гуанилатциклазы, вполне логичным было предположение, что нитровазодилаторы действуют через про-

дукцию NO. Наконец, L. Ignaro et al. в начале 80-х годов объединили эти концепции и предположили, что SH-группы реагируют с конечным продуктом метаболизма нитратов — NO, с образованием S-нитрозотиолов, которые затем активно активируют гуанилатциклазу. Принято считать, что для образования NO или S-нитрозотиолов нитраты взаимодействуют с SH-группами. NO или S-нитрозотиолы активируют гуанилатциклазу, что, в свою очередь, способствует продукции цГМФ, который вызывает вазодилатацию.

При этом содержание внутриклеточного кальция снижается либо за счет ингибирования его входа в клетку, либо усиления его выхода.

Имеются доказательства идентичности NO и высвобождающегося из эндотелия фактора релаксации (EDRF). Поэтому, по мнению J. Abrams [11], органические нитраты являются источником NO и как бы «пролекарством». В случаях атеросклеротического поражения коронарных артерий, когда имеется явный дефицит эндотелиального фактора релаксации и создаются условия для усиленных вазоконстрикторных влияний катехоламинов (норадреналина), их применение патогенетически оправдано.

Роль нитратов при стенокардии может быть определена следующим образом: они улучшают качество жизни больных, недороги, относительно безопасны [4, 6, 8].

Среди перорально принимаемых нитратов с относительно длительным сроком действия наиболее известен в России ИДН (нитросорбид). И-5-МН, как известно, был создан в качестве препарата при изучении метаболизма ИДН, поэтому одно из самых нежелательных свойств — эффект первого прохождения через печень — у этого препарата устранен, что, несомненно, и определяет его высокую в сравнении с ИДН биодоступность, контролируемую фармакокинетику и наличие зависимости между биологическим действием и концентрацией препарата.

Весьма важной является проблема профилактики толерантности к нитратам. Для предотвращения ее развития достаточно однократного приема И-5-МН утром для профилактики приступов в период активности, а ночной перерыв оказывается достаточным для восстановления чувствительности эндотелия к нитратам.

Таблица 1

## Динамика показателей толерантности к физической нагрузке на фоне приема препарата Моносан-40

| Показатель                            | При поступлении<br>(n=30) | При выписке<br>(n=27)           | Через 2 месяца<br>(n=22)        |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Частота приема нитратов (за сутки)    | 3,52±0,32                 | 0,35±0,11 ( $p_{1,2}<0,001$ )   | 0,82±0,17 ( $p_{1,3}<0,001$ )   |
| Частота ангинозных приступов за сутки | 4,53±0,31                 | 0,93±0,13 ( $p_{1,2}<0,001$ )   | 1,30±0,17 ( $p_{1,3}<0,001$ )   |
| Частота ангинозных приступов ночью    | 1,15±0,14                 | 0,08±0,05 ( $p_{1,2}<0,001$ )   | 0,18±0,06 ( $p_{1,3}<0,001$ )   |
| САД мм рт. ст.                        | 157,17±4,66               | 134,44±2,26 ( $p_{1,2}<0,001$ ) | 136,59±2,29 ( $p_{1,3}<0,001$ ) |
| ДАД мм рт. ст.                        | 89,33±2,42                | 82,22±2,09 ( $p_{1,2}<0,05$ )   | 78,86±0,87 ( $p_{1,3}<0,001$ )  |
| ЧСС (уд/мин)                          | 70,53±2,68                | 69,19±1,73 ( $p_{1,2}>0,05$ )   | 69,91±2,22 ( $p_{1,3}>0,05$ )   |
| Маршевая проба (м)                    | 188,37±14,28              | 229,19±17,07 ( $p_{1,2}<0,05$ ) | 243,09±23,26 ( $p_{1,3}<0,05$ ) |
| Двойное произведение (ед)             | 111,76±5,16               | 92,77±2,49 ( $p_{1,2}<0,01$ )   | 80,68±7,42 ( $p_{1,3}<0,001$ )  |

**Примечание:**  $p_{1,2}<0,05$  – сравнение показателей при поступлении и при выписке;  $p_{1,3}<0,05$  – сравнение показателей при поступлении и через 2 месяца после выписки из стационара.

По мнению ряда авторов [2, 5, 7, 8, 13, 14], при регулярном приеме И-5-МН (в отличие от ИДН) толерантность или не возникает, или формируется в существенно меньшей степени. Важным моментом в действии И-5-МН является отсутствие развития феномена отдачи, характеризующегося развитием ангинозных ночных приступов после прекращения действия нитратов.

Целью нашей работы было изучение влияния терапии препаратом Моносан 40 в течение более 2 месяцев на толерантность к физической нагрузке и частоту приступов стенокардии у больных с нестабильной стенокардией.

В исследование было включено 30 больных ИБС с нестабильной стенокардией – 9 мужчин и 21 женщина. Возраст больных находился в диапазоне от 48 до 78 лет, средний возраст – 64 года.

В анамнезе верифицированный в прошлом инфаркт миокарда был у 14 больных, артериальная гипертензия – у 27, сахарный диабет 2 типа – у 1 больного, цереброваскулярная болезнь – также у 1 больного.

Отмечались следующие осложнения ИБС: нарушения ритма – у 10 больных, сердечная недостаточность – у всех 30 больных, из них I ФК по NYHA – у 1 больного, II ФК – у 2, III ФК – у 22 и IV ФК – у 6 больных.

Длительность заболевания ИБС составляла от 2 до 40 лет, средняя длительность заболевания – 11,3 года. Период нестабильности перед началом приема И-5-МН составлял в среднем 20,4 дня.

Нитраты короткого действия (нитроглицерин в виде таблеток, спрея) принимали 29 человек из 30 больных, включенных в исследование. Количество принимаемых нитратов составляло до лечения от 3 до 45 раз в неделю, что составляло в среднем 3,5 раза в день.

Из 30 больных постоянно принимали нитраты пролонгированного действия только 16 больных, из них ИДН (кардикет 40 мг) – 11 человек, И-5-МН (моночинкве 50 мг) – 5 больных.

Причинами, по которым больные не принимали нитраты пролонгированного действия являлись:

1. побочные действия;
2. отсутствие эффекта;
3. финансовая несостоятельность.

Все больные получали И-5-МН в виде препарата Моносан 40 (компания «PRO. MED. cs Praha», Чехия).

В комплексной терапии вместе с препаратом Моносан 40, во время лечения больных в стационаре (в течение 16-20 дней), больные также получали диуретики, ингибиторы АПФ, дезагреганты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Всем больным при поступлении, при выписке (в среднем через 15,5 дней после начала лечения) и через 2 месяца после выписки из стационара терапевтического отделения городской больницы №1 проводился осмотр, физикальное обследование, измерение АД, снятие ЭКГ и определение толерантности к физической нагрузке с помощью шестиминутной шаговой пробы, двойного произведения (систолическое АД х ЧСС / 100)[4]. Кроме того, выполнялось психологическое тестирование с использованием анкеты «Качество жизни больных ИБС» (ВКНЦ, 1982) и теста тревожности Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [3, 9].

Результаты обследований вносились в индивидуальные протоколы и в электронную базу данных. Статистическая обработка материала (описательная статистика, критерий Фишера при определениях различных непараметрических данных, t-критерий Стьюдента при определении различий количественных показателей, критерий Вилкоксона при определении скорости прироста или убыли показателей) производилась с помощью компьютерного пакета «STATISTICA».

Критериями эффективности препарата Моносан 40 служили динамика числа ангинозных приступов стенокардии и количества потребляемых нитратов

Таблица 2

## Динамика показателей тестов Спилбергера-Ханина и качества жизни на фоне приема препарата Моносан-40

| Показатель | При поступлении (n=29) | При выписке (n=27)             | Через 2 месяца (n=22)         |
|------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| ЛТ         | 34,72±1,06             | 31,77±1,1 ( $p_{1,2}<0,05$ )   | 32,27±1,37 ( $p_{1,3}>0,05$ ) |
| СТ         | 53,93±1,31             | 50,65±1,5 ( $p_{1,2}>0,05$ )   | 48,05±1,92 ( $p_{1,3}<0,01$ ) |
| КЖ         | -13,21±0,99            | -11,19±0,85 ( $p_{1,2}>0,05$ ) | -7,0±0,93 ( $p_{1,3}<0,001$ ) |

**Примечание:** СТ – шкала ситуативной тревоги; ЛТ – шкала личностной тревоги; КЖ – качество жизни больных;  $p_{1,2}<0,05$  – сравнение показателей при поступлении и при выписке;  $p_{1,3}<0,05$  – сравнение показателей при поступлении и через 2 месяца после выписки из стационара.

короткого действия в неделю (в сутки), повышение толерантности к физическим нагрузкам, увеличение средней нагрузки для начала ангинозного приступа.

Во время лечения начальная доза препарата Моносан 40 составляла 40 мг/сут – 1 таблетка утром; у 16 больных с нестабильной стенокардией доза была повышена до 80 мг/сут (по 1 таблетке утром и вечером), а у 1 больного суточная доза препарата достигала 120 мг в сутки.

Средняя нагрузка для начала ангинозных болей при поступлении составляла: ходьба до 100 метров, подъем на 1 этаж, возникновение ангинозного приступа в покое. При выписке средняя нагрузка для начала ангинозных болей составляла более 150 метров при ходьбе, через 2 месяца после выписки – более 250 метров при ходьбе.

Частота использования нитратов короткого действия составляла при поступлении 4 раза в сутки, при выписке больные не пользовались нитратами короткого действия. Через 2 месяца только 7 из 21 больных использовали нитраты короткого действия, причем делали это редко или эпизодически.

По данным ЭКГ, у 23 из 30 больных за время лечения отмечена положительная динамика, уменьшились признаки ишемии (снизилась депрессия сегмента ST).

Во время лечения отмечена тенденция к снижению частоты ангинозных приступов (табл. 1). Так, если при поступлении среднее количество приступов за сутки составляло 4,5 (из них 1 приступ больные отмечали в ночное время), то при выписке количество ангинозных приступов достоверно снизилось более чем на 90%. Через 2 месяца после выписки количество ангинозных приступов несколько увеличилось по сравнению с таковыми при выписке (что, возможно, было связано с увеличением физических нагрузок у пациентов), однако было достоверно ниже (на 77%) по сравнению с количеством ангинозных приступов при поступлении. Количество ночных ангинозных приступов при применении препарата Моносан-40 при выписке было достоверно ниже исходного показателя на 80%, а через 2 месяца – достоверно ниже (на 71%) по сравнению с показателем до начала применения препарата.

Отмечено положительное влияние препарата на уровень АД – как систолического, так и диастоличес-

кого. Это особенно важно, с учетом того, что более 90% обследованных пациентов имели верифицированную ГБ различной степени тяжести. Так, систолическое АД достоверно снизилось при выписке на 14% по сравнению с исходным, а через 2 месяца отмечалось достоверное снижение на 13% от исходного; диастолическое давление под действием Моносана-40 достоверно снижалось на 8 и 12% соответственно.

По данным шестиминутной маршевой пробы можно говорить о положительном влиянии препарата на толерантность к физической нагрузке, отмечено достоверное увеличение выполнения нагрузки на 22 и 29% от исходного уровня.

Также положительное влияние препарата было подтверждено показателями психологического тестирования пациентов (табл. 2).

Как видно из представленных результатов, препарат оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. Так, при выписке отмечено достоверное улучшение данного показателя на 17% по сравнению с исходным показателем (возможно, незначительное улучшение этого показателя связано с нахождением пациентов в стационаре, что несколько препятствует их более адекватной социализации), а через 2 месяца отмечено достоверное значительное улучшение качества жизни (на 47%) по сравнению с показателем до начала приема Моносана-40.

Также отмечено улучшение показателей психологического профиля больных по данным теста Спилбергера-Ханина, отмечено улучшение показателей ситуативной тревоги при выписке на 9%, а через 2 месяца – на 7% от исходного показателя (ухудшение показателя через 2 месяца после выписки можно объяснить наличием стрессорных факторов в амбулаторных условиях, которые, вероятно, не имели места в стационаре), а показатели личностной тревоги снизились на 6 и 11% соответственно от исходного. Это достаточно актуально, т.к., по мнению Е.И.Чазова, основными причинами роста заболеваемости ИБС и смертности от нее населения в России является состояние хронического стресса, в котором пребывает популяция. Он приводит данные о том, что это не связано с изменением уровня холестерина и состава липидов крови; наоборот средний уровень содержания холестерина в крови в обследованной популяции

(в целом по России) снизился. В то же время резко возросли психоэмоциональное напряжение, стресс, истощение жизненных сил и депрессия [10].

Больные хорошо переносили лечение Моносаном-40. Были отмечены незначительные побочные эффекты, которые прошли самостоятельно в течение 2-3 дней и не потребовали ни отмены препарата, ни коррекции дозы. Только у трех больных были отмечены выраженные побочные эффекты (сильные головные боли, не снимающиеся валидолом, и требовавшие назначения анальгетиков), по причине которых пришлось прекратить лечение Моносаном 40.

Таким образом, можно говорить о том, что препарат Моносан 40 является эффективным антиангинальным препаратом при лечении больных ИБС с

нестабильной стенокардией. При его применении отмечены следующие положительные гемодинамические эффекты: снижение частоты ангинозных приступов как в дневное, так и в ночное время; увеличение нагрузки до начала ангинозных болей; уменьшение количества потребляемых нитратов короткого действия; отмечено снижение ЭКГ признаков ишемии миокарда; повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6 — минутной маршевой пробы. Отмечается улучшение качества жизни больных и их социализация, снижение показателей, характеризующих тревожные проявления состояния личности. При применении препарата Моносан-40 не отмечено значимого развития толерантности к препарату.

### Литература

1. Лечение хронической ишемической болезни сердца. Пособие д/врачей. В.Г. Наумов, В.П. Лупанов, А.А. Лякишев и др. — М.: РКНПК МЗ РФ, 2004. — 22 с.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств — 2-е изд. — М., БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2002 — 926с.
3. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. — М.: Медицина, 1988. — 286 с.
4. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца. Руководство для врачей. — М.: Изд. Дом Синергия, 2002 — 308с.
5. Перепеч Н.Б., Недошивин А.О. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца. Пособие д/врачей — СПб.: НИИ кардиологии МЗ РФ СПб., 1998. — 24 с.
6. Перепеч Н.Б. Эффективная терапия стабильной стенокардии: Критерии и пути ее достижения — СПб.: СПбМГА им. И.И. Мечникова, 2004. — 30 с.
7. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2004. — 972 с.
8. Терапия нитратами больных ишемической болезнью в условиях поликлиники. Пособие д/врачей / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, Е.В. Алимова и др. — М., 2001. — 16 с.
9. Ханнин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вopr. психологии. — 1978. — №6. — С.92-99.
10. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности её лечения // Клин. исследования лекарственных средств в России. — 2001. — №1. — С.2-4.
11. Abrams J. Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) and the organic nitrates. Choosing the method of administration// Drugs. — 1987; 34:391-403.
12. Andrews R., May J.A., Vickers J. et al. Inhibition of platelet aggregation by transdermal glyceryl trinitrate// Br. Heart J. — 1994; 72: 575.
13. Gersh B.J., Braunwald E., Bonow R.O. Chronic Coronary Artery Disease. In: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine/ Ed. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. 6 th Edition, W.B. Saunders Comp., 2001: 1272-1352.
14. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation// Eur. Heart J. — 2002; 23: 1809-1840.

Поступила 28/02-07

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ ИЗОФОРМЫ NO-СИНТАЗЫ В СТРЕССПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТА ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИН СУКЦИНАТА

Балашов В.П.<sup>2</sup>, Смирнов Л.Д.<sup>1</sup>, Балыкова Л.А.<sup>2</sup>, Герасимова Н.Г.<sup>2</sup>, Маркелова И.А.<sup>2</sup>, Кругляков П.П.<sup>2</sup>, Таланова Е.В.<sup>2</sup>

Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН<sup>1</sup>, Москва; Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева<sup>2</sup>, Саранск

#### Резюме

Проведен анализ экспрессии NO-синтазы на белых мышах, подвергнутых хроническому иммобилизационному стрессу и получавших сукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (ЭМГПС) при внутрибрюшинном введении. Проводили иммуногистохимическое исследование миокарда левого желудочка по традиционной методике с использованием первичных антител к индуцибельной изоформе NO-синтазы. Экспрессия индуцибельной изоформы в кардиомиоцитах при применении ЭМГПС значительно снижается по сравнению с животными, подвергнутыми хроническому иммобилизационному стрессу без введения ЭМГПС.

**Ключевые слова:** антиоксидант- этилметилгидроксипиридин сукцинат, NO-синтаза, хронический стресс.

Сегодня в литературе широко обсуждается участие NO-синтазной системы в реализации стрессорного и ишемического повреждения различных органов и систем организма [1, 2, 3, 4]. В связи с этим ферменты семейства NO-синтаз рассматриваются как вероятная мишень при изыскании новых кардиотропных средств и объяснения механизмов действия уже известных лекарственных препаратов. В этом плане особое внимание привлекает отечественный препарат, относящийся к группе водорастворимых азотистых гетероциклов — сукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (ЭМГПС), выпускаемый под коммерческими названиями «мексидол» и «мексикор». Препарат эффективен при остром инфаркте миокарда, стабильной стенокардии напряжения, гипертоническом кризе и ряде других состояний [5,6]. Механизм его действия, в перечисленных клинических ситуациях, опосредован не только наличием энергообеспечивающих и противоишемических свойств [7], но и предположительной способностью модулировать эффекты NO-синтазной системы [8]. Однако это предположение на сегодня не подтверждено прямыми исследованиями. В связи с этим, учитывая общность патогенеза стрессорного и ишемического повреждения миокарда [9], целью нашей работы явилось изучение участия индуцибельной изоформы NO-синтазы в реализации кардиопротекторного эффекта ЭМГПС при экспериментальном хроническом стрессе.

#### Материалы и методы

Исследование выполнено на 30 белых мышах (20-24 г). Животные были разделены на три группы: 1- интактные мыши (контроль); 2 — животные, подвер-

гнутые хроническому иммобилизационному стрессу (25%, 30 суток, 6 раз в неделю); 3 — животные, подвергнутые хроническому иммобилизационному стрессу и получающие ЭМГПС (внутрибрюшинно, 20 мг/кг, 30 суток, 6 раз в неделю).

Количественный учет NO проводили по методу Голикова А.П. с соавт. с применением реактива Грисса [6]. Для анализа экспрессии NO-синтазы животных гильотинировали под легким эфирным наркозом. Проводили иммуногистохимическое исследование миокарда левого желудочка по традиционной методике (авидин-биотиновый метод) с использованием первичных антител к индуцибельной изоформе NO-синтазы (iNOS, Santa Cruz, в концентрации 1:400). В качестве контроля использовали инкубацию без первичных антител.

#### Результаты и обсуждение

Количественный анализ содержания оксида азота в миокарде мышей (табл 1.) свидетельствует о заметном дисбалансе этого важного мессенджера в условиях стрессорного повреждения. ЭМГПС, как показывают полученные нами результаты, эффективно нормализует количество NO в ткани сердца подопытных животных. Иммуногистохимическое исследование миокарда подопытных животных подтверждает важную роль индуцибельной изоформы NO-синтазной системы в развитии наблюдаемых колебаний NO.

У животных контрольной группы, находящихся в условиях стандартного двигательного режима, выявляется слабая иммунопозитивная реакция к индуцибельной изоформе NO-синтазы. Однако топография

**Таблица 1**  
**Влияние стресса и ЭМГПС на содержание**  
**оксида азота в миокарде мышей**

| Условия опыта                                  | NO, нмоль/г  |
|------------------------------------------------|--------------|
| Стандартная двигательная активность (контроль) | 20,06±2,76   |
| Иммобилизационный стресс                       | 13,23±0,76*  |
| Иммобилизационный стресс + ЭМГПС, 20 мг/кг     | 24,27±3,15** |

**Примечание:** \* – отличия от контроля достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия от иммобилизационного стресса достоверны при  $p < 0,05$ .

реакции с антителами неоднородная. Энзим выявляется в рабочем миокарде, тогда как в эндотелии сосудов экспрессии данной изоформы не отмечается (рис.1).

В ответ на длительное стрессорное воздействие обнаруживается заметное усиление экспрессии индуцибельной изоформы в различных участках миокарда (рис. 2). Однако остается открытым вопрос о разнонаправленности тенденций влияния длительного стресса на содержание NO в миокарде и интенсивности экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы. На наш взгляд, данное обстоятельство свидетельствует о стресс-опосредованной разобщенности молекулярно-генетических процессов, лежащих в основе экспрессии изучаемой изоформы энзима и биохимических механизмов поддержания активности фермента. Вследствие этого стресс провоцирует выработку большого количества индуцибельной изоформы NO-синтазы, но к концу периода наблюдения фермент оказывается малоактивным, поскольку может быть частично инактивирован токсическими продуктами распада мембран и развивающимся метаболическим ацидозом.

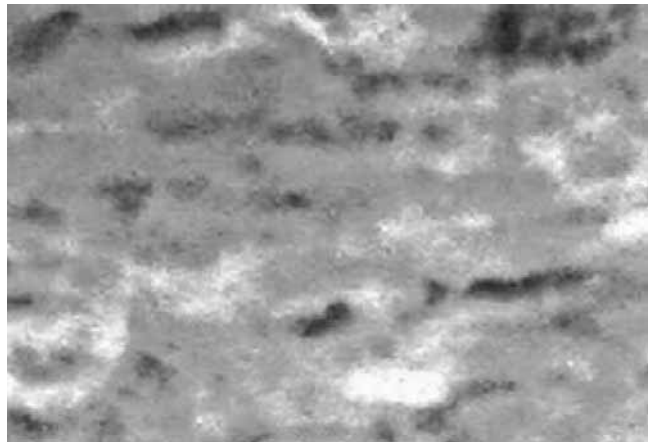
Правильность этого предположения косвенно подтверждается способностью ЭМГПС корректировать стресс-опосредованный дисбаланс активности NO-синтазной системы.

ЭМГПС, обладающий антиоксидантными, энергообеспечивающими, антиацидотическими свойствами [7], способствует некоторому снижению экспрессии индуцибельной изоформы в кардиомиоцитах (рис. 3) по сравнению с животными, подвергнутыми хроническому иммобилизационному стрессу без применения препарата. Однако, как свидетельствуют данные табл. 1, NO-синтетическая активность этого пула фермента оказывается достаточно высокой.

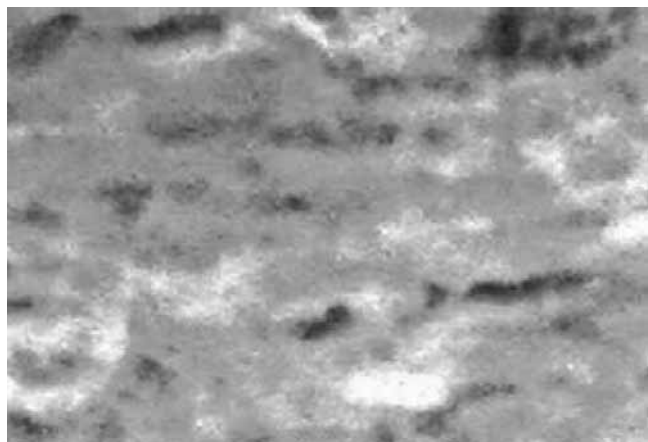
Таким образом, при длительном стрессорном воздействии в эксперименте возникает характерный дисбаланс NO-синтазной системы. Стресс вызывает усиление экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы, но синтезируемый фермент, по-видимому, является дефектным, вследствие чего обладает более низкой активностью, что сопровождается снижением суммарного количества NO в миокарде. Полученные нами результаты можно признать важными для харак-



**Рис. 1.** Экспрессия iNOS в миокарде мышей контрольной группы x 260. Авидин-биотиновый метод.



**Рис. 2.** Экспрессия iNOS в миокарде мышей при хроническом стрессе x 260. Авидин-биотиновый метод.



**Рис. 3.** Экспрессия iNOS в кардиомиоцитах сердца мышей при хроническом стрессе и применении ЭМГПС x 260. Авидин-биотиновый метод.

теристики механизмов стрессорного и, по-видимому, ишемического повреждения миокарда. Это предположение согласуется с данными других авторов о протекторной роли NO при экспериментальном инфаркте миокарда [8].

### Заключение

При применении ЭМГПС содержание NO в миокарде заметно нормализуется, что может объясняться повышением синтетической активности индуцибель-

ной изоформы NO-синтазы. Кроме того, нельзя не учитывать теоретическую возможность усиления, под действием ЭМГПС, экспрессии эндотелиальной изоформы NO-синтазы, которая также может вносить определенный вклад в реализацию фармакологического эффекта сукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты: 05-04-49461-а).

### Литература

1. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М: Медпрактика-М, 2004; 61-75.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001; 14-18.
3. Малышев И.Ю., Манукина Е.Б.// Биохимия 1998, 63, №7; 992-1006.
4. Реутов В.П. //Успехи биол. химии 1995, 35; 189-228.
5. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В. и др. Клинические исследования лекарственных средств в России 2003, №2; 23-26.
6. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др.// Терапевтический архив 2004, 76, №4; 70-74.
7. Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И. и др. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004, №1; 24-28.
8. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др.// Лечащий врач 2003, №4; 70-74.
9. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984, с. 272.
10. Kasem Nithipatekom, Phillip F. Pratt.// Eur. J. Clin. Biochem. 1996, №34, 133- 137.
11. Котляров А.А., Смирнов Л.Д., Куркина Н.В. и др.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002, №5, 31-34.
12. Липина Т.В.// Природа 2005, №8, 81-82.

### Abstract

*The authors analyzed NO-synthase expression in white mice exposed to chronic immobilization stress and receiving intraperitoneal 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (EMHPS). Immune-histochemical analysis of left ventricular myocardium was performed by standard method, with primary inducible NO-synthase isoform antibody use. Inducible isoform expression in cardiomyocytes exposed to EMHPS was significantly lower than in chronic immobilization stress without EMHPS administration.*

**Keywords:** Antioxidant ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate, NO-synthase, chronic stress.

Поступила 10/11-2006



## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИИ ПСИХОАКТИВНЫМИ И НАРКОТИЧЕСКИ ДЕЙСТВУЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Никифоров И.А.

Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, кафедра наркологии и психотерапии, Москва

#### Резюме

*Злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) вызывает нарушение морфо-функциональной целостности ряда органов и систем организма. Значительное место по распространенности среди висцеропатий у наркозависимых лиц занимают поражения сердечно-сосудистой системы (ССС). На основе анализа литературных данных сделана попытка систематизации неспецифических и специфических факторов, играющих роль в патогенезе поражений СССР под действием ПАВ.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, расстройства, факторы патогенеза, психоактивные и наркотические вещества.

Соматическая патология у больных с зависимостью от никотина, алкоголя, наркотически действующих веществ и других ПАВ, диагностируется достаточно часто, что зависит от степени развития заболевания и длительности злоупотребления ПАВ. Изучением частоты, структуры, особенностей развития и течения заболеваний внутренних органов и продолжительности временной утраты трудоспособности у больных с различными видами зависимости от ПАВ занимается большое число исследователей.

Во Франции одновременно, в течение одного дня, были опрошены 7626 больных, госпитализированных в 53 больницы одного департамента. Различные нарушения состояния здоровья, вызванные употреблением алкоголя, обнаружены у 18% исследуемых. Патология, обусловленная потреблением алкоголя, выявлена у 25 % мужчин и 7 % женщин. У мужчин в возрасте от 36 до 55 лет патология алкогольного генеза выявлена в 43 % случаев [50].

По данным Mincis M. et al. [48], частота заболеваний внутренних органов с временной утратой трудоспособности при алкоголизме в возрасте 30-50 лет составляет 46,5 %. У 23,5 % обнаруживается язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, у 20,6 % — ишемическая болезнь сердца. Средняя продолжительность одного больничного листа в год по болезням внутренних органов при алкоголизме составила 57,6 дней.

Полякова С.М. и соавт. [19] провели исследование 2697 протоколов вскрытий. Выявлены 40 случаев алкоголизма, выставленного как основное заболевание. Алкогольные кардиопатии наблюдались более чем в половине случаев, а в качестве основной причины смерти данный диагноз фигурировал в 20 % наблюдений.

Овчаров В.К. и соавт. [16], Сидоров П.И. и соавт. [22] установили связь между ростом злоупотребления алкоголем и заболеваемостью органов кровообращения — в частности, гипертонической болезни и функциональной кардиомиопатии.

В мировой литературе представлен обширный материал о медико-социальной значимости патологии, индуцированной алкоголем. По данным ВОЗ, при употреблении алкоголя свыше 8 литров на душу населения в год возрастает популяционная доза риска в отношении развития ряда заболеваний, в том числе со смертельным исходом. В России, по данным отдельных авторов, эта цифра превышает 14 литров.

В общесоматической клинике все чаще встречаются больные с заболеванием внутренних органов, которые в значительной мере обусловлены хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) при отсутствии у них типичных признаков алкогольной зависимости.

В США почти четверть госпитализированных в медицинские стационары имеют алкогольные проблемы или являются больными ранее не установленным алкоголизмом. По оценке экспертов, смертность от заболеваний внутренних органов на почве ХАИ составляет не менее 200 тыс. случаев в год [23].

В то же время ряд авторов отмечает протективную роль умеренного потребления алкоголя в отношении сердечно-сосудистой системы [33, 34, 41]. В частности, алкоголь оказывает положительное влияние на организм в случае сердечно-сосудистой патологии, когда она сочетается с гипертонической болезнью [15].

Считается, что наиболее выраженными протективными свойствами обладает красное вино. Известно, что уровень сердечно-сосудистых заболеваний,

занимающих первое место в большинстве западных стран, гораздо ниже во Франции, где распространено потребление красного вина. Данный феномен, называемый «французским парадоксом» [50], связывают с наличием в красном вине полифенолов, которые защищают организм от окислительного стресса, приводящего к образованию свободных радикалов, липидных пероксидов, окислению белков и изменениям нуклеиновых кислот, в результате образования которых возникают заболевания различного характера.

Токсическое действие алкоголя на организм человека многообразно и его структурной основой является повреждение плазматических, саркоплазматических и митохондриальных мембран, ведущее к нарушению как сократимости, так и проводимости миокарда. Эти изменения коррелируют с нарушением окисления жирных кислот и накоплению липидов в сердечной мышце. Наряду с ультраструктурными изменениями в миокарде отмечаются расширение полости сердца или его гипертрофия [51].

Исследования ряда авторов [49] свидетельствуют об аутоиммунных механизмах поражения сердца при алкоголизме, связанных с патологическими процессами в тканях и аллергической сенсibilизацией.

При длительном употреблении алкоголя обнаружено увеличение накопления коллагена в миокарде, что ведет к нарушению растяжимости сердца в диастолу. Расширение саркоплазматического ретикула, обнаруженное при электронной микроскопии, указывает на отек миокардиальных клеток, что ограничивает возможность связывания кальция с сократительными белком, обеспечивающим основную функцию сердца, нарушается электролитное равновесие внутри клетки, метаболизм липидов, свойства некоторых ферментов мембран [53].

В клинических условиях алкогольное поражение сердца (АПС) обычно обнаруживается у лиц в возрасте 40–45 лет, злоупотребляющих алкоголем не менее 5 лет.

Клиническая картина АПС достаточно характерна. Существенными в ней являются боли в сердце, изменения ЭКГ, симптомы сердечной недостаточности и нарушение ритма сердца. Преобладание того или иного синдрома послужило основанием для выделения таких вариантов АПС, как классического, псевдоишемического и аритмического. Деление условно, т. к. все эти проявления АПС обнаруживаются у одного и того же больного, поэтому речь может идти только о преобладании тех или иных признаков [18].

Под воздействием острого влияния алкоголя на ЭКГ отмечается замедление атриовентрикулярной, внутрипредсердной проводимости и изменение процесса реполяризации [11].

По данным Горгаслидзе А.Г. и соавт. [6] у 15 % больных молодого возраста с АПС выявляется пароксизмальная мерцательная аритмия, а у 18% — электрофизиологический феномен уязвимости предсердий, свидетельствующий о значительной предрасположенности к возникновению мерцательной аритмии.

К числу неспецифических факторов, способствующих возникновению аритмий при ХАИ, относят: гипокалиемию, гипомagneмию, гипоксию, сдвиги кислотно-щелочного равновесия, повышение уровня катехоламинов, интенсификацию процессов перекисного окисления липидов. Все эти нарушения возникают при АПС и особенно выражены в клинике алкогольного абстинентного синдрома [18].

Махов В.М. и соавт. [12], установили ранние ЭКГ-признаки алкогольной кардиопатии: укорочение интервала Р-Q, косовосходящее удлинение интервала Q-T, косовосходящее смещение сегмента ST и наличие остrokонечного положительного зубца Т в отведении VII-V. Обнаружены также синдром гипертрофии левого желудочка, изменение предсердного комплекса, расширение желудочкового комплекса, уплощение и инверсия зубца Т в качестве поздних признаков формирующейся патологии сердца. Выявлено гиперкинетическое состояние гемодинамики при алкоголизме I-II стадии. Анализ ЭКГ у 632 больных алкоголизмом I-III стадии показал, что наиболее частыми электрокардиографическими симптомами поражения сердца были нарушения автоматизма синусового узла (42,6 %) и проводимости (26,7 %). Это свидетельствует о том, что патологическое влияние алкоголя на миокард осуществляется, прежде всего, путем изменения функции автоматизма и проводящих путей. Среди различных нарушений функции проводимости в 11,6 % случаев регистрировался синдром Клерка-Леви-Кристеско (CLC), характеризующийся ускорением атриовентрикулярной проводимости с интервалом менее 0,12 с. В большинстве случаев (20,4 %) наблюдалась гипертрофия левого желудочка [23].

Практическую значимость имеют признаки изменений сосудистой системы при однократном влиянии алкоголя на организм здорового человека. Установлено, что показатели состояния сосудистой системы (артериальное давление, пульс, электрокардиографические данные, скорость кровотока) меняется даже после разовой алкогольной интоксикации.

Пометов Ю.Д. и соавт. [20] исследовали действие водки, пива и слабоалкогольного газированного напитка (джин-тоник) на организм молодых мужчин — добровольцев. Мониторирование сердечной деятельности показало, что в период алкогольного опьянения все напитки приводят к клинически нежелательным изменениям АД и ЧСС: повышение уровня пульсового давления (максимально выражено после

приема пива); повышение ЧСС (максимально выражено после приема джин-тоника); повышение величины двойного произведения (максимально выражено после приема пива или водки) и средней величины АД (максимально выражено после приема водки).

Похожие данные получил Chou S.P. [32]. Он установил, что около 30 % случаев повышенного АД у мужчин обусловлено потреблением алкоголя. При этом вино и крепкие напитки одинаково влияют на артериальное давление. Потребление пива на ~ 150 % более гипертензионно, нежели других напитков. Все это ухудшается с возрастом и присоединением табакокурения.

Корреляция злоупотребления алкоголем и артериальной гипертензии отмечена и многими другими авторами [2, 4, 43, 55].

Исследованиями Качаева А.К. и Левенец И.В. (10) показана определенная закономерность гемодинамики при алкоголизме. В начале болезни преобладает тенденция к гиперкинетической циркуляции, в поздней фазе — к гипокинетической. Авторами определены две последовательные фазы гемодинамической декомпенсации, коррелирующей с тяжестью алкоголизма.

Первая фаза, лежащая в основе гиперкинетического типа нарушения центральной нервной гемодинамики, характеризуется патологическим увеличением сердечного выброса, главным образом, за счет частоты сердечных сокращений (ЧСС), а не их качества в ответ на неадекватный тонус сосудов. Вторая фаза гемодинамической декомпенсации с определяющим ее гипокинетическим типом нарушений центрального кровообращения отражает более тяжелые нарушения и заключается в снижении сократительной функции миокарда с уменьшением сердечного выброса даже при повышении ЧСС, а также в некомпенсирующем росте резистентности сосудистого ложа с повышением параметров периферического сопротивления сосудов (ПСС).

С прогрессивностью наркологического заболевания, с увеличением возраста больных и стажа запойного пьянства снижается сократительная способность миокарда, отмечается повышение АД, связанное преимущественно с увеличением периферического сопротивления.

В ряде работ изучение нарушений сердечно-сосудистой системы проводилось с применением клинико-экспериментального метода, с помощью которого представляется возможным уточнить изменения патофизиологических механизмов. Установлено резкое снижение компенсаторно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы при воздействии алкоголя на органы человека [36, 52]. Выявленные расстройства обуславливают также формирование проходящей или стойкой артериальной гипертензии.

Ряд авторов исследовал аритмии у больных алкоголизмом. Отмечается, что сердечно-сосудистые осложнения злоупотребления алкоголем включают тахикардию, кардиомиопатию, гипертензию и внутричерепное кровоизлияние.

Dubbert P.M. в обзоре, посвященном аритмиям при алкоголизме отмечает, что около 30 % всех кардиомиопатий имеют алкогольное происхождение; повышение риска внезапной смерти у злоупотребляющих алкоголем связано с увеличением частоты сердечных аритмий [37]. В отношении алкоголя и ИБС прослеживается U-образная зависимость. Алкоголь влияет на АД независимо от индекса массы тела, курения и возраста. Степень гипертонии зависит от частоты потребления, но не от количества алкоголя. Механизмами повышения АД считаются: хроническое состояние абстиненции; стимуляция симпатической нервной системы, эндотелина, ренина, кортизола; ингибирование субстанций, релаксирующих сосуды; повышение внутриклеточного  $Ca^{+}$  в гладкой мускулатуре.

Аникин В.В. с соавт., [1] обследовали 172 больных алкоголизмом во II-III стадии в абстинентном и постабстинентном периодах. Выявлены: тахикардия (50% случаев), аритмии (40 %), дилатация полостей сердца с нарушением внутрисердечной гемодинамики (74%), повышение активности симпатoadреналовой системы (68 %), угнетение пейсмерной активности синусового узла (55%).

Филев А.П. с соавт. [24] обнаружили у больных алкоголизмом в стадии абстиненции нарушения ритма сердца в 100 % случаев, при этом количество опасных желудочковых нарушений ритма увеличилось до 85 %. Menz V. et al. [47] отметили связь злоупотребления алкоголем и наджелудочковых тахикардий, особенно мерцательной аритмии.

Говорин А.В. и соавт. [5] при обследовании больных с тяжелым алкогольным отравлением в 50 % случаев обнаружили острое алкогольное поражение сердца, проявляющееся транзиторными нарушениями ритма. В 76,47 % случаев выявлены нарушения кардиогемодинамики, причем у 61,54 % больных регистрировались нарушения диастолической функции левого желудочка; у 30,77 % больных с острым алкогольным поражением сердца имелось нарушение систолической функции, что проявлялось снижением сократимости всех сегментов левого желудочка и снижением фракции выброса.

При «кутежном пьянстве», т. е. одномоментном потреблении больших количеств алкоголя отмечается наибольшее прогрессирование атеросклероза и повышается риск внезапной сердечной смерти [29].

Реестр поражений сердца может быть различным и включает миокардиодистрофию [51], ишемическую

болезнь сердца, недостаточность артериальных клапанов [54] инфаркт миокарда [28].

Wilke A. et al. отмечают, что потребление этанола нарушает биохимические процессы в миокарде, в результате чего снижается его сократительная способность и функциональная активность [56]. Риск развития кардиомиопатии зависит от уровня ежедневного потребления этанола и длительности общего срока злоупотребления алкоголем, а также от генетически обусловленной индивидуальной чувствительности организма к токсическому воздействию этанола [26]. Хотя в патогенезе повреждения миокарда этанолом существует ряд значимых промежуточных факторов, алкоголь сам по себе вызывает повреждение сердца. Механизм этого не известен. Многочисленные исследования сводятся к установлению факта изменения проницаемости клеточных мембран — в частности, снижению транспорта ионов кальция и натрия в сарколемму. Алкоголь также снижает синтез белка актина и других, истощение мРНК и повышение ранней генной экспрессии. Существует половая и генетическая предрасположенность к алкогольной кардиомиопатии: женщины более чувствительны к повреждающему действию этанола [38].

При алкогольной кардиомиопатии обнаружены микроциркуляторные нарушения в сосудах сердца, скопление темных и светлых фибробластов и тучных клеток в межклеточном пространстве, интерстициальный отек, липидная инфильтрация кардиомиоцитов. Отмечены высокие титры антикардиальных и алкоголь-индуцированных антител [8].

В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что повреждающее (некрозогенное) воздействие на миокард оказывают ацетальдегид, катехоламины (адреналин и норадреналин), продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), гистамин, в избытке имеющие место при состояниях алкогольной интоксикации и абстиненции. Наиболее отчетливо кардиотоксическое действие алкоголя проявляется в состоянии синдрома отмены у больных алкоголизмом и при остром алкогольном отравлении, а кардиозащитные эффекты алкоголя правомерно обсуждаются при умеренных, «физиологических» его дозировках.

Значительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы оказывает злоупотребление веществами опийной группы. Они обладают прямым кардиотоксическим влиянием, проявляющимся признаками вегетативной дисфункции, рабдомиолизом в миокарде и инфекционным поражением сердца. Наблюдались и относительно редкие случаи патологии. Так, у больных, злоупотребляющих суррогатами опия, описаны интрамуральные абсцессы, которые занимали площадь 2-4 кв.см. в миокарде правого предсердия и левого желудочка [27].

Наиболее распространенными функциональными нарушениями деятельности сердца являются различные расстройства ритма, связанные с изменением функции автоматизма синусового узла. При суточном мониторинге ЭКГ у больных опийной наркоманией в 67,4 % выявлялась синусовая тахикардия, у 4,7 % — желудочковая экстрасистолия, у 11,6 % — наджелудочковая экстрасистолия с редкими пароксизмами наджелудочковой тахикардии. При ультразвуковом исследовании наблюдалось снижение фракции выброса в ответ на объемную нагрузочную пробу [7].

У наркоманов, употреблявших опий-сырец и маковую соломку, выявлялось снижение глобальной сократительной способности миокарда и увеличение постнагрузки в период интоксикации, а также рост показателей внешней работы сердца и снижение постнагрузки в период абстиненции. В дальнейшем у них регистрировалось развитие нейроциркуляторной дистонии, гипертензивного синдрома.

Прямое кардиотоксическое действие проявляется также поражением коронарных сосудов (тромбозы, некротизирующий ангиит) и развитием рабдомиолиза. В биоптате миокарда таких больных присутствуют очаговые поражения, сформированные из мононуклеарных воспалительных клеток и нейтрофилов, а также дегенерированные и некротизированные миокардиальные волокна.

У ряда больных опийной наркоманией с лихорадкой, наблюдаемых в специализированных наркологических отделениях, с частотой до 16 % диагностируется инфекционный эндокардит, заканчивающийся летально в 2-8 % случаев. У 73,7 % этих больных наблюдается активный инфекционный эндокардит, у 13,7 % — неактивная форма. Трикуспидальный клапан поражен в 43,7 % наблюдений, митральный клапан — в 42,5%, аортальный — в 40 % случаев. При ультразвуковом исследовании и на вскрытиях обнаруживался полипозно-бородавчатый эндокардит трехстворчатого клапана и пристеночный эндокардит. Последовательность и частота поражений клапанного аппарата (сначала правые отделы сердца, затем левые), обусловлены внутривенной инфузией наркотика. Сочетанная картина бактериальных осложнений, гепато- и сплено-мегалии, серозных артритов дает основание предполагать генерализацию процесса по аутоиммунным механизмам. Вероятность аутоаллергий при героинизме подтверждают случаи смерти при введении даже небольшой дозы героина после длительной ремиссии [17].

Острая и хроническая интоксикация кокаином сопровождается значимым повышением артериального давления, способным привести к поражению органов-мишеней, в т.ч. нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда. Частым спутником злоупотребления психостимуляторами являются нарушения

проводимости и сердечного ритма. По своей тяжести клинически наиболее важными из них являются кокаин-индуцированные аритмии. Кокаин изменяет механизм возникновения и проведения электрических импульсов в сердце различными путями. Как симпатомиметик, он снижает порог возникновения фибрилляции желудочков. Одновременно, как результат блокады натриевых каналов, происходит ингибирование процесса возникновения и распространения потенциала действия (это проявляется на ЭКГ удлинением интервала QT и расширением комплекса QRS).

Под влиянием кокаина происходит также повышение уровня внутриклеточной концентрации кальция, что может привести к поздней деполяризации и развитию желудочковых аритмий. Уменьшается активность парасимпатического отдела нервной системы и, таким образом, снижается вариабельность сердечного ритма. Описывают следующие клинические формы кокаин-индуцированных аритмий: синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, суправентрикулярная тахикардия, блокада ножек пучка Гиса. Атриовентрикулярный ритм, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, асистолия, аритмия по типу «torsades de pointes», синдром Бругада (блокада правой ножки пучка Гиса и элевация сегмента ST в отведениях V1, V2, V3).

При употреблении психостимуляторов возникает опасность развития острого коронарного синдрома, как при острой, так и хронической интоксикации.

Острая интоксикация сопровождается «катехоламиновой бурей», выражающейся, кроме прочего, тахикардией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Все эти явления сопровождаются резким повышением потребности миокарда в кислороде. Если в качестве стимулятора применяется кокаин, то его влияние на сердечно-сосудистую систему проявляется также спазмом коронарных сосудов. На этом фоне развивается ишемия миокарда, часто заканчивающаяся острым коронарным синдромом.

Хроническая интоксикация стимуляторами сопровождается повышением агрегации тромбоцитов, ускорением развития атеросклеротических поражений коронарных артерий, гиперплазией интимы и меди этих сосудов. В ряде случаев генез острого коронарного синдрома представляет собой типично тромботический вариант.

Наиболее характерно развитие острого коронарного синдрома при потреблении кокаина. Риск развития ишемии миокарда повышается более чем в 20 раз в течение первых 60 минут после приема кокаина у лиц, злоупотребляющих им.

Механизмы, ведущие к развитию острого коронарного синдрома при потреблении психостимулято-

ров, суммируют следующим образом. При острой интоксикации:

- Повышение потребности миокарда в кислороде с невозможностью увеличения его доставки: увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, усиление сократительной функции миокарда.

- Вазоконстрикция: повышение альфа-адренергической стимуляции; рост продукции эндотелина; снижение синтеза оксида азота.

При хронической интоксикации действуют факторы, ведущие к прогрессированию атеросклероза и тромбогенеза:

- Повышение активности ингибитора активатора плазминогена; повышение агрегационной способности тромбоцитов и проницаемости эндотелия.

- Повышение артериального давления в виде кризов, быстрое формирование атеросклеротического повреждения сосудов приводит к относительно частому осложнению у этой группы больных — расслаивающей аневризме аорты.

При злоупотреблении психостимуляторами часто отмечается синдром «малого выброса», который проявляется гиперстимуляцией симпатической нервной системы; клинически он проявляется в виде артериальной гипотонии, тахикардии и других предсердных нарушений ритма. Наиболее часто синдром «малого выброса» встречается при острой интоксикации амфетаминами, кофеином, реже — при потреблении кокаина.

Патогенетически этот синдром обусловлен резким повышением уровня катехоламинов в циркулирующей крови. Развивающаяся при этом тахикардия изменяет гемодинамические параметры: первоначальное повышение ударного и минутного объема вскоре сменяется снижением ударного объема. Именно это ведет к гипотензии [9].

Leikin J.B. et al. [45] отмечают, что при злоупотреблении психостимуляторами и, в частности, эфедрой, характерным поражением сердечно-сосудистой системы является эозинофильный миокардит. Злоупотребление психостимуляторами является фактором риска внезапной смерти в молодом возрасте.

Кардиотоксичность психостимуляторов и, в частности, экстази, не зависит от возраста и других факторов риска ИБС [35].

Winberg S. проанализировал результаты ЭКГ у 400 больных кокаиновой наркоманией [57]. Автор наблюдал гипертрофию левого желудочка, расширение предсердий, замедление желудочковой проводимости. Описана прогрессирующая безболевая кардиомиопатия.

Zhang L. et al [58] описали индуцируемый кокаином апоптоз эндотелиальных клеток коронарных сосудов, а также миокардиоцитов.

При злоупотреблении каннабиноидами отмечается относительно невысокий уровень острой кардиотоксичности, что можно объяснить малой концентрацией СВ 1 — рецепторов в зонах мозга (ствол, продолговатый мозг, гипоталамус), непосредственно контролирующей деятельность дыхательной системы и сердца [40]. Патоморфологическое воздействие препаратов каннабиса на сердечно-сосудистую систему опосредуется преимущественно за счет отчетливого иммуносупрессивного их действия [42] на фоне повышения склерогенеза вследствие вызываемой дислипидемии и снижения сосудистого тонуса за счет уменьшения уровня симпатической иннервации [25]. На более поздних этапах развития гашишизма определенную роль начинают играть и нутритивные нарушения.

Lovescchio F. (46) изучал влияние летучих органических растворителей на сердечно-сосудистую систему. Отмечено, что вдыхание различных аэрозольных дезодорантов, содержащих различные углеводороды, вызывает резкую активацию симпато-адреналовой системы и может вызвать остановку сердечной деятельности.

Летучие ПАВ даже при эпизодическом потреблении поражают, прежде всего, печень, центральную нервную систему и почки вследствие неспецифического мембранотоксического воздействия и путем нарушения метаболических превращений в организме и структурных свойств липидов. Очевидно, что их влияние и на сердечно-сосудистую систему опосредуется также неспецифическими механизмами: снижается антиатерогенная защита организма в условиях дислипидемии, падает тонус сосудистой стенки и ее сократительные и барьерные функции. При этом исследователи обращают внимание, что, несмотря на отсутствие специфических путей воздействия на сердечно-сосудистую систему, злоупотребление летучими ПАВ, например у подростков, иногда приводит к серьезным поражениям сердца и сосудов, преимущественно ишемического характера [31].

Отдельно необходимо остановиться на механизмах кардиотоксического действия наиболее часто употребляемого ПАВ — никотина. Известно, что никотин, попадая в организм, вызывает мощную, но кратковременную активацию системы центральных и периферических н-холинорецепторов. В связи с тем, что он не поддается метаболической деградации под действием холинэстеразы, это вызывает стойкую и долговременную десенсибилизацию рецепторов, приводящую практически к блокаде этой системы и выраженному снижению уровня холинергической иннервации [44], затем реципрокной активации

симпато-адреналовой системы и резкому нарушению контроля барорефлекса [39]. В сочетании с выраженным раздражающим и общетоксическим действием продуктов сгорания табака, включая окислы азота и угарный газ, в организме курящего создаются условия для формирования гипоксической гемической и циркуляторной гипоксии, в комплексе приводящих к развитию стойких нарушений проводящей системы сердца и перегрузке его правых отделов, что может быть зарегистрировано с помощью ЭКГ [25].

Сочетанное употребление ПАВ характерно для подросткового возраста [14]. В большинстве случаев контакт подростков с ПАВ начинается с курения табака и употребления алкоголя [21, 3]. В дальнейшем курение часто сочетается с алкоголизацией, а у больных наркоманиями и токсикоманиями курение и алкоголизация сопровождаются приемом других ПАВ для усиления и пролонгирования их психотропного действия или снижения выраженности симптоматики побочных реакций. В связи с тем, что при этом происходит наложение разнонаправленных специфических механизмов воздействия ПАВ на сердечно-сосудистую систему, клиническая картина кардиомиопатий у наркозависимых подростков становится размытой. На передний план среди патологических факторов выходят перекрестная толерантность (сенсификация) и зависимость.

Broerz B. [30] в обзоре, посвященном влиянию наркотически действующих средств на сердечно-сосудистую систему, замечает, что опиаты стимулируют деятельность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, угнетая активность симпатического отдела, что приводит к появлению брадикардии и гипотензии. При передозировке возможны аритмии и коллапс. Бупренерфин способен вызывать ортостатическую гипотензию, гамма-гидроксипутрат-брадикардию и гипотензию. Каннабиноиды вызывают активацию симпатического и торможение парасимпатического отделов нервной системы, вследствие чего возникает тахикардия и гипертензия. Кокаин вызывает тахикардию и гипертензию и повышает риск ишемической болезни сердца. Экстази и амфетамины обладают аритмогенными свойствами.

В целом, для сердечно-сосудистой системы при остром отравлении наркотически действующими веществами на фоне хронической наркотической интоксикации характерны острые расстройства микроциркуляции и явления кардиосклероза при невысокой выраженности атеросклероза артерий. Нередки признаки фибрилляции сердца и дистрофических повреждений кардиомиоцитов, что заставляет предполагать существование наркогенной кардиомиопатии [13].

## Литература

- Аникин В.В. Захаров И.Ю. Значение опыта многолетней кардиологической реабилитации больных хроническим алкоголизмом для оптимизации социальных программ их реадaptации. / Матер. 2-й Междунар. науч.-практ. конф. «Алкоголизм и наркомания в Евро-Аркт. и Баренц. Регионе», Архангельск, 28 ноября – 1 декабря, 1996. – с. 12-13.
- Барасбиева Г.И. Пограничная артериальная гипертензия и потребление алкоголя / Вопр. теор. и клин. мед.: Тез. докл. юбил. конф., посвященной 30-летию мед. фак. Кабардино-Балкар. гос. Ун-та. Нальчик, 1996. Нальчик, 1996. – с. 20-21.
- Вартанян Ф.Е., Шаховский К.П. ВОЗ и борьба с курением в мире: стратегии и тенденции // Наркология. – 2003. – № 4. – с. 2-5.
- Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония: Методические рекомендации. – М.: МЗ СССР, 1989. – с. 23.
- Говорин А.В., Горбунов В.В., Алексеев С.А. и др. Изменение эхокардиографических показателей у больных с тяжелыми отравлениями алкоголем / II Съезд токсикологов России, Москва, 10-13 ноября, 2003.: Тезисы докладов. – М., 2003. – с. 325-326.
- Горгаслидзе А.Г., Сметнев А.С., Грудцы Г.В. и др. Мерцательная аритмия при алкогольном поражении сердца // Кардиология. – 1989. – № 5. – с. 36-39.
- Горгаслидзе А.Г., Сайфуллаева М.А., Кузьмина М.М. и др. // Кардиология. – 1993. – т. 33. – № 1 – с. 14-16.
- Евсеев В.А., Поздняков О.А., Давыдова Т.В. и др. Имунно-аллергический механизм алкогольной кардиомиопатии // Вопросы наркологии. – 1996. – № 2. – с. 67-73.
- Жиров И.В., Огурцов П.П., Соматоневрологические осложнения острой и хронической интоксикации кокаином и психостимуляторами: неотложная диагностика и терапия. – М.: «Анахарсис». 2004. – 64 с.
- Качаев А.К., Левенец И.В. Клинико-гемодинамическая типизация больных алкоголизмом с различными вариантами нарушений центрального кровообращения // Журнал невропат. и психиатр. – 1991. – № 2 – с. 67-70.
- Латухина С.А. Острое алкогольное поражение сердца. Алкоголизм и алкоголеобусловленная органопатология. – Архангельск: Изд-во АГМА, – 1995. – Прил. – с. 25-29.
- Махов В.М., Абдуллин Р.Г., Гитель Е.Л. и др. Висцеральные поражения при алкоголизме // Терапевтический архив. – 1996. – т. 68. – № 8 – с. 53-56.
- Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине / Под ред. Ю.П. Пиголкина – М.: Медицина, 2004. – 304 с.
- Никифоров И.А., Никифоров И.И. Медико-социальные факторы развития ранней полинаркомании (политоксикомании) / Актуальные вопросы восстановительной медицины (медицинской реабилитации). – 2004. – № 2. – с. 48-51.
- Нечаев А.К. Потребление алкоголя и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Вопросы наркологии. – 1992. – № 3-4. – с. 86-91.
- Овчаров В.К., Какорина Е.Н., Мальшев В.П. Распространенность вредных привычек и состояние здоровья // Бюлл. НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохран. – 2001. – № 2. – с. 17-24.
- Оленко Е.С., Скворцов Ю.И., Панченко Л.Ф. Особенности висцеропатий у больных опийной наркоманией // Вопросы наркологии. – 2001. – № 2. – с. 65-75.
- Полыковский А.А. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности при различных клинических вариантах алкоголизма (клиника, диагностика, лечение, профилактика). В кн.: «Лекции по наркологии» / Под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика, 2001. – с. 139-148.
- Полякова С.М., Сержанина В.Н., Брагина З.Н. Причины смерти больных хроническим алкоголизмом / Матер. I Конгр. морфологов Беларуси. Минск, 26-27 сент., 1996. т.2. – Минск, 1996. – с. 74-75.
- Пометов Ю.Д., Ковалева А.В., Нужный В.Н. Сравнительное исследование острого токсического действия водки, пива и слабоалкогольного газированного напитка / 2 Съезд токсикологов России, Москва, 10-13 ноября, 2003.: Тезисы докладов. – М., 2003. – с. 325-326.
- Скворцова Е.С., Шаховский К.П. Психоактивные вещества: проблемы и научные исследования в развитых странах // Наркология. – 2003. – № 3 – с. 25-29.
- Сидоров П.И., Эммануилов С.Д., Рогачев А.А. и др. Медико-социальные проблемы алкоголизма в Архангельской области / Матер. II междунар. научно-практ. Конф. «Алкоголизм и наркомания в Евро-Аркт. и Баренц.-регионе», Архангельск, 28 ноября – 1 декабря, 1996. – Архангельск, 1996. – с. 11-12.
- Сидоров П.И., Ишеков Н.С., Соловьев А.Г. Соматогенез алкоголизма: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 224 с.
- Филев А.П., Говорин А.В., Герасимович А.И. и др. Аритмогенное действие свободных жирных кислот при алкогольном поражении сердца / I Конгр. кардиологов стран СНГ, Москва, 20-23 мая, 1997: Тез. М., 1997. – с. 240.
- Чернобровкина Т.В., Аркавий И.В. Прогностическое значение и особенности ранней диагностики поражений сердечно-сосудистой системы у подростков под действием психоактивных веществ // Наркология. – 2003. – № 10 – с. 53-67.
- Чибисов С.М., Харбар Сингх, Харлишкая Е.В. et al. Хроноструктура заболеваний сердечно-сосудистой системы. Современные проблемы артериальной гипертензии / Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 22-24 апр., 2003. – 2003. – с. 239-241.
- Шпизель Р.С., Месяцева Е.Ю., Гуцал Р.Р. // Укр. кардіол. ж. – 1995. – № 2. – с. 86-87.
- Энтин Г.М. Инфаркт миокарда в состоянии запоя у больных алкоголизмом. Мед.-биол. и соц. аспекты наркологии. РГМУ – М., 1997. – с. 148-150.
- Britton Annie, McKee Martin. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe. Explaining the paradox // J. Epidemiol. Comm. Heath. – 2000. – 54, № 5. – с. 328-332.
- Broers Barbara. Drogues et problèmes cardiovasculaires / Acte du Colloque THS 5 (Toxicomanies, Hepatites, Sida) «Dans le secret des drogues et des virus», Grasse, 11-15 sept., 2001 – Paris, 2002. – с. 322-329.
- Carder J.R., Fuerst R.S. Myocardial infarction after toluene inhalation // Pediatr. Emerg. Care.. – 1997. – Vol. 13, № 2. – p. 117-119.
- Chow F.A., Seidler F.T., Mc Cook E.C. et al. Adolescent nicotine exposure alters cardiac autonomic responsiveness: b<sub>2</sub>-adrenergic and m<sub>2</sub>-muscarinic receptors and their linkage to adenylyl cyclase // Brain Res. – 2000. – 878. – № 1-2. – с. 119-126.
- Constant Jules. Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox // Clin. Cardiol. – 1997. – 20. – № 5. – с. 420-424.
- Criqui M.N. Moderate drinking: Benefits and risks / In: S. Zakhari and M. Wassef (Eds), Alcohol and Cardiovascular System: NIAAA Research Monograph № 31, Bethesda (Md): National Institute on Alcohol Abuse. – 1996. – Ch. 2.
- Cumpston K., O'Koren K., Wahe M. The ecstasy and misery of a teenage myocardial infarction: Тез. [annual Meeting of North American Congress of Clinical Toxicology, Palm Springs, Calif., Sept. 24-29, 2002] // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. – 40, – № 5. – с. 655-656.
- Denison H., Jern S., Jagenburg R., Wendestam C. et al. ST-segment changes and catecholamine-related myocardial enzyme release during alcohol withdrawal // Alcohol a. Alcohol. – 1997. – 32., – № 3. – с. 185-194.
- Dubbert Patricia M., Sears Samuel F. The effects of alcohol use reduction upon coronary heart disease and blood pressure // J. Prev. and Interv. Commun. – 1996. – 13., – № 1-2. – с. 1-18.
- Fernandez-Sola J., Nicolas J.M., Estruch R. et al. Molecular and genetic basis of ethanol- cardiac diseases: Abstr. 6th Congr. Eur. Soc. Biomed. Res. Alcohol, Stockholm, 28 June – 1 July, 1997 ESBRA 1997// Alcohol and Alcohol. – 1997. – 32., – № 3. – с. 333.
- Gerhardt U., Vorneweg P., Riedasch M., et al. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function // J. Auton. Pharmacol.. – 1999. – Vol. 19, № 2. – p. 105-108.
- Glass M., Faull R.L., Dragunow M. Cannabinoid receptors in the

- human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study on the fetal, neonatal and adult human brain // Neuroscience. — 1997. — Vol. 77. — p. 299-318.
41. Groot L.C., Zock P.L. Moderate alcohol in take and mortality // Nutrition Reviews. — 1998. — № 56. (Part — 1) — p. 25-30.
  42. Klein T.W., Fredman H., Specter S. Marijuana, immunity and infection // J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 83. — p. 102-115.
  43. Klatsky Arthur L. Blood pressure and alcohol intake: clinical aspects. Alcohol and Cardiovasc. Syst. — Bethesda (Md), 1996. — c. 173-193.
  44. Littleton J. Receptor regulation as a unitary mechanism for drug tolerance and physical dependence — not quite as simple as it seemed! // Addiction. — 2001. — Vol. 96, № 1. — p. 87-101.
  45. Leikin Jerrold B., Klein Lloyd. Ephedra causes miocarditis // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2000. — 38, — № 3. — c. 353-354.
  46. Lo Vecchio F. Neurological recovery following cardiac arrest after Glade Airfreshner abuse: Abstr. North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Orlando, Fla, Sept., 9-15, 1998 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1998. — 36, № 5. — c. 507-509.
  47. Menz V., Grimm W., Hoffmann J. et al. Alcohol and rhythm disturbance: The holiday heart syndrome // Herz. — 1996. — 21, — № 4. — c. 227-231.
  48. Mincis Moyses, Chebli Julio Maria Fouseca, Khouri Sandra Tuma, Mincis Ricardo. Etanole o trato gastrointestinal// Arg. Gastroenterol. — 1995. — 32, — № 3. — c. 131-139.
  49. Preedy V.R., Richardson P.J. Ethanol induced cardiovascular disease // British Medical Bulletin. — 1994. — № 50 (Suppl. 1). — p. 152-162.
  50. Renaud S., Gueguen R. The French paradox and wine drinking. Novartis Found Sump. — 1998. — 216, — p. 208-217.
  51. Rubin Emanuel, Urbano-Marguez Alvaro. Clinical effects of alcohol on the cardiovascular system. Alcohol. and Cardiovasc. Syst. — Bethesda (Md), — 1996. — c. 127-136.
  52. Shaumugam Makilzhan, Regan Timothi J. Alcohol and cardiac arrhythmias. Alcohol. and Cardiovasc. Syst. — Bethesda (Md), — 1996. — c. 159-172.
  53. Thomas A.P., Rozanski D.J., Nicolas J.M., Alcohol and myocardial contractility / In: S. Zakhari and M. Wasset Eds, Alcohol and Cardiovascular System: NIAAA Research Monograph № 31, Bethesda (Md): National Institute on Alcohol Abuse. — 1996. — Ch. 2.
  54. Valles M., Mate G., Bronsoms J. et al. Prevalencia de hipertension arterial y otros factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de un hospital // Med. Clin. — 1997. — 108, — № 16. — c. 604-607.
  55. York J.L., Hirsch J.A. Residual pressor effects of chronic alcoholics // Hypertension. — 1996. — v. 28, — № 1. — p. 133-138.
  56. Wilke A., Kaiser A., Ferency I., Maish B. Alkohol und Myokarditis // Herz. — 1996. — 21, — № 4. — c. 248-257.
  57. Winbery S. EKG changes related to cocaine use in an inner city emergency department. Annual Meeting of North American Congress of Clinical Toxicology, Palm Springs, Calif., Sept. 24-29, 2002 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2002. — 40, — № 5. — c. 600.
  58. Zhang Lubo, Xiao Yhui, He Jiale. Cocaine and apoptosis in myocardial cells // Anat. Rec. — 1999. — 257, — № 6. — c. 208-216.

#### Abstract

*Psycho-active substance (PAS) abuse results in morpho-functional disturbances of various organs and systems. Cardiovascular pathology (CVP) is prevalent in visceropathy structure among PAS-dependent individuals. Based on literature data, an attempt to systematize specific and non-specific factors, affecting CVP pathogenesis in PAS abuse, is made.*

**Keywords:** cardiovascular pathology, disturbances, pathogenesis factors, psycho-active substance and narcotics.

Поступила 20/01-07



## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЛТИАЗЕМА

Кириченко А.А., Танкиева З.М.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Антагонисты кальция — большая и неоднородная группа препаратов, которая объединяет их из-за способности блокировать ток кальция через, так называемые, медленные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, миокарде, проводящей системе сердца. Несмотря на единый механизм действия АК на клеточном уровне, фармакологические свойства различных препаратов достаточно сильно различаются, что и определяет индивидуальные показания для конкретных их подгрупп.

В последние годы подавляющее большинство публикаций посвящено дигидропиридиновым производным. В то же время еще в середине 80-х годов была доказана способность верапамила (производное фенилалкиламина) и дилтиазема (производное бензодиазепина) снижать вероятность повторного инфаркта миокарда [1, 2].

Периферические вазодилатирующие свойства у недигидропиридиновых антагонистов кальция выражены существенно меньше, они обладают отчетливым отрицательным инотропным действием, а также способностью подавлять активность синусового узла и замедлять атрио-вентрикулярную проводимость. Важно, что дигидропиридиновые антагонисты кальция за счет вазодилатирующего действия рефлекторно увеличивают симпатическую активность, поэтому все они в той или иной степени увеличивают частоту сердечных сокращений. Недигидропиридиновые антагонисты кальция не оказывают стимулирующего влияния на симпатическую нервную систему, за счет прямого влияния на синусовый узел и проводящую систему сердца урежают частоту сердечных сокращений. Поэтому их называют урежающими пульс антагонистами кальция. Последнее свойство сближает эту подгруппу антагонистов кальция с  $\beta$ -адреноблокаторами [2, 3].

Дилтиазем является одним из наиболее широко используемых в клинике антагонистов кальция. Результатом его действия является снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение коронарного кровотока и снижение системного артериального давления. Многочисленными фармакологическими исследованиями показано, что оптимальные суточные дозы дилтиазема составляют 180-360 мг. Достигнуть такой дозы удастся путем приема 3-6 таблеток дилтиазема короткого действия равномерно, в течение суток. Очевидно, что строгая регулярность при-

ема препарата не всегда соблюдается пациентами. Это может привести к синдрому отмены препарата: резкие колебания АД, развитие приступа стенокардии.

Решением проблемы стало создание формы дилтиазема с замедленным высвобождением препарата (Дилтиазем Резинат, торговое название Алтиазем РР, фирмы «Берлин Хеми/Менарини Фарма ГМБХ»). Резинат (смола) действует в качестве инертной опоры, которая освобождает дилтиазем в желудочно-кишечном тракте постепенно, медленно.

Фармакокинетика дилтиазема детально изучена [4-9]. Дилтиазем (быстро адсорбируется (до 90%) в желудочно-кишечном тракте [9,10]. При систематическом приеме лекарства биодоступность может возрасти до 90%, благодаря печеночно-кишечной рециркуляции [9, 11]. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации дилтиазема наблюдался через 1,5 часа после его приема внутрь. Среднее время полувыведения составляло 4,5 часа [7,12]. Дилтиазем, являясь высоко липофильной субстанцией [13, 14], на 75% связывается белками плазмы и распределяется равномерно [15]. Лекарство метаболизируется в печени путем деацетилирования и N-или O-деметилирования [16]. Метаболиты дилтиазема экскретируются, главным образом, с желчью через желудочно-кишечный факт [17]. Из-за преимущественно печеночного метаболизма дилтиазема его фармакокинетика не изменяется в зависимости от функционального состояния почек, даже при тяжелом их поражении [8].

С целью определения особенностей фармакологического профиля Алтиазема РР определялась динамика концентрации в плазме дилтиазема и его основного метаболита дезацетил-дилтиазема после однократного приема препарата и на фоне ежедневного его приема в течение 7 дней [10, 18, 19]. После однократного приема Алтиазема РР в дозе, эквивалентной 180 мг дилтиазема гидрохлорида, через 4 часа концентрация дилтиазема в плазме достигает 63-77 ng/ml, а период его полувыведения составляет более 7 часов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что Алтиазем РР биологически эквивалентен дилтиазему гидрохлориду, но действие его развивается медленнее и продолжается более длительно. Семидневный курс терапии Алтиаземом РР также показал сохранение достаточно высокой концентрации препарата с более постепенным и медленным изменением

ее в течение суток. Наиболее приемлемым терапевтическим режимом признан прием препарата по 1 капсуле (180 мг) два раза в сутки.

Гемодинамические эффекты и влияние дилтиазема на органы-мишени за более чем 30-летний срок его применения в клинике хорошо изучены. Дилтиазем обладает выраженным антигипертензивным [20-22] и антиангинальным [12, 23, 24] свойствами, оказывает отчетливое ренопротективное [25] и слабое антитромбоцитарное [26] действие. Дилтиазем не вызывает сколько-нибудь значительных изменений концентрации в плазме катехоламинов, ренина и альдостерона [27, 28], а также не влияет на липидный и углеводный обмен [12, 29, 30].

Антиангинальный эффект проявляется благодаря увеличению коронарного кровотока [12, 23, 24, 31] и снижению потребности миокарда в кислороде [12, 23] вследствие снижения периферического сосудистого сопротивления и урежения частоты сердечных сокращений.

Благодаря снижению накопления ионов кальция на внутриклеточном и митохондриальном уровнях, дилтиазем оказывает протективный эффект в отношении ишемизированного миокарда и повреждений, вызванных постишемической реперфузией.

Хорошо документированный антигипертензивный эффект дилтиазема проявляется благодаря снижению периферического сосудистого сопротивления при очень незначительном увеличении сердечного индекса [20,21]. Сосудистая релаксация при применении дилтиазема приводит к снижению АД, что сопровождается увеличением кровотока в пальцах кистей и, в меньшей степени, в предплечьях [22]. Более того, его воздействие не ограничивается артериолами, но распространяется и на магистральные сосуды [20]. Это означает, что лекарство влияет на эластичность магистральных артерий со снижением скорости кровотока, а в дальнейшем — и снижением работы сердца. В результате снижается систолическое давление. Это может быть полезно при лечении изолированной систолической гипертонии [20].

Дилтиазем удлиняет рефрактерный период в атриоventрикулярном узле, что сопровождается уменьшением скорости передачи импульсов от предсердий к желудочкам. Поэтому у больных с нарушенной атриоventрикулярной проводимостью необходим контроль за частотой сердечных сокращений и атриоventрикулярной проводимостью. То же относится и к комбинированной терапии с  $\beta$ -блокаторами [12,32]. Возможно возникновение выраженной брадикардии и сердечной недостаточности при одновременном применении дилтиазема и  $\beta$ -блокаторов [33, 34]. В связи с этим при необходимости одновременного назначения антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов необходима особая осторожность и обязателен ЭКГ- контроль.

Как и другие антагонисты кальция, дилтиазем приводит к снижению сосудистого сопротивления в почках, сохраняя их перфузию и в условиях снижения АД [25]. Подобно всем антагонистам кальция, дилтиазем обладает диуретическим и натрийуретическим эффектом, как благодаря ренальной вазорелаксации, так и, вероятно, путем прямого влияния на канальцевую реабсорбцию [25]. Однако этот эффект больше заметен в начале его применения.

Дилтиазем не изменяет плазменную активность ренина у лиц с артериальной гипертензией и больных с заболеванием почек [27]. Назначение дилтиазема не влияет на уровень гликемии и содержание иммунореактивного инсулина в плазме [12,29]. Даже на фоне длительного лечения дилтиаземом не отмечено изменения уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и ЛПВЛ. Благодаря своим свойствам замедлять транспорт ионов кальция через мембраны, дилтиазем несколько уменьшает сократительные свойства и гладких мышц желудочно-кишечного тракта, бронхов и мочевыделительной системы [12, 26, 35, 36]. Это свойство препарата обуславливает абсолютную безопасность его применения при спастических заболеваниях гладкомышечных органов, например, при бронхообструкции.

На основании опыта продолжительного применения дилтиазема в клинической практике оптимальной его суточной дозой принято считать 240-360 мг/день [37-41]. На основании опыта применения дилтиазема для клинического исследования эффективности Алтиазема РР выбрана доза 180-360 мг или 1-2 капсулы в день.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность Алтиазема РР оценивалась с помощью ВЭМ теста (до начала лечения и в конце — не раньше, чем через 10 часов после приема капсулы Алтиазема РР) [42]. Результаты оценки по ВЭМ тесту совпадали с данными, полученными другими методами: число ангинозных приступов за неделю, недельное употребление нитратов, в отдельных случаях — ишемические изменения, зафиксированные при 24-часовом мониторинговании.

Результаты оценки антиангинальной эффективности Алтиазема РР показали, что при стенокардии напряжения этот препарат существенно увеличивал толерантность к физической нагрузке [42, 43]. На 20-40% повышался порог возникновения ишемии миокарда и снижалась тяжесть ишемии, оцениваемой по глубине депрессии сегмента ST. Авторы расценивали полученный результат терапии как снижение риска инфаркта миокарда. Отмечено также уменьшение числа больных, испытывающих чувство стеснения в груди при физической нагрузке, и общее число сердечных атак в течение дня (оценивались субъективные проявления и объективный анализ динамики ЭКГ) [42, 43].

Существенное снижение симптомов ишемии миокарда отмечено при суточной дозе 180 мг с усилением терапевтического эффекта при приеме лекарства два раза в день (360 мг). Доза 360 мг/день гарантирует оптимальный терапевтический эффект в течение суток. Это убедительно доказано ВЭМ пробами через 10-12 часов после однократного приема препарата [42, 43].

Алтиазем РР в дозе 360 мг в день может также значительно уменьшать частоту и продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда у больных со стабильной ИБС. В исследовании, оценивавшем этот терапевтический эффект [42], среднее число эпизодов безболевого ишемии было равным 5,6 при применении плацебо и 2,8 — при лечении Алтиаземом РР, т. е. имело место 50% снижение ( $p < 0,0001$ ). Продолжительность депрессии сегмента ST при приеме плацебо равнялась 119 минутам, при лечении Алтиаземом РР — 67, т. е. снижение составило 44% ( $p < 0,001$ ).

При сравнении стандартного (коротко действующего) дилтиазема с медленно высвобождающимся в многоцентровом, плацебо-контролируемом, двойном слепом и перекрестном исследовании показано, что оба активных метода лечения не отличались друг от друга. Существенно то, что прием пролонгированной формы лекарства только 2 раза в день не уменьшает эффективность лечения по сравнению с 4-х кратным приемом обычной формы в той же дозе [44].

По данным многоцентровых исследований [Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial and Diltiazem Reinfarction Study] оказалось, что у больных с инфарктом миокарда (без зубца Q) пролонгированные формы дилтиазема могут предупреждать смерть и повторные случаи инфаркта [44, 45].

Эффективность пролонгированного дилтиазема при лечении больных АГ была показана в целой серии исследований [3, 44]. Показано, что Алтиазем РР может эффективно обеспечить антигипертензивное действие у больных мягкой и умеренной АГ, которые составляют около 80% всех больных гипертонией в популяции [36, 46-50]. Алтиазем РР благоприятно влияет на суточный профиль АД у больных АГ как с нормальным, так с нарушенным циркадным ритмом АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных [47]. У лиц, получавших Алтиазем РР по 2 капсулы в день, отмечено снижение САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время. Уровни САД и ДАД, измеренные в положении пациента лежа, снижались, соответственно, на 14,2% и на 16,85%. При измерении в положении сидя снижение было на 15,2% и 19,1%, по сравнению с лицами, получавшими плацебо (для всех вариантов  $p < 0,01$ ). При оценке динамики давления с помощью СМАД также показано существенное снижение САД (со  $146 \pm 10$  до  $132 \pm 7$  мм рт.ст.) и ДАД (с  $87 \pm 7$  до  $77 \pm 6$  мм рт.ст.,  $p < 0,02$ ) у 84% боль-

ных, получавших препарат в течение 2-х месяцев. Важно, что антигипертензивный эффект поддерживался все 24 часа без значительных колебаний в течение суток.

Выраженность антигипертензивного эффекта у пролонгированных форм дилтиазема сопоставима с таковой для ретардных форм производных дигидропиридина, ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов [51, 52].

Сравнение влияния приема дилтиазема, диуретиков и  $\beta$ -блокаторов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных среднего возраста с артериальной гипертонией проведено в рандомизированном слепом контролируемом исследовании NORDIL [53].

В исследование включены 10881 больной (средний возраст — 60 лет, 51% женщины) с АГ (диастолическое АД  $\geq 100$  мм рт.ст.). 5410 больных получали дилтиазем 180-360 мг/сутки), а 5471 больной — тиазидный диуретик или  $\beta$ -блокатор.

Среднее АД в группе дилтиазема снизилось до 155/89, а в группе диуретика и  $\beta$ -блокатора — до 152/89. Группы практически не отличались по комбинированному показателю неблагоприятных исходов (16,6 и 16,2 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,97$ ), частоте развития любых ИМ (7,4 и 6,3 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,17$ ), смертности от ССЗ (5,2 и 4,5 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,41$ ), общей смертности (9,2 и 9,0 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,99$ ), частоте развития любых сердечных осложнений (20,2 и 19,2 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,57$ ), сахарного диабета (9,4 и 10,8 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,14$ ), застойной сердечной недостаточности (2,5 и 2,1 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,42$ ). В группе дилтиазема развитие инсультов отмечалось реже, чем в группе диуретиков и  $\beta$ -блокаторов (6,4 и 7,9 случая/1000 человеко-лет соответственно;  $p = 0,04$ ). Частота развития побочных эффектов в обеих группах была практически одинаковой.

Таким образом, при АГ прием дилтиазема снижает комбинированный показатель неблагоприятных исходов (частота развития смертельного и несмертельного инсульта, смертельного и несмертельного ИМ, смертность от других сердечно-сосудистых заболеваний) в такой же степени, как прием диуретиков и  $\beta$ -блокаторов. Развитие же инсультов в группе дилтиазема отмечалось достоверно реже, чем в группе диуретиков и  $\beta$ -блокаторов [53].

Результаты исследований, оценивающих эффект терапии Алтиаземом РР при изолированной систолической гипертонии у пожилых ( $> 65$  лет), также показали удовлетворительный гипотензивный эффект [46, 54]. Алтиазем РР снижает повышенное АД у большинства (67%) больных, причем этот эффект

длится в течение 24 часов. На этом основании было сделано заключение о том, что рекомендуемая доза препарата (1-2 капсулы в день) является подходящей и для пожилых людей. Это весьма важный аспект, поскольку частота гипертонии увеличивается с возрастом и именно у пожилых представляет важнейшую причину серьезных сердечно-сосудистых осложнений [55, 56].

Практически во всех исследованиях, изучавших антиангинальное, антигипертензивное или антиаритмическое действие Алтиазема РР, оценивалась и переносимость препарата. Было показано, что данная форма не вызывает ортостатической или клиностатической гипотонии даже у пациентов старше 60 лет, где указанный феномен не редкость.

Алтиазем РР вызывал более умеренное, по сравнению с непродолжительным дилтиаземом, урежение сердечного ритма, как у больных с артериальной гипертонией, так и с ИБС. Даже у пожилых больных не зарегистрировано выраженной брадикардии. Изредка на ЭКГ отмечалось умеренное удлинение интервала РР, который, впрочем, почти никогда не превышал 0,2 секунды. Лишь в одном случае при Холтеровском мониторировании ЭКГ была выявлена преходящая АВ блокада 2-й степени, которая возникла через 4 недели лечения Алтиаземом РР по 2 капсулы в день. Этот феномен исчез на второй день без приостановки лечения и не повторялся через 2 и 3 месяца терапии.

Общая переносимость препарата проверялась с помощью биохимических анализов крови и анализов мочи, которые, как правило, делались до и после нескольких месяцев лечения. Множественные тесты, оценивающие функцию печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза и общий билирубин), функцию почек (остаточный азот, креатинин, мочевиная кисло-

та), а также тесты на углеводный, липидный и белковый обмен, содержание электролитов плазмы не выявили каких-либо нарушений почти ни в одном случае лечения. У некоторых больных были отмечены побочные эффекты от терапии Алтиаземом РР, аналогичные тем, которые наблюдались при применении стандартной формы дилтиазема. При ИБС наиболее частыми побочными эффектами были: головная боль, отечность в области лодыжек и изжога, в то время как у больных гипертонией — головная боль, гипостения, головокружение, отеки лодыжек и запоры. Выраженность указанных симптомов характеризовалась не более, как умеренная. Все эти побочные эффекты наблюдались менее чем у 5% больных [36, 44, 46, 48, 52, 53].

Таким образом, алтиазем РР, принимаемый только 2 раза в день, обладает таким же антиангинальным и антигипертензивным эффектом как 4-кратный прием обычной формы дилтиазема в той же дозе. При стенокардии напряжения он существенно уменьшает число больных, испытывающих чувство стеснения в груди при физической нагрузке, и общее число сердечных атак в течение дня, увеличивает толерантность к физической нагрузке и снижает тяжесть ишемии, оцениваемой по глубине депрессии сегмента ST. Алтиазем РР эффективно обеспечивает снижение АД у больных мягкой и умеренной АГ, благоприятно влияет на суточный профиль АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных. Дилтиазем влияет на эластичность магистральных артерий со снижением скорости кровотока, что может быть полезно при лечении изолированной систолической гипертонии. Выраженность антигипертензивного эффекта у алтиазема РР сопоставима с таковой для ретардных форм производных дигидропиридина, ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов.

### Литература

1. Soward A.L., Vanhaleweyck G.L.J., Serreys P.W. The Haemodynamic effects of Nifedipine, Verapamil and Diltiazem in patients with coronary artery disease. A Review. // *Drugs* 1986, 32: 66-101.
2. Воеводина И.В., Майчук Е.Ю. Место и значение антагонистов кальция в практике кардиолога. // *Русский медицинский журнал*, 2004- № 9.
3. Марцевич С.Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний. // *Русский Медицинский Журнал* 2003, №9
4. Gordin A., Pohto R., Sundberg S. et al. Pharmacokinetics of slow-release diltiazem and its effects on atrioventricular conduction in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986, 31:432-426.
5. Kinney E.X., Moskowitz R.M., Zelis R. The pharmacokinetics and pharmacology of oral diltiazem in normal volunteers. // *Clin. Pharmacol.* 1981, 21: 337-342.
6. Hung J., Hackett. P.L., Gordon S.P.R. et al. Pharmacokinetics of diltiazem in patients with unstable angina pectoris // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988, 43:466-70.
7. Clozel J. P., Gaille G., Taeymans Y. et al. High-performance liquid chromatographic determination diltiazem and six of its metabolites in human urine // *J. Pharmaceutical sciences.* 1984, 73 (6): 771-773.
8. Pozet N., Brazier J.L., Aissa A.H. et al. Pharmacokinetics of diltiazem in several renal failure // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 24: 635-638.
9. Piepho R. W., Bloedow D.C., Lacz J.P. et al. Pharmacokinetics of diltiazem in selected animal species and human beings. // *Am J. Cardiol.* 1982, 49: 525.
10. De Bernardi di Valserra M. Studio della biodisponibilita nell'uomo di Diltiazem Resinato (capsule pari a 180 mg di diltiazem cloridrato). Pavia, 30 giugno 1989, (Vol. 10 della parte IVA del dossier).
11. Zelis R.F., Kinnery E.L. Pharmacokinetics of diltiazem in healthy men // *Am J. Cardiol.* 1982, 49:529.
12. Chaffman N., Brodgen R. N. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. // *Drugs* 1985, 29 (5): 387- 454.
13. Hermann Ph., Rodger S.D., Remones G. et al. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 24: 149-352.
14. Smith M.S., Verghese C.P., Shand D.G. et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral diltiazem // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983, 33(2):210; (abs).
15. Kates R.E. Calcium antagonists. Pharmacokinetics properties // *Drugs.* 1983, 25; 113-124.

16. Sugihara J., Sugawara Y., Ando H. et al. Studies on metabolism of diltiazem in man // *Pharm. Dyn.* 1984, 7, 24-33.
17. Meshi T., Sugihara J., Sato Y. Metabolic fate of d-cis-3-acetoxy 5-12-(dimethylamino) ethyl-2,3-dihydro-2 (p-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one hydrochloride (CRD-401) // *Chem. Pharm. Bull.* 1971, 19 (S); 1546-1556.
18. Bareggi S. Studio della bioequivalenza nell'uomo di due preparati a base di diltiazem in formulazione normale (cloridrato) ed in formulazione ritardo (Diltiazem Resinato). Milano, 23 giugno 1988. (Vol. 11 della parte IVA del dossier).
19. Cheron G.M. Etude de pharmacocinétique sur le produit Diltiazem Resinate. Paris, le 18 mai 1989. (Vol. 12 della parte IVA del dossier).
20. Safar M. E., Simon A. Ch., Levinsón J.A. et al. Hemodynamic effects of diltiazem in hypertension // *Circ. Res.* 1983, 52 (suppl. I): 169-173.
21. Amodeo C., Kobrin I., Ventura H.O. et al. Immediate and short-term hemodynamic effects of diltiazem in patients with hypertension // *Circulation*. 1986, Vol. 73 No. 1: 108-113.
22. Finch M.B., Johnston G.D. The peripheral vascular effects of diltiazem-dose-response characteristics // *Br. J. Pharmacol.* 1985, 20:447-451.
23. Soward A.L., Vanhaleweyck G.L.J., Serreys P.W. The haemodynamic effects of Nifedipine, Verapamil and Diltiazem in patients with coronary artery disease. A Review // *Drugs* 1986, 32: 66-101.
24. Hossack K.F., Bruce R.A., Ritterman J.B. Divergent effects of diltiazem in patients with exertional angina // *Am J. Cardiol.* 1982, 49(1 S): 53S.
25. Sunderrajan S., Reams G., Baure J.H. Long-term renal effects of diltiazem in essential hypertension // *Am. Heart J.* 1987, 114:383.
26. Altman R., Scazzioti A., Dujovne C. Diltiazem potentiates the inhibitory effect of aspirin on platelet aggregation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988, 44:320-5.
27. Mohanty P.K., Sowers J.P., McNamara C. et al. Effects of diltiazem on hormonal and hemodynamic responses to lower body negative pressure and tilt in patients with mild to moderate systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* 1985, 56: 2SH-33H.
28. Magometshnigg D., Hortnagl H., Rameis H. Diltiazem and Verapamil: functional antagonism of exogenous noradrenalin and angiotensin II in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 26:1984.
29. Andren L., Hoglund P., Dotevall A. et al. Diltiazem in hypertensive patients with type II diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* 1993, 62:114G-120G.
30. Ames R.P. Antihypertensive drugs and lipid profiles // *Am. J. of Hypertension* 1988, 1:421-427.
31. Bourassa M.C., Cote P., Theroux P. et al. Hemodynamic and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans // *Chest*. 1980, 78 (1): 224.
32. Kawai C., Konishi T., Matsuyama E. et al. Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Experimental and clinical studies // *Circulation*. 1981, Vol. 63, No. 5: 1035-1042.
33. Strauss W.E., Parisi A.F. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris // *Circulation* 1985, 71 (5): 951-957.
34. Hung J., Lamb I.H., Connolly S.S. et al. The effect of diltiazem and propranolol, alone and in combination, on exercise performance and left ventricular function in patients with stable effort angina: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study // *Circulation* 1983, 68 (3): 560-567.
35. Hendeles L., Hill M., Herman E. et al. Dose-response of inhaled diltiazem on airway reactivity to methacholine and exercise in subjects with mild asthma // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988, 43:387-92.
36. Аметов А.С., Черникова Н.А., Демидова Т.Ю. Антиишемическая гипотензивная активность ретардной формы дилтиазема у пациентов с АГ на фоне сахарного диабета // *Практикующий врач*, 2000, №18, 26-30.
37. Luurila O.J., Grohn P., Heikkilä J. et al. Exercise capacity and hemodynamic in person aged 20 to 50 years with diltiazem and atenolol // *Am. J. Cardiol.* 1987, 60: S32-S35.
38. Szlachet J., Hirsh A.T., Tubau J.F. et al. Diltiazem versus propranolol in essential hypertension; responses of rest exercise blood pressure and effects on exercise capacity // *Am J. Cardiol.* 1987, 59: 393-399.
39. Pool P. E. et al. Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Cardiol.* 1986, 57:212.
40. Bala Subramaniam V., Khurmi N.S., Bowles M.J. et al. Objective evaluation of three dose levels of diltiazem in patients with chronic stable angina // *Am. J. Coll. Cardiol.* 1983, 1(4):1144-1153.
41. Lindenberg B. S., Weiner D.A., McCabe C.H. et al. Efficacy and safety of incremental doses of diltiazem for the treatment of stable angina pectoris // *Am. J. Coll. Cardiol.* 1983, 2:1129-1133.
42. Juneau M., Theroux P., Waters D. Effect of diltiazem slow-release formulation on silent myocardial ischemia in stable coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 1992, 69 (7): 30B-35B (abs).
43. Павлова Т.С., Фахим Амир М. Антиангинальная активность ретардных форм антагонистов кальция // *РМЖ*, 1997, №16.
44. Бритов А.Н. Алтиазем РР РР — новый ретардный антагонист кальция для лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии // *Российский кардиологический журнал*, 2000, №3, 46-52.
45. Голиков А.П., Алёнова И.Б., Элькина Н.С. Антагонист кальция дилтиазем: оценка антиангинального эффекта у больных с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом // *Кардиология*, 1999, 12, 55.
46. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Возрастные аспекты гипотензивного действия антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией // *Кардиология*, 1999, №11, 18-21.
47. Леонова В.М., Демонова А.В., Малышева Е.А. и др. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД у больных с артериальной гипертонией // *Российский кардиологический журнал*, 1999, №3, 36-39;
48. Тваладзе И.А., Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н. и др. Метаболические эффекты пролонгированного антагониста кальция — Алтиазема РР у больных с мягкой артериальной гипертонией // *Российский кардиологический журнал*. 2001, №4, 46-49.
49. Подзолков В.И., Бартиева Д.М., Маколкин В.И. Клиническая эффективность, центральные и периферические гемодинамические эффекты дилтиазема при гипертонической болезни // *Российский кардиологический журнал*, 2004, №2, 49-53.
50. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Метельская В.А. и др. Антигипертензивная эффективность дилтиазема и его влияние на эндотелиальную функцию у мужчин с мягкой и умеренной артериальной гипертонией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004, №3, 4-9.
51. Pahor M., Psaty B., Alderman M. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Lancet* 2000; 356:1949-1954.
52. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet* 2000; 355:1955-1964.
53. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // *Lancet* 2000; 356:359-65.
54. Савенков М.П., Иванов С.Н., Сафонова Т.Е. и др. Применение дилтиазема длительного действия для лечения артериальной гипертонии у пожилых // *Кардиология*, 2000, №10, 34-37.
55. Hokala S.M., Tilvis R.S. Determinants and significance of declining blood pressure in old age. A prospective birth cohort study // *Eur Heart J.* 1998; 19:1872-1878.
56. Staessen J.A. Blood pressure in very old subjects: a dilemma for the clinicians // *Eur Heart J* 1998; 19:1743-1744.

Поступила 09/03-2007