



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Аникин В.В. (Тверь)
Арлеевский И.П. (Казань)
Бобров В.А. (Киев)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Гросу А.А. (Кишинев)
Довгалевский П.Я. (Саратов)
Калев О.Ф. (Челябинск)
Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
Gabinsky V. (Atlanta, USA)
Roman Šerbak (Брно, Чехия)
Ruthishaur V. (Женева, Швейцария)
Љиме Mihatov (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Šerelak (Пльзень, Чехия)
Перевод англ. **Нечипоренко С.Е.**

ISSN 1560-4071

Научно-практический
медицинский журнал

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 3 (29)
2001

Адрес редакции:

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

Читайте наш журнал в сети Интернет на медицинском сервере
MEDI.RU www.medi.ru / cardio

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388
Периодичность издания - 1 раз в 2 месяца
Установочный тираж - 7000 экз.

Подписной ИНДЕКС 79210 каталога Роспечати



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 4** *Аронов Д.М., Оганов Р.Г.*
Кардиологическая реабилитация в России - проблемы и перспективы
Aronov D.M., Oganov R.G.
Cardiac rehabilitation in Russia – odds and perspectives

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- 10** *Тарасов Н.И., Каретникова В.Н., Малахович Е.В., Жалеев Б.З., Гуляева Е.Н., Барбараш О.Л.*
Особенности реабилитации и прогнозирование исходов при инфаркте миокарда, отягощенном нарушениями ритма сердца
Tarasov N.I., Karetnikova V.N., Malahovich E.V., Zhaleyev B.Z., Gulyayeva E.N., Barbarash O.L.
Special features of rehabilitation and outcome prediction in myocardial infarction complicated by arrhythmias
- 14** *Сторожак Г.И., Верещагина Г.С., Мальшева Н.В., Бугова Е.А.*
Оценка состояния предсердий по данным ЭКГ высокого разрешения и эхокардиографии у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией
Storozhakov G.I., Vereshagina G.S., Malysheva N.V., Bugova E.A.
Estimating atrium condition by means of high resolution ECG and echocardiography in patients with paroxysmal atrial flutter
- 20** *Лукьянов В.Ф., Головачева Т.В., Лукьянова С.В.*
Сосудистая резистентность при гипертонической болезни: соотношение общего периферического и регионарного сосудистого сопротивления
Lukyanov V.F., Golovacheva T.V., Lukyanova S.V.
Vascular resistance in essential hypertension: relationship between overall peripheral and regional vascular resistance
- 25** *Чапаева Н.Н., Демин А.А.*
Поражения сердца и сосудов при антифосфолипидном синдроме
Chapayeva N.N., Demin A.A.
Heart and vessels involvement in the antiphospholipid syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

CLINIC AND PHARMACEUTICS

- 29** *Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Гедгафова С.Ю.*
Сравнительный анализ влияния различных классов гипотензивных препаратов на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у пожилых больных
Martynov A.I., Ostroumova O.D., Mamayev V.I., Gedgafova S.Y.
A comparative analysis of how various classes of antihypertensives influence the regression of left ventricle hypertrophy in the elderly
- 34** *Хапаев Б.А., Ольбинская Л.И.*
Индивидуальный абсолютный и относительный сердечно-сосудистый риск у больных артериальной гипертензией и его динамика под влиянием антигипертензивной терапии
Harayev B.A., Olbinskaya L.I.
Individual, absolute and relative cardiovascular risk in elderly patients with arterial hypertension and its dynamics under antihypertensive treatment
- 38** *Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Баграмова Ю.А., Рыбкина Т.Е., Гедгафова С.Ю., Кузьмичев И.А.*
Применение физиотенза у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией
Ostroumova O.D., Mamayev V.I., Nesterova M.V., Bagramova Y.A., Rybkina T.E., Gedgafova S.Y., Kuzmichev I.A.
The usage of physiotense in elderly patients with essential hypertension



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 43** *Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б.*
Клиническая эффективность и безопасность антагониста рецепторов ангиотензина II эпросартана у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Результаты многоцентрового исследования

Olbinskaya L.I., Andrushicina T.B.
Clinical efficacy and safety of and A-2 antagonist eprosartan in patients with mild and moderate hypertension. Results of a multicenter trial

- 47** *Кательницкая Л.И., Тренева Г.О., Лужецкая И.В., Махова Л.А., Кечеджиева С.Г., Елизаров А.Н., Елизаров Н.А.*
Эффективность кордафлекса-ретард у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями

Katelnitskaya L. I., Treneva G.O., Luzhetskaya I.V., Mahova L. A., Kechedzhieva S.G., Elisarov A.N., Elisarov N.A.
The efficieancy of kordaflex-retard in patients with arterial hypertension with metabolic disorders

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 53** *Евсевьева М.Е.*
Структурные особенности адаптационной защиты сердца при острой ишемии и инфаркте миокарда

Yevseyeva M.E
Structural features of adaptive heart protection in acute myocardial ischemia and infarction

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 58** *Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиани Н.Г., Хамаганова Л.К., Сычева Е.Ю.*
Изучение качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы

Gilarevsky S.R., Orlov V.A., Bendeliani N.G., Hamaganova L.K., Sycheva E.Y.
A study of life quality in patients with chronic heart failure: the contemporary status

- 73** *Кассирский Г.И.*
Реабилитация больных после хирургического лечения врожденных пороков сердца

Kassirsky G.I.
Rehabilitation after a surgical correction of congenital heart disease

ЛЕКЦИИ

LECTURES

- 76** *М.А. Гуревич*
Является ли консервативная терапия гипертрофической кардиомиопатии альтернативой хирургическому лечению?

Gurevich M.A.
Is conservative treatment of hypertrophic cardiomyopathy an alternative to surgical treatment?

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

- 78** Информационное сообщение о Российском конгрессе кардиологов «Эффективность и безопасность диагностики и лечения»

The newsletter on the Russian Congress of Cardiology "Efficacy and safety of diagnostics and treatment"

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В РОССИИ - ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Аронов Д.М., Оганов Р.Г.

ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ; директор - акад. РАМН Р.Г.Оганов

По определению рабочей группы Всемирной организации здравоохранения, реабилитация кардиологических больных - это совокупность мероприятий, необходимых для обеспечения сердечных больных оптимальными физическими, психическими, социальными условиями, которые позволили бы им по возможности занять нормальное место в обществе [ВОЗ, 1969].

Следует добавить, что в настоящее время кардиологическая реабилитация связана со вторичной профилактикой в единый, неразрывный комплексный процесс, наиболее полно отвечающий задачам современной медицины. Эта идея постулировалась с самого начала реабилитационного направления - мероприятия по вторичной профилактике также входили в задачу третьего, так называемого, поддерживающего, этапа реабилитации. Несмотря на признание необходимости мероприятий по вторичной профилактике в прежнем определении реабилитации, современная ее интерпретация делает ее более обязательной и действенной. Таким образом, создаются предпосылки к достижению самой важной медицинской задачи - сохранению и удлинению жизни больного человека и удлинению срока его жизни. Это тем более важно, что до настоящего времени еще нет убедительных доказательств возможности снижения риска смерти больных инфарктом миокарда под влиянием реабилитационных мероприятий без вторичной профилактики. Опубликованные в семидесятые годы сведения о снижении под влиянием реабилитации на 20-25% смертности среди больных инфарктом миокарда были получены в дотромболитическую эру [Balady J. I. и соавт., 1994].

В табл. 1 представлены клинические эффекты, достигаемые под влиянием собственно реабилитационных мероприятий и мероприятий по вторичной профилактике.

Рассмотрим наиболее актуальные проблемы на различных этапах реабилитации.

На госпитальном этапе по-прежнему остается

актуальной проблема выбора оптимальной продолжительности стационарной помощи больному инфарктом миокарда.

В западных странах и в России этот вопрос решается по-разному. Ввиду чрезвычайно высокой стоимости койко-дня в западных странах превалирует тенденция к максимальному сокращению срока пребывания больного с ИМ в стационаре (речь идет о неосложненном течении болезни). В США этот срок в среднем равен 8, в Австралии - 10 дням [Goble A. и Workaster M., 1999]. Тем не менее, продолжают исследования по сокращению указанных сроков.

Исследование SHOT (2000) с ранней выпиской из стационара (на 7-й день) больных с неосложненным ИМ является одним из крупных в этом направлении. Из 647 больных, у которых был определен неосложненный инфаркт миокарда, 282 были выписаны из стационара до 8-го дня. В течение 1 месяца среди них не случилось ни одной смерти. У 1,8% больных произошли серьезные осложнения. Таким образом, это исследование свидетельствует об относительной безопасности ранней выписки больных ИМ из стационара. В другой подобной работе [Senaratne I. и соавт., 1999], из 400 больных неосложненным ИМ были выписаны домой из блока интенсивной терапии 31%; до 5 дней - 52%; до 7 дней - 85% больных (средняя продолжительность пребывания в стационаре - 5 дней). Из этих больных в первые 48 часов после выписки 28% были вынуждены вновь незапланированно обратиться в больницу в связи с разными медицинскими причинами, что указывает на преждевременность ранней выписки, по крайней мере, 1/3 указанных больных.

По результатам кооперативного исследования по раннему переводу больных неосложненным ИМ в реабилитационное отделение санатория (14-й, 18-й день, соответственно, при нижнем и переднем ИМ; контрольная группа - в среднем через 27 дней), проведенного под эгидой Кардиологического научного центра

Таблица 1

Клинические эффекты реабилитации и вторичной профилактики у кардиологических больных

Эффекты реабилитации	Эффекты вторичной профилактики
<ul style="list-style-type: none"> - Повышение физической работоспособности и функционального класса больного - Прекращение или уменьшение числа приступов стенокардии - Уменьшение или отмена антиангинальной терапии - Восстановление психологического статуса - Предотвращение инвалидизации - Рациональное трудоустройство - Улучшение качества жизни 	<ul style="list-style-type: none"> - Предупреждение осложнений и обострений болезни (нестабильной стенокардии, ИМ, инсульта, СП, внезапной смерти) - Предотвращение смертельных исходов - Увеличение продолжительности жизни - Улучшение качества жизни

РАМН [Коган-Пономарев М.Я. и соавт.; 1994] установлено, что при наблюдении за больным в течение 1 года, по частоте летальных случаев, повторных ИМ, стенокардии, показателям инвалидизации и трудоспособности, результатам ВЭМ-пробы и суточного мониторирования ЭКГ, между основной и контрольной группами различий не выявлено. Однако обнаружено достоверно частое обострение ИБС за 12 мес. у больных основной группы (23% против 8% в контрольной группе, $p < 0,05$).

Приведенные сроки «ранней» в нашем понимании выписки аналогичных больных превосходят сроки, принятые в западных странах и, тем не менее, число обострений на первом году оказалось значительно более частым, чем в контрольной группе больных, выписавшихся из стационара значительно позже.

Кроме того, следует иметь в виду, что в ранние сроки после ИМ у части больных, в том числе с неосложненным течением, находят предвестники потенциальных осложнений. Так, Yamaguchi O. и соавт [1999] у 24% больных в венечных артериях находили тромбы, а Goldstein J. A. и соавт. [1999] при ангиографии венечных артерий, не являющихся причиной инфаркта, находили нестабильные бляшки.

Автор редакционной статьи журнала «Еuro. Heart. J.» Slany J. [2000], обсуждающий приведенные результаты исследования SHOT, отмечает: «...единственное, о чем умалчивают авторы статьи, это вопрос о том, куда они выписывают больного».

В условиях нашей страны с большим коечным фондом, отсутствием элементарных возможностей для внебольничной реабилитации, серьезными финансовыми проблемами при приобретении необходимых медикаментов, ранняя выписка из стационара вряд ли является экономически оправданной; других же преимуществ, кроме меньших затрат на лечение в стационаре, ранняя выписка не имеет.

Западные врачи, выписывающие очень рано своих больных, уверены, что их больные не останутся без современной медицинской помощи [Slany J., 2000]. Наши же больные после подобной выписки оказываются в трудной ситуации. В лучшем случае они будут получать более или менее адекватную медикаментозную терапию, но вопросы физической и психологической реабилитации, устранение факторов риска, правильная диета и контроль за липидемией остаются до сего времени невыполнимыми.

Хорошее исключение составляют больные, которым выпадает удача быть направленными в реабилитационные отделения местных санаториев, созданных еще в советские времена. Следует признать, что в настоящее время в России эти отделения реабилитации являются отлично организованными учреждениями для больных, перенесших острую коронарную патологию и аортокоронарное шунтирование (АКШ). В бывшем СССР, благодаря созданию Государственной системы комплексной поэтапной реабилитации, бесплатному её характеру, были достаточно серьезные достижения в реабилитации больных, перенесших ИМ. В настоящее время, в совершенно иных условиях, многие до-

стижения здравоохранения и медицины СССР, особенно в сфере реабилитации, утеряны. Тем не менее, и сейчас предоставление больным инфарктом миокарда бесплатных путевок в реабилитационные отделения местных санаториев сохраняется, но в меньшем объеме. Число коек в них сократилось со 110 тыс. до 40 тыс. Количество больных, которым может быть реально предоставлена путевка для реабилитации после инфаркта миокарда, в целом не превышает 35-40%. Так, по данным Фонда социального страхования, в 1999 году отделения реабилитации для кардиологических больных в местных санаториях функционировали в 52 регионах. За год было предоставлено около 28500 путевок для санаторной реабилитации по схеме «стационар-санаторий» больным, перенесшим острый инфаркт миокарда и операцию АКШ (число последних исчисляется всего лишь сотнями). Фонд полагает, что процесс долечивания в отделениях реабилитации в указанном году составил для мужчин и женщин трудоспособного возраста около 55% и 27% соответственно, от числа нуждающихся. Таким образом, значительная часть больных остается без специализированной реабилитационной помощи в один из сложных периодов эволюции острой коронарной патологии (с ее возможными опасностями) в стабильно протекающий постинфарктный кардиосклероз.

При этом следует учесть, что указанные проценты охвата постстационарной реабилитационной помощи относятся к лицам трудоспособного возраста. Огромная часть больных инфарктом миокарда (лица пенсионного возраста) практически подвергается дискриминации по возрастному признаку, так как они не имеют возможности получить реабилитационную путевку или приобрести ее за свой счет.

Таким образом, одним из животрепещущих вопросов практической кардиологии настоящего времени в России является вопрос: «Куда и когда выписывать больных после острых коронарных инцидентов?» Ввиду неутешительного ответа на вопрос «куда?» (единственная возможность для подавляющего большинства - под наблюдение поликлиники по месту жительства) приобретает актуальность вопрос: «когда?». Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РК НПК МЗ РФ продолжает придерживаться установленных сроков перевода больных инфарктом миокарда в реабилитационные отделения санаториев: через 14 дней от начала болезни при неосложненном нижнем, через 18 дней - при неосложненном переднем и после 30 дней - при других формах острого инфаркта миокарда. С точки зрения социальной защиты такой подход является вполне обоснованным. Большим преимуществом такого подхода является большая безопасность жизни больного, более быстрое и эффективное восстановление больного в условиях надлежащего медицинского контроля. Больший, по сравнению с западным, койко-день с лихвой компенсируется относительно низкой стоимостью койко-дня в России и более стабильным состоянием больных к моменту выписки. Поэтому административные установки некоторых руководителей клиник и больниц на раннюю, на за-

падный манер, выписку больных ИМ их стационара следует признать неоправданными.

Признав, что мы не в состоянии обеспечить, хотя бы большинство, больных после острых коронарных инцидентов специализированной ранней постстационарной реабилитацией, нам следует срочно изыскивать альтернативные возможности для обеспечения такой помощи. В докладе экспертов ВОЗ [1993], посвященном реабилитации больных кардиологического профиля в развивающихся странах, даны рекомендации по упрощению и удешевлению реабилитационной помощи за счет использования простого и доступного оборудования и оснащения, использования для выполнения программ тренировок любых медицинских работников (врачей, мед. сестер, физиотерапевтов), интегрирования реабилитационных программ в существующую систему медицинской помощи населению. Считается необходимым оказывать реабилитационную помощь при сердечно-сосудистой патологии, независимо от пола и возраста. Непременным атрибутом внедряемых программ реабилитации должна явиться методика оценки эффективности программ реабилитации и разработка ее критериев [ВОЗ, 1993].

С учетом сказанного, необходимо развивать новые организационные формы реабилитационной помощи и методы их финансового обеспечения. В этом плане большое значение имеет выполнение реабилитационных мероприятий по месту жительства больного, а также, частично, по месту его работы [De Busk R. F. и соавт., 1985; Fletcher G. F. и соавт., 1984]. Есть опыт выполнения реабилитационных мероприятий, особенно физического их аспекта, в домашних условиях по индивидуальной программе, которая определяется лечащим врачом. Подобный опыт и центры реабилитации, контролируемые по телефону тренировки в домашних условиях или на производстве, существует во многих странах. В нашей стране таких центров нет, хотя потребность в них является значительной; поэтому одной из задач здравоохранения является поощрение создания реабилитационных центров на коммерческой или комбинированной основе, выполняющих реабилитационные программы не только на своей базе, но и на производстве или в домашних условиях. Более реальной формой реабилитации становится возможность проведения тренировок и реабилитации больных в домашних условиях. В прежние годы эта задача для нас была невыполнима в связи с отсутствием специальных тренажеров и другого оборудования, доступного для приобретения больными. Сейчас вполне доступны компактные индивидуальные тренажеры, а также устройства в виде миниатюрных измерителей кровяного давления и частоты пульса, которые можно использовать для контроля за тренировочным процессом в домашних условиях [Аронов Д.М., 1998].

Упрощение реабилитационных программ заключается еще и в том, что во многих странах пришли к заключению, что комплексная программа реабилитации должна состоять из трех компонентов: 1) программы физических тренировок; 2) необходимой двигательной активности в

быту; 3) оценки психосоциального и профессионального статуса больного и оказания ему консультативной помощи при наличии определенных проблем [АНА Medical/Scientific Statement, 1994; WHO, 1993].

Физические тренировки являются обязательным и весьма эффективным компонентом реабилитации для всех кардиологических больных, включая лиц с тяжелой сердечной недостаточностью, независимо от ее этиологии.

Положительные эффекты физических тренировок на больных с сердечно-сосудистой патологией весьма многоплановы. Установлено, что под их влиянием уменьшается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ исследований с применением длительных тренировок у больных КБС показывает снижение риска кардиальной смертности на 20-25%, хотя при этом не обнаружено достоверного уменьшения числа инфарктов миокарда [АНА Medical/Scientific Statement, 1994; WHO, 1993].

Оказывая комплексное влияние на многие механизмы развития атеросклероза, систематические физические тренировки весьма благоприятно влияют на торможение прогрессирования коронарного атеросклероза и его обратное развитие у больных КБС. В так называемом Гейдельбергском исследовании [Shuler G. и соавт., 1992] после 12-месячных тренировок прогрессирование коронарного атеросклероза наблюдалось у 20% больных, участвовавших в тренировочной программе, и у 42% больных - в контрольной группе; регресс коронарного атеросклероза наблюдался, соответственно, у 30% и 4% больных. Уменьшение выраженности коронарного атеросклероза произошло на фоне снижения общего холестерина крови на 10%, ХС ЛПНП - на 8%, триглицеридов крови - на 24%, достоверного повышения уровня ХС ЛПВП и сопровождалось значительным увеличением показателей физической работоспособности, достоверным снижением ЧСС, систолического АД, увеличением максимального потребления кислорода, снижением дефекта перфузии миокарда при нагрузке. Примерно такие же результаты получены в другом исследовании, где также изучалось влияние тренировок в течение 6 лет на коронарный атеросклероз у больных КБС [Niebauer J. и соавт., 1995]. Кроме того, указанными авторами установлено, что участие больных в подобной программе дисциплинирует их: они более сильно, чем другие, привержены медицинским рекомендациям по выполнению мер по модификации факторов риска.

Как показывают наши данные, физические тренировки у больных КБС влияют положительно на гормональную регуляцию липидов крови, снижая уровень эстрогенов и кортизола и увеличивая концентрацию в крови тестостерона; у больных улучшается психологический профиль, показатели качества жизни [Аронов Д.М. с соавт., 1983]. У больных КБС в сочетании с сахарным диабетом вдобавок к указанным эффектам отмечается достоверное снижение уровня инсулина и гликозилированного гемоглобина, а также значительное уменьшение постпрандиальной (после стандартной жировой нагрузки) атерогенной

гиперлипемии и возрастание уровня ХС ЛПВП и апо А1 белка крови [Аронов Д.М. и соавт., 2000]. Тренировочные программы оказывают положительное влияние также у больных особых групп - у женщин (10, 16 АНА), у пожилых, у лиц с сердечной недостаточностью, в том числе с низкой фракцией выброса (<40%), после трансплантации сердца и, как уже упоминалось, с сопутствующим сахарным диабетом.

Несмотря на общепризнанное значение тренировочных программ в реабилитации кардиологических больных, их значение в практике здравоохранения России ничтожно. Реально краткосрочные (в пределах трех, реже - 12-24 месяцев) используются только в рамках локальных научных исследований в исследовательских медицинских центрах. Относительно широко тренировки используются в кардиологических санаториях страны, в мощных ведомственных медицинских центрах и санаториях, но их значимость для страны в целом ничтожна.

Между тем, главная задача, стоящая перед нами - сокращение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения - не может быть решена без эффективного внедрения по стране мер по физической реабилитации и вторичной профилактике, где одним из главных компонентов воздействия выступают физические тренировки.

Требования, предъявляемые ныне к тренировочным программам, позволяют легче, чем прежде, подойти к их организации. Они должны основываться на следующих положениях:

- должны применяться низкие и умеренные тренировочные нагрузки;
- методики должны быть удобными для использования широким кругом больных;
- даже если они проводятся в группе, должны учитываться индивидуальные особенности отдельного больного;
- проводиться два раза в неделю, но
- подкрепляться домашней программой тренировочной ходьбы;
- длиться не менее 8 недель;
- на тренировочных занятиях на 1 инструктора ЛФК должно «приходиться» не более 10 больных
- программа должна быть составлена методистом ЛФК или специалистом по нагрузкам;
- тренировочные занятия должны проводиться специалистом по ЛФК или по нагрузкам или специально подготовленной медсестрой или трудотерапевтом [Goble A., Workaster M., 1999].

Эти рекомендации взяты из руководства А. Goble, который более, чем другие, знаком с проблемами физической реабилитации, поскольку в течение 8 лет возглавлял Всемирный Совет по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике при Международном обществе и Федерации кардиологов. В недавно прошедшем VII Всемирном Конгрессе по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике, как и на предыдущих

конгрессах, очень активно дебатировался главный вопрос физических тренировок - каким должен быть уровень тренировочных нагрузок для больных КБС. На протяжении 3 десятилетий противостоят два подхода. Американские и скандинавские (последние уже не так настойчиво) авторы придерживаются мнения о пригодности только высоких уровней нагрузок для физической реабилитации. При этом они ссылаются, в основном, на эпидемиологические данные, показывающие на связь между высокой физической работоспособностью и высоким уровнем бытовых или спортивных нагрузок и на то, что только интенсивные тренировки увеличивают сердечный выброс (на примере здоровых людей). В откровенном противостоянии «высокая VS умеренная нагрузка в кардиологической реабилитации» идеологом интенсивных тренировок на упомянутом конгрессе выступал Fletcher G. F. [США, 2000]. Его рекомендации и их обоснование - интенсивные (более 6 метаболических единиц), 6 раз в неделю, по 30-45 минут тренировки (образцы нагрузок - теннис, бег или ходьба со скоростью более 4 миль/час). Идеологом умеренных физических программ выступал упомянутый выше А. Goble [2000]. Его рекомендации, обобщенные и представленные в руководстве по реабилитации, выглядят следующим образом:

- рекомендуются низкие и умеренные тренировочные нагрузки во всех кардиологических реабилитационных программах - эффект низких и умеренных тренировочных нагрузок таков же, как и эффект умеренных и высоких уровней нагрузок.

- рекомендуются контролируемые тренировки 2 раза в неделю в период конвалесценции, поскольку их эффект равнозначен 3-разовым тренировкам в неделю; контролируемые тренировки должны дополняться домашней активностью или домашней программой нагрузок.

- продолжительность программ конвалесценции должна быть не менее 8 недель;

- для пациентов, по тем или иным причинам неспособных посещать контролируемые тренировки, необходима программа домашних тренировок [Goble A., Worcester M., 1999].

Добавим, что с 80-х годов мы рекомендуем умеренные тренировочные нагрузки для больных ИБС после того, как при сравнении одногодичных тренировок с нагрузками 50%, 75% и 90% от максимальной индивидуальной толерантности, нами были получены лучшие результаты при 50% нагрузках, чем при двух других [Аронов Д.М. и соавт., 1983]. Кроме того, нами установлено, что нагрузки, составляющие 80% и более от максимальной, оказывают проатерогенный эффект на липиды и апополипротеины крови, а нагрузки, равные или ниже 60%, - антиатерогенный [Аронов Д.М. и соавт., 1993].

Таким образом, есть серьезные основания придерживаться более умеренных по интенсивности программ физической реабилитации, значительно упрощающих их внедрение в практику. Такие программы безопасны, не требуют сложных методов контроля, не требуют дорогостоящей аппаратуры для тренировок, могут выполнять

ся под руководством обученной медсестры. Следовательно, они экономически более приемлемы для общества с финансовыми проблемами.

Следующий актуальный вопрос современной реабилитационной политики связан с состоянием трудоспособности больного после перенесенной болезни. В восьмидесятые годы прошлого столетия в СССР были достигнуты значительные успехи в вопросах определения состояния трудоспособности кардиологических больных, в рациональном их трудоустройстве и предотвращении инвалидизации больных после инфаркта миокарда. Напомним, что свыше 80% больных, перенесших инфаркт миокарда, возвращались на первом году болезни к трудовой деятельности в полном объеме, либо с незначительными ограничениями, либо с неполным рабочим днем. Это не было следствием декретных изменений критериев определения нетрудоспособности после острого инфаркта миокарда. Об этом свидетельствуют результаты крупного кооперативного исследования, в которое были включены 2312 больных острым инфарктом миокарда. При наблюдении за группами больных в течение 2 лет частота и продолжительность временной нетрудоспособности и число нетрудоспособных, частота различных клинических осложнений в течение болезни оказались достоверно выше у больных контрольной группы, по сравнению с группой реабилитации, что подтверждает объективность принятых критериев инвалидности - в противном случае неблагоприятное течение болезни и серьезные ее осложнения оказались бы чаще в основной группе. Относительно ранний и более частый возврат к трудоспособности больных инфарктом миокарда (81,5%), сохранение трудоспособности на II году у подавляющего числа больных (81,1 %) предопределили высокую социально-экономическую эффективность реабилитации больных инфарктом миокарда [Николаева Л.Ф. и соавт., 1982]. В настоящее время наблюдаются отрицательные явления в состоянии трудоспособности населения. Так, по данным Совета по делам инвалидов при Президенте Российской Федерации [1999] показатель первичной инвалидности от ССЗ возрос с 13,9% в 1980 г до 38,1% в 1994, 40,3% - в 1996 г. и 49,8% - в 1998. Таким образом, этот показатель за 20 лет возрос в 3,5 раза. Показатель инвалидности от ССЗ на 100.000 человек постоянно возрастал в последние 2 десятилетия - со 109 в 1980, до 129 - 1990 г.г. (начало экономических преобразований в стране), со 174 - в 1991 и до 411,2 - в 1996 г.г. В те же годы смертность от ССЗ на 100.000 человек составляла: 692 - в 1980, 620 - в 1991 и 758,3 - в 1996 г. [Госкомстат РФ, 1980 - 2000]. Сопоставление показателей инвалидности и смертности от ССЗ выявляет несоответствие роста темпов инвалидизации с приростом смертности в одни и те же сроки. Причина такого несоответствия заключается в том, что в годы социально-экономического кризиса, сопровождавшегося не только резким падением жизненного уровня, но и спадом производства, крайне низкой зарплатой, безработицей, сотни тысяч больных и пожилых людей были вы-

нуждены обратиться во ВТЭК для получения инвалидности, поскольку последняя сулила им какие-то социальные льготы.

В то же время, больные, работающие в коммерческой сфере, имеют высокую мотивацию к возвращению к труду. Они предпочитают более быстрое возвращение на рабочее место, порой склонны к преуменьшению тяжести своего заболевания. Большинство этих лиц охотно соглашаются на коронарную ангиографию и хирургические методы вмешательства (ангиопластику сосудов и операцию аорто-коронарного шунтирования — АКШ). Эти особенности больных из разных сфер общественного производства следует учитывать при выборе стратегии лечения и реабилитации в постгоспитальном периоде.

Таким образом, показатель трудоспособности в доперестроечный период - один из главных критериев эффективности реабилитации и вообще медицинской помощи - в период экономического кризиса потерял свою объективность и не может быть достоверным критерием эффективности работы органов здравоохранения.

Следует указать на то, что после периода застоя в развитии реабилитационного направления как научного, так и научно-практического вида деятельности, в последние годы наметился существенный перелом. По инициативе ГНИЦ ПМ МЗ РФ, начиная с 1995 г., организовываются регулярные Всероссийские конференции по вопросам кардиологической реабилитации и вторичной профилактики и Всероссийские рабочие Совещания по этим же вопросам. На них были приняты обращения к Минздраву России с просьбой предоставить официальный статус специалистам, занимающимся работой по реабилитации кардиологических больных, т.е. узаконить специальность реабилитолога-кардиолога, расширить возможности для направления больных по социальному страхованию в реабилитационные санатории, способствовать организации новых форм и методов работы в современных условиях. Кроме того, было принято обращение к Президенту, Правительству, Парламенту и Совету Безопасности России о предоставлении больным, перенесшим острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, операцию аортокоронарного шунтирования или баллонную ангиопластику сосудов сердца, льготного обеспечения лекарственными средствами хотя бы на протяжении 1-го (прогностически наиболее опасного для жизни) года. Как известно, эта рекомендация была реализована на практике.

Следующей особенностью настоящего этапа является то, что стала реальностью вторичная профилактика атеросклероза. Имеются в виду результаты последних многочисленных кооперативных исследований, показавших, что атеросклероз — основную причину сердечно-сосудистых катастроф — можно не только эффективно лечить, но даже предупреждать по программе как вторичной, так и первичной профилактики [Скандинавское исследование 4S, 1994; Shephard J. и соавт., 1995]. Это дает возможность воспользоваться результатами, достигнутыми в международных исследованиях, и развернуть ра-

боту по вторичной профилактике заболеваний атеросклеротического генеза среди наших больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следует напомнить, что в профилактике и лечении атеросклероза, помимо лекарственных средств, важная роль принадлежит антиатеросклеротической диете. Очевидно, что из-за экономических трудностей вряд ли можно надеяться на активность в этом направлении со стороны федеральных органов. Поэтому на федеральном уровне основные усилия должны быть сосредоточены на разработке законодательной поддержки вторичной профилактики, обучении здоровому образу жизни, активизации средств массовой информации и, хотя бы частичной, поддержке региональных программ реабилитации и вторичной профилактики [Оганов Р.Г.; Масленникова Г.Я., 2000].

Ввиду ограниченности финансовых ресурсов, расходы на эти цели должны быть строго обоснованными. Для выбора оптимальных вариантов вторичной профилактики ССЗ необходимо провести математическое моделирование различных моно- и комбинированных программ с учетом национальных особенностей нашей выборки на основе принципа: «большая или равная эффективность при меньшей стоимости программы».

Как указывалось, следующий важный компонент реабилитации и вторичной профилактики - психосоциальное консультирование и обучение, корреляция факторов

риска. Этот аспект деятельности в нашей стране в практическом здравоохранении не выполняется, хотя определенный опыт в этой области имеется; это - выполнение исследовательских программ [Оганов Р.Г., 1998], организация школ для больных и их родственников [Николаева Л.Ф. и соавт., 1988], организация коронарных клубов [Горбачев А.А., Поздняков Ю.М., 1999].

Этот весьма важный во вторичной профилактике раздел деятельности предстоит разрабатывать и внедрять в нашу практику с чистого листа.

Таким образом, для полноценного медицинского обслуживания больных после острых коронарных инцидентов и операций на сердце и сосудах, в первую очередь, следует сосредоточить основное внимание на разработке и внедрении в практику относительно простых, доступных, не требующих сложных методов контроля за состоянием больных, методов реабилитации и вторичной профилактики, с использованием как накопленного нами собственного опыта, так и последних рекомендаций международных организаций. Среди предстоящих задач приоритетными должны стать задачи практического обеспечения второй и третьей фаз реабилитации, соответствующие фазам конвалесценции и вторичной профилактики.

Поступила 30.03.2001

* * *

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА, ОТЯГОЩЕННОМ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Тарасов Н.И., Каретникова В.Н., Малахович Е.В., Жалеев Б.З., Гуляева Е.Н., Барбараш О.Л.
Кемеровский кардиологический центр СО РАМН

Резюме

Изучали особенности реабилитации и отдаленный (1 год) прогноз у 92 больных инфарктом миокарда, осложненным нарушениями ритма и проводимости в первые 48 часов от развития заболевания.

С целью оценки состояния коронарного кровообращения, коронарного резерва, сократительной функции левого желудочка выполняли ВЭМ, СМ ЭКГ и ЭхоКГ через 2 недели и 12 месяцев от развития ИМ.

Показано, что транзиторные нарушения ритма и проводимости не оказывают существенного влияния на течение заболевания, а продолжительность стационарного периода реабилитации в течение 14-18 дней может быть достаточной для данной категории больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, реабилитация, прогноз

В большинстве работ, посвященных прогнозированию течения инфаркта миокарда (ИМ), важную роль отводят клиническим особенностям заболевания, а возникшие осложнения острого периода оценивают как прогностически неблагоприятный признак [1,2,4,5]. По мнению других авторов, наличие в остром периоде осложнений не исключает благоприятного течения постинфарктного периода [6]. Имеются данные о различном влиянии нарушений ритма сердца на прогноз в зависимости от сроков их возникновения у больных ИМ. Однако сведений об особенностях реабилитации больных ИМ, осложненным, в частности, нарушениями ритма и проводимости, в современной литературе недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось прогнозирование исходов и изучение особенностей реабилитации больных ИМ, осложненным в ранней его фазе (до 2 суток от начала заболевания) нарушениями ритма и проводимости сердца.

Материал и методы

Проанализированы данные о 92 больных (средний возраст - $50,3 \pm 1,2$ года) с первичным крупноочаговым ИМ, у которых в первые 48 часов от начала заболевания зарегистрированы пароксизмальные нарушения ритма и проводимости (основная группа А). В 26 (28,3%) случаях развилась фибрилляция желудочков (ФЖ); в 22 (23,9%) – пароксизмальная желудочковая тахикардия (ПЖТ); в 18 (19,5%) – пароксизм мерцательной аритмии (МА); в 3 (3,3%) – пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (ПСТ). Нарушения АВ проводимости имели место у 23 (25%) больных: АВ блокады II ст. – у 16 (из них у 9-со II типом блокады), АВ блокады III ст. – у 7 пациентов.

Преимущественным методом купирования ФЖ и ПЖТ явилась электроимпульсная терапия (ЭИТ) и лишь у 6 из 22 (27,3%) больных для лечения ПЖТ применяли антиаритмические препараты (лидокаин, мекситил, кор-

дарон). Приступы МА у 12 (66,6%) пациентов купировали медикаментозно, у 6 (33,3%) – ЭИТ. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия в двух случаях купирована внутривенным введением финоптина, у одного – ЭИТ. При нарушениях АВ проводимости в 9 (39,1%) случаях потребовалось применение временной трансвенозной эндокардиальной стимуляции, в остальных 14 (60,1%) - АВ блокады удалось устранить медикаментозным лечением.

В группу Б (контрольная) – включено 94 пациента с крупноочаговым первичным ИМ, но не имевших осложнений в первые 2-е суток заболевания, либо эти осложнения не выходили за пределы 1-й группы по классификации Л.Ф. Николаевой и Д.М. Аронова [4]. Сравнимые группы существенно не различались между собой по возрасту, полу, социальному положению больных. Отсутствовали достоверные различия между А и Б группами по предшествующим основным факторам риска и локализации ИМ. Из исследования были исключены лица, у которых в первые 48 часов ИМ развились, помимо указанных выше, другие осложнения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия t Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ госпитального этапа реабилитации показал, что из 92 больных группы А после 2 суток заболевания летальный исход наступил у 4 (4,3%) больных (табл. 1). У одного больного с купированным пароксизмом мерцания предсердий на фоне крупноочагового переднего ИМ на 10-е сутки развился острый альвеолярный отек легких, в результате чего наступила смерть. Второй больной умер вследствие кардиогенного шока, развившегося на фоне рецидивирующего крупноочагового переднего ИМ на 17-й день болезни. У этого больного в первые 2-е суток ИМ также осложнился пароксизмом мерцания предсердий. Третий больной с пер-

Таблица 1

Частота осложнений и летальных исходов в госпитальный период в группах А и Б

Показатели	Группа А n=92		Группа Б n=94	
	абс.	%	абс.	%
Ранняя постинфарктная стенокардия	10	10,9	12	12,7
Рецидив ИМ	2	2,2	2	2,1
СН II ст. и выше	2	2,2	1	1,1
Нарушения ритма	3	3,3	4	4,3
Смерть	4	4,3	2	2,1

Примечание: различия показателей статистически недостоверны.

воначально купированной ПЖТ умер на 5-е сутки в результате разрыва миокарда. Смерть четвертого больного с купированной АВ блокадой II ст. наступила на 9-е сутки в связи с нарастающими явлениями сердечной недостаточности.

В группе Б умерло 2 больных: один – вследствие разрыва миокарда на 4-е сутки заболевания, другой – вследствие фибрилляции желудочков на 3-и сутки ИМ.

Раннюю постинфарктную стенокардию (РПИС) наблюдали у 10 больных из группы А и у 12 больных из группы Б. Рецидивирующее течение нефатального ИМ отмечено у 2 больных группы А и у 2 больных группы Б. Сердечную недостаточность (СН) выше I ст. по классификации Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко, наблюдали у 2 больных группы А, у одного из которых при поступлении в стационар регистрировали МА, а у второго – ПСТ, у обоих больных была передняя локализация ИМ. В группе Б сердечную недостаточность выше I ст. после 2 суток заболевания регистрировали у одного больного с ИМ нижней локализации. Нарушения ритма сердца, выявленные с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, проводимого через 12-16 дней от начала заболевания (желудочковые аритмии выше II градации по Лауну), были у 3 больных группы А и 4 больных группы Б. У этих больных проводилась дополнительная медикаментозная коррекция аритмий.

Подавляющее большинство – 62 (67,4%) больных группы А выписаны из стационара в сроки, не превышающие 18 дней ($15,1 \pm 0,3$ дня). В группе Б продолжи-

Таблица 2

Значения показателей сократительной функции ЛЖ и физической толерантности в группах А и Б перед выпиской из стационара

Показатели	Группа А n= 84	Группа Б n= 85
ФВ ЛЖ, %	$52,5 \pm 1,9$	$50,5 \pm 1,5$
КДО ЛЖ, мл	$158,1 \pm 5,2$	$161,2 \pm 3,9$
КСО ЛЖ, мл	$72,5 \pm 4,3$	$79,1 \pm 4,8$
ТФН, Вт	$62,5 \pm 3,8$	$60,7 \pm 3,3$
ДП, усл.ед.	$174,4 \pm 5,6$	$171,3 \pm 6,0$

Примечание: статистически достоверных различий между показателями двух групп не получено ($p > 0,05$).

тельность стационарного лечения менее 18 дней ($15,0 \pm 0,4$ дня) была достаточной у 59 (62,8%) больных.

Данные о состоянии коронарного резерва и сократительной функции ЛЖ у больных обеих групп, полученные неинвазивными методами – ВЭМ и ЭхоКГ,

Таблица 3

Данные об осложнениях и летальности в группах А и Б в течение 12 месяцев проспективного наблюдения больных, перенесших ИМ

Показатель	Группа А, n=74		Группа Б, n=80	
	абс.	%	абс.	%
Стенокардия выше 2-го ФК	10	13,5	13	16,3
Повторные ИМ	2	2,7	3	3,8
Сердечная недостаточность выше I ст.	6	8,1	4	5
Другие обострения ИБС, потребовавшие повторных госпитализаций	3	6,8	5	8,8
Смерть	3	4,1	4	5

Примечание: статистически достоверных различий между показателями двух групп не получено ($p > 0,05$).

выполненными через 2 недели от развития ИМ, в группах А и Б достоверно не различались (табл. 2).

Показатели, характеризующие состояние коронарного кровообращения, в частности, безболевого ишемия миокарда, «двойное произведение» (ДП), уровень физической толерантности, также достоверно не различались.

Результаты проспективного анализа исходов ИМ по истечении 1 года представлены в табл. 3. Наблюдали 74 больных из группы А и 80 больных из группы Б. Из них в группе А за период 12 мес. наблюдения умерли 3 (4,1%), в группе Б – 4 (5%) вследствие повторных коронарных событий. Повторные нефатальные ИМ развились в 2 (2,7%) случаях в группе А и в 3 (3,8%) – в группе Б. Стенокардия выше 2 ФК отмечена у 10 (13,5%) больных группы А и у 13 (16,3%) больных группы Б. Сердечная недостаточность выше I ст. в группе А отмечена у 6 (8,1%) и в группе Б у 4 (5%) больных. Другие обострения заболевания (нарушения ритма, нестабильная стенокардия, признаки ухудшения коронарного кровоснабжения по данным ЭКГ), потребовавшие на протяжении периода наблюдения повторных (2 и более) госпитализаций, возникли у 3 (6,8%) больных группы А и у 7 (8,8%) группы Б. Пациенты с указанными осложнениями и обострениями болезни – в группе А – 24 (32,4%), в группе Б – 27 (33,8%) – составили подгруппы с неблагоприятным течением постинфарктного периода.

Из табл. 3 видно, что частота постгоспитальной летальности и частота осложнений постинфарктного периода ИМ в группах А и Б оказались фактически одинаковыми. Не выявлено также и статистических различий между анализируемыми группами по результатам функциональных исследований, проведенных через 1

Таблица 4

Динамика показателей сократительной функции ЛЖ и физической толерантности по данным ЭхоКГ и ВЭМ в подгруппе А - с благоприятным течением и в подгруппе Б - с неблагоприятным течением постгоспитального периода у больных с осложненным (А) и неосложненным (Б) ИМ в остром периоде

Показатели	Группа А			Группа Б		
	1	2	p	1	2	p
Подгруппа А	n=68(100%)	n=60(100%)		n=65 (100%)	n=58 (100%)	
ФВ ЛЖ, %	56,2±1,7	60,6 ±1,1	<0,05	54,0±1,6	60,0±1,2	<0,05
КДО ЛЖ, мл	153,1±5,3	136,0±4,9	< 0,05	158,1±8,2	135,6±6,3	< 0,05
КСО ЛЖ, мл	70,1±6,8	52,5±3,5	< 0,05	76,2±8,7	54,1±3,9	< 0,05
ТФН, Вт	70,8±3,6	122,3±6,4	< 0,01	68,9±3,3	120,6±5,2	< 0,01
Подгруппа Б	n=16 (100%)	n=12(100%)	p	n=20 (100%)	n=15 (100%)	p
ФВ ЛЖ, %	48,8±2,2	46,2±2,4	> 0,05	46,9±2,3	44,2 ±2,9	> 0,05
КДО ЛЖ, мл	162,7±9,2	164,2±8,1	> 0,05	163,8±8,2	164,4±5,3	> 0,05
КСО ЛЖ, мл	74,8±7,3	76,2±9,9	> 0,05	82,1±6,4	87,1±10,2	> 0,05
ТФН, Вт	54,7±4,3	60,4±3,5	> 0,05	52,5±6,3	56,6±3,3	> 0,05
ДП, усл. ед.	170,6±9,1	190,4±9,1	> 0,05	162,4±5,4	170,2±5,5	> 0,05

Примечание: 1- госпитальный период; 2- постгоспитальный период; подгруппа А - благоприятное течение ИМ; подгруппа Б - неблагоприятное течение ИМ.

год (табл.4).

В подгруппах с благоприятным течением постинфарктного периода наблюдалась положительная динамика в виде возрастания показателей ТФН, ДП, ФВ ЛЖ, в то время как в подгруппах с неблагоприятным течением, как в группе А, так и в группе Б, подобной динамики не было отмечено.

Из анализа результатов наблюдения за больными с транзиторными аритмическими осложнениями острого периода ИМ, развившимися не позже 48 часов, следует, что их количественная и качественная характеристика, а также отдаленный прогноз у этих пациентов не отличаются от таковых при неосложненном течении ИМ [8]. Тем не менее, мы наблюдали неблагоприятное течение у большинства пациентов с пароксизмами мерцания предсердий в остром периоде ИМ. Так, 2 (11,1%) из 18 больных с указанными осложнениями умерли в стационаре вследствие сердечной недостаточности, неблагоприятное течение постинфарктного периода регистрировали у 10 (66,6%) из 15 пациентов, находившихся под наблюдением в постгоспитальном периоде. Следовательно, мерцание предсердий, развившееся в первые 48 ч острого ИМ, следует относить к разряду прогностически неблагоприятных признаков, свидетельствующих о худшем прогнозе. Патологической основой этого вида аритмии обычно является нарушение со-

кратительной функции ЛЖ, которое сопровождается повышенными значениями конечного - диастолического давления ЛЖ, повышением давления в левом предсердии и в малом круге кровообращения [2,7]. Прогрессирующее возрастание объемных показателей ЛЖ при изначально низкой фракции выброса ЛЖ у больных ИМ рассматривается как фактор риска неблагоприятного исхода.

Тактика реабилитации больных с транзиторными аритмиями, не рецидивировавшими после 2 суток от развития ИМ, не отличалась от таковой при неосложненном ИМ, а большая часть этих пациентов была выписана из стационара в ранние сроки (до 18 дней). Как показали результаты постгоспитального наблюдения, эти сроки достаточны для подбора адекватной антиаритмической терапии и (или) для купирования соответствующих аритмий и не влияют на дальнейшее течение болезни.

ВЫВОДЫ

1. Транзиторные нарушения ритма и проводимости (ПЖТ, ФЖ, АВ блокада, в т.ч. полная), возникающие в первые 48 часов от начала ИМ не оказывают существенного влияния на сроки стационарного лечения и прогноз заболевания.

2. Продолжительность стационарного этапа реабилитации в течение 14-18 дней может быть достаточной для данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов Ю.Е., Васюк Ю.А., Захарова Т.Ю. и др. Прогноз раннего постинфарктного периода при осложненном течении инфаркта миокарда // Кардиология.-1993.-т.33, N2.-С.27-30.
2. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз. Патогенез. Клиника. Функциональная диагностика. Лечение. / -Томск.: STT. - 1998.-655с.
3. Мурашко С.С., Новикова Н.А., Печерская М.Б. и др. Прогнозирование отдаленных исходов трансмурального инфаркта миокарда и распределение больных по группам риска // Кардиология.-1994.-т.34, N 10.-С.34.
4. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. - М.: Медицина,1988.- 288 с.
5. Николаева Л.Ф., Федоров В.В., Привалов В.Ю. и др. Тру-

довой прогноз больных инфарктом миокарда//Кардиология.- 1997.-т.37, N 3.-С.73.

6. Сметнев А.С., Гросу А.А., Шевченко Н.М. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца ./- М.: Штиинца, 1990.-328с.

7. Cambell R.W.F.Международное руководство по инфаркту миокарда. /- М.:Москва, 1997.-88с.

8. Hertzeanu H., Shemesh J., Aron L. et al. Ventricular arrhythmias in rehabilitated and nonrehabilitated post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction// Am. J. Cardiol. - 1993.- Vol. 71.-p. 24-27.

Abstract

We have studied the special features of rehabilitation and long-term (1 year) prognosis in 92 patients with myocardial infarction complicated by disturbances of heart rhythm and conduction within the first 48 hours.

Veloergometric test, Holter monitoring and echo were preformed in 2 weeks and 12 months after the onset of the MI, in order to determine the status of the coronary flow, coronary reserve and LV contractile reserve.

We have shown that transient disturbances of heart rhythm and conduction have no significant impact at the clinical course, and the duration of hospital-stage rehabilitation of 14-18 days may suffice in this category.

Keywords: myocardial infarction, arrhythmias, rehabilitation, prognosis.

Поступила 15.08.2000

* * *

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ И ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Мальшева Н.В., Бугова Е.А.

Кафедра госпитальной терапии № 2 Российского государственного медицинского университета, Москва

Резюме

В работе изучены взаимосвязь параметров ЭКГ высокого разрешения и частоты регистрации поздних потенциалов предсердий в зависимости от гемодинамического состояния предсердий и желудочков у 73 больных с пароксизмальной мерцательной аритмией (43 мужчины и 30 женщин, средний возраст - 60,3±12,2 года). Проводилось общеклиническое и комплексное эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование и велоэргометрия. Полученные результаты демонстрируют тесную связь между электрофизиологическим состоянием предсердий и степенью выраженности гемодинамических расстройств.

Ключевые слова: пароксизмальная мерцательная аритмия, гемодинамика, электрокардиография высокого разрешения, эхокардиография

Пароксизмальная мерцательная аритмия (ПМА) является одним из самых частых нарушений ритма, повышая риск развития системной эмболии и инсульта. В течение последних двух десятилетий широко изучается метод ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ-ВР), который нашел применение в оценке электрофизиологического состояния сердца при ПМА. Многочисленные исследования продемонстрировали высокую прогностическую значимость поздних потенциалов предсердий (ППП) в прогнозировании развития и рецидивов ПМА [1, 5]. Регистрация ППП отражает наличие зон фрагментированного замедленного проведения по предсердиям, способствующих возникновению ПМА по механизму re-entry [2, 4]. Однако отсутствуют достоверные сведения о взаимосвязи гемодинамической функции предсердий и их электрофизиологического состояния по данным ЭКГ-ВР. Сообщения о влиянии размеров предсердий на показатели ЭКГ-ВР противоречивы, при этом преимущественно оценивалось значение переднезаднего размера левого предсердия по данным ЭхоКГ [6, 7, 9]. Малоизученной является зависимость частоты регистрации ППП от степени выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики и клинических признаков сердечной недостаточности.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи параметров ЭКГ-ВР и частоты регистрации ППП в зависимости от гемодинамического состояния предсер-

дий и желудочков у больных с ПМА. В задачи также входила оценка частоты регистрации ППП в зависимости от частоты возникновения и длительности существования, нозологической принадлежности ПМА и патогенетического варианта пароксизма, а также от наличия и выраженности сердечной недостаточности и признаков ишемии, выявляемых при холтеровском мониторинге.

Материал и методы

В основную группу обследованных вошли 73 человека с документированными на стандартной ЭКГ пароксизмами мерцательной аритмии (43 мужчины и 30 женщин) в возрасте от 26 до 84 лет (средний возраст - 60,3 ± 12,2 года). Наиболее частыми причинами ПМА являлись ИБС (в исследование не включались больные с нестабильными формами стенокардии и инфарктом миокарда), артериальная гипертония или их сочетание, реже был поставлен диагноз идиопатической формы ПМА или пролапса митрального клапана, дополнительно также были выделены группы больных с сопутствующим ожирением II-IV ст. или наличием ХНЗЛ. В контрольную группу включен 31 человек без сердечно-легочной патологии в возрасте от 38 до 59 лет (средний возраст 51,2 ± 3,1 года). Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Больным проводилось общеклиническое исследование, регистрация стандартной ЭКГ, ЭКГ-ВР и эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование и велоэргометрия. При ЭКГ-ВР выполнялся времен-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с ПМА

Группы больных	Число больных	Мужчины	Женщины	Средний возраст, лет	Возраст, лет	
					Мин	Макс
Больные с ПМА	73	43	30	60,3±12,2	26	84
I ИБС	7	5	2	60,7±8,1	47	68
II АГ	23	15	8	58,8±10,5	38	84
III ИБС+АГ	33	14	19	66,1±10,2	42	83
IV ИМА	6	6	—	49,8±5,5	41	57
V ПМК	4	3	1	35,8±7,8	26	45
A Ожирение	20	6	14	63,9±9,8	42	76
Б ХНЗЛ	22	6	16	65,1±10,8	42	84
Контроль	31	14	17	51,2±3,1	38	59

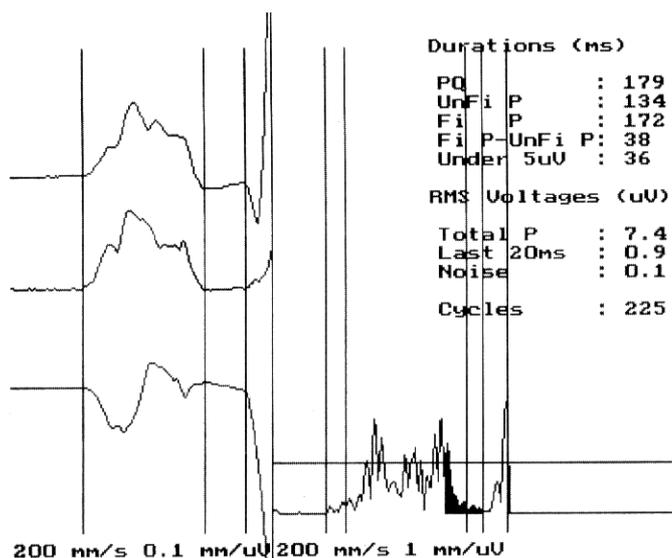


Рис.1. Регистрация временного анализа волны Р (ЭКГ-ВР) пациента с ПМА. Признаки ППП (длительность фильтрованной волны Р превышает 125 мс, среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс ниже мкВ).

ной анализ волны Р. Регистрация, обработка и оценка ЭКГ- сигнала производилась с помощью программы «КАРД», разработанной российским предприятием «Медицинские компьютерные системы» (г.Зеленоград). ЭКГ-ВР регистрировалась в ортогональных X, Y, Z отведениях по Франку. Проводилось усреднение 200-300 кардиоциклов по Р- волне с применением двунаправленных фильтров 40-250 Гц. Данные считались интерпретируемыми при уровне остаточного шума менее 0,7мкВ. Для временного анализа волны Р (рис.1) данные трех ортогональных отведений суммировались в векторную величину (модуль) по формуле $v(x + y + z)$. Анализились следующие временные параметры ЭКГ-ВР: продолжительность интервала Р-Q, длительность нефильтеррованной волны Р (Un FiP), длительность фильтрованной волны Р (FiP), разница между продолжительностью фильтрованной и нефильтеррованной волны Р (FiP - Un FiP), продолжительность сигналов в конце волны Р ниже 5 мкВ (D5) и амплитудные показатели ЭКГ-ВР (в микровольтах): среднеквадратичную амплитуду всей волны Р (RMS P), среднеквадратичную амплитуду последних 20 мс фильтрованной волны Р (RMS 20). Критериями наличия ППП считались длительность фильтрованной волны Р более 125 мс и среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс волны Р менее 3 мкВ (см. рис 1).

литуду последних 20 мс фильтрованной волны Р (RMS 20). Критериями наличия ППП считались длительность фильтрованной волны Р более 125 мс и среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс волны Р менее 3 мкВ (см. рис 1).

Комплексное эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате Ultra Marck — 9 (фирма АТЛ, США) и включало исследование в М- и В-режимах, ультразвуковую доплерографию и цветное доплеровское картирование. Дополнительно к стандартным измерениям определялись вертикальные размеры левого и правого предсердий из апикального доступа, а также вычислялись объемы предсердий по методу Simpson при визуализации предсердий в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (2 и 4-камерные позиции из апикального доступа). Сократительная функция предсердий оценивалась по величине фракции изгнания, вычисляемой по параметрам конечно-систолического (на уровне волны Т) и конечно-диастолического (на уровне зубца Q) объемов предсердий. Мы расценивали показатели сократимости предсердий как нормальные при ФВ более 30%. При ФВ 30-15% сократительная функция предсердий считалась умеренно сниженной, при ФВ менее 15% - значительно сниженной. Оценивалось также наличие гипертрофии миокарда желудочков, признаки их диастолической дисфункции.

Величина вклада предсердий в кровенаполнение

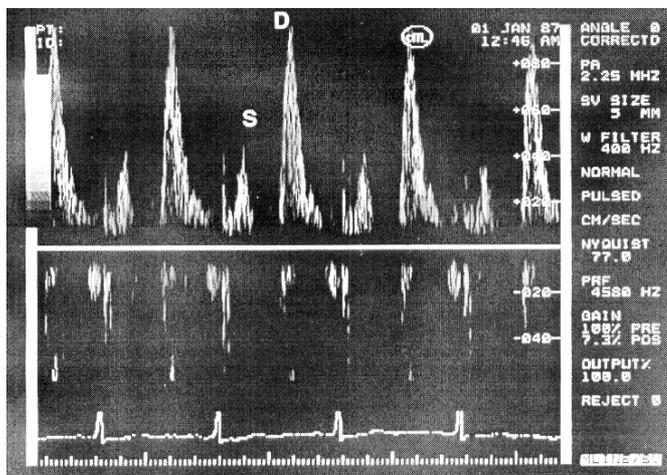


Рис.2. УЗДГ кровотока в легочных венах. Пиковая скорость диастолического кровотока превышает систолические показатели.

Сравнение параметров ЭКГ-ВР у больных с ПМА и в контрольной группе

Таблица 2

Параметры ЭКГ-ВР	Группа больных с ПМА (n=73)	Контрольная группа (n=31)	p
P-Q, мс	170,7±22,4	152,9±18,5	<0,001
un FiP, мс	120,1±13,4	104,1±7,5	<0,001
FiP, мс	130,9±14,5	111,8±8,4	<0,001
FiP-un FiP, мс	10,9±7,4	7,3±6,4	<0,01
D5, мс	27,7±15,6	24,5±14,9	н.д.
RMS P, мкВ	4,6±1,7	4,8±1,1	н.д.
RMS20, мкВ	2,4±1,4	3,5±1,1	<0,001
ППП	41(56,3%) больной	3(9,7%) больных	

Примечание: н.д. — различия недостоверны.

Таблица 3

Показатели ЭКГ-ВР в зависимости от переднезаднего размера левого предсердия (парастернальный доступ)

Параметры ЭКГ-ВР	Группа 1 ЛП<39 мм (n=39)	Группа 2 ЛП (40 - 44 мм) (n=21)	Группа 3 ЛП > 45 мм (n=13)
P-Q, мс	168,3±18,5	170,1±24,2	179,2±28,9
Un FIP, мс	116,2±13,8(P<0,05)	119,5±11,1	128,5±14,7
FIP, мс	126,2±14,9(P<0,05)	130,5±13,3	136,5±14,5
FIP- un FIP, мс	10,2±7,6	11,1±7,2	10,1±7,5
D5 мсV, мс	25,2±13,1	31,9±19,3	28,6±15,9
RMS P, мкВ	4,7±1,7 (P<0,05)	4,9±1,4(P<0,05)	3,9±1,3
RMS 20, мкВ	2,3±1,6-1	2,1±0,9	1,9±1,4
ППП, (%)	21 (53,8%)больной	12 (57,1%) больных	8 (61,5%) больных

Примечание: p - достоверность различий по сравнению с 3 группой.

желудочков, в норме составляющая не менее 25%, рассчитывалась по формуле: $(VTI(A) / VTI(E+A) \cdot 100\%)$. Для оценки кровотока в легочных венах при УЗДГ метка исследуемого объема помещалась в устье легочных вен. В условиях перегрузки левого предсердия скоростные показатели диастолического потока превышают систолические ($D/S > 1$) (рис.2). К признакам перегрузки правого предсердия относилось увеличение диаметра нижней полой вены (НУВ) более 22 мм при исследовании из субкостального доступа и нарушение ее спадения на вдохе (менее 50%).

Результаты и обсуждение

При сравнении параметров ЭКГ-ВР у больных с ПМА и контрольной группой выявлены достоверные различия в длительности интервала P-Q, нефильтованной и фильтрованной волны P, разнице между фильтрованной и нефильтованной волной P, а также среднеквадратичной амплитуде последних 20 мс волны P. Достоверных различий показателей D5 и RMS P в обеих группах выявлено не было. Признаки ППП были выявлены у 3 (9,7%) человек контрольной группы и у 41 (56,3%) больного в группе больных с ПМА (табл. 2). Таким образом, выявленная в нашем исследовании достоверно более частая регистрация ППП у больных с ПМА, по сравнению с контрольной группой, еще раз подтверждает их диагностическую значимость, обнаруживая наличие зон замедленного фрагментированного проведения.

Анализ параметров ЭКГ-ВР у больных с ПМА позволил выявить некоторые особенности в зависимости от этиологии заболевания. Признаки ППП наиболее редко встречались у больных с идиопатической мерцательной

аритмией (33,3%). Возможно, это обусловлено отсутствием органических заболеваний миокарда и более молодым возрастом данной категории больных. У больных с пролапсом митрального клапана признаки ППП встречались в 50% случаев. У больных ИБС в сочетании с АГ, а также при сопутствующем ХНЗЛ признаки ППП выявлялись значительно чаще в (69,6 и 63,6%). Наиболее часто ППП регистрировались у больных с сопутствующим ожирением (75%). Выявленные отличия в частоте регистрации ППП можно связать с различной степенью выраженности дистрофических и кардиосклеротических процессов в миокарде у пациентов перечисленных групп.

При анализе показателей ЭКГ-ВР в зависимости от выраженности сердечной недостаточности (СН) у больных с I и III функциональными классами (NYHA) были выявлены достоверные различия в длительности интервала P-Q ($162,1 \pm 13,9$ против $184,2 \pm 29,9$ мс, $p < 0,01$), длительности нефильтованной волны P ($116,8 \pm 9,3$ против $124,6 \pm 14,9$ мс, $p < 0,05$), продолжительности фильтрованной волны P ($126,8 \pm 11,9$ против $136,1 \pm 12,3$ мс, $p < 0,01$), общей амплитуде волны P ($5,2 \pm 1,7$ против $3,8 \pm 1,5$ мкВ, $p < 0,01$). Признаки ППП у больных с СН I ф.к. отмечались у 10 (45,5%) из 22 больных; с СН II ф.к. у 18 (54,6%) из 33 больных и у больных с СН III ф.к. у 13 из 18 больных, что составило 72,2%. Таким образом, у больных ПМА с нарастанием выраженности сердечной недостаточности возрастает частота регистрации ППП. Полученные данные могут свидетельствовать об ухудшении электрофизиологических процессов в предсердиях по мере ухудшения состояния миокарда желудочков и возрастания функциональ-

Таблица 4

Показатели ЭКГ-ВР в зависимости от вертикального размера левого предсердия, четырехкамерная позиция, апикальный доступ

Параметры ЭКГ-ВР	Группа 1 ЛП < 49 мм (n=37)	Группа 2 ЛП (50-59 мм) (n=24)	Группа 3 ЛП > 60 мм (n=12)
P-Q, мс	164,8±17,5	176,4±23,6 (p<0,05)	177,8±29,3
Un FIP, мс	116,5±11,4	122,6±13,4	126,2±14,7 (p<0,05)
FIP, мс	127,1±12,3	132,3±15,2	140,1±15,7 (p<0,01)
FIP- un FIP, мс	10,6±6,8	9,8±7,8	14,3±8,2
D5 мсV, мс	28,2±13,1	25,9±9,8	29,8±28,6
RMS P, мкВ	4,8±1,7	4,7±1,4	4,1±1,6
RMS 20, мкВ	2,1±1,2	2,4±1,1	2,2±1,2
ППП, (%)	18 (48,6%) больных	14 (58,4%) больных	9 (75%) больных

Примечание : p – достоверность различий с 1-й группой

Таблица 5

Показатели ЭКГ-ВР в зависимости от значений конечно-диастолического объема левого желудочка

Параметры ЭКГ-ВР	Группа 1 (КДО<180мл) (n=59)	Группа 2 (КДО<180мл) (n=59)
P-Q, мс	168,9±21,8	178,4±23,8
Un FIP, мс	117,9±12,1 (p<0,01)	128,9±15,2
FIP, мс	128,9±12,8 (p<0,05)	139,4±18,1
FIP- un FIP, мс	10,9±7,2	10,9±8,3
D5 мсV, мс	29,1±16,4	22,1±10,3
RMS P, мкВ	4,7±1,6	4,3±1,6
RMS 20, мкВ	2,1±1,1	2,6±2,1
ППП (%)	31 (52,5%) больных	10 (71,4%) больных

ного класса сердечной недостаточности.

Проведенное нами исследование показало, что давность существования пароксизмов мерцательной аритмии, частота их возникновения, а также наличие признаков ишемии при холтеровском мониторировании не влияют на частоту регистрации ППП.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о взаимосвязи параметров ЭКГ-ВР с размерами левого предсердия. Ряд исследователей указывает на возрастание длительности фильтрованной волны Р при увеличении предсердий [6, 7], в других работах подобной закономерности не было выявлено [8, 9]. Полученные в нашем исследовании показатели ЭКГ-ВР в группах больных ПМА с различной степенью увеличения переднезаднего размера левого предсердия приведены в табл.3. При этом, по мере увеличения размера 7 предсердий, значимо возрастали временные показатели и частота регистрации ППП (от 53,8 до 57,1 и 61,5%).

Нами были также проанализированы параметры ЭКГ-ВР в зависимости от значений вертикального размера левого предсердия (табл.4). Было также установлено возрастание частоты регистрации ППП по мере увеличения вертикального размера левого предсердия от 48,6 до 58,4 и 75%, при этом частота выявления ППП значимо превышала таковую при измерении переднезаднего размера левого предсердия (75 против 61,5%). У ряда больных (в 36% случаев) при нормальном или незначительно увеличенном переднезаднем размере левого предсердия отмечалось достоверное увеличение вертикального размера левого предсердия в 4-х камерной позиции, что позволяет рекомендовать данный вариант измерения как более информативный.

У больных с повышенным конечно-систоличес-

ким объемом левого и правого предсердий (более 60 мл) были выявлены достоверные различия в длительности нефилтрованной и фильтрованной волны Р (125,1 ±14,3 и 137,3±14,8 мс) по сравнению с больными, имеющими нормальные значения конечно-систолического объема левого и правого предсердий (117,1±11,9 и 127,5±13,2 мс; p<0,01). Частота регистрации ППП при объеме левого и правого предсердия, превышающем 60 мл составила 72 и 75%, соответственно, против 47,9 и 50,9% у пациентов с нормальными объемами предсердий.

Нами проводилось сопоставление параметров ЭКГ-ВР и показателей сократительной функции левого и правого предсердий. По мере снижения фракции выброса обоих предсердий возрастала частота регистрации ППП, достигая 85,7% (для левого) и 70% (для правого) предсердия в группе пациентов с наиболее низкими (ФВ менее 15%) показателями сократимости (рис. 3). Эти данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи частоты выявления ППП с состоянием сократительной функции предсердий, при этом особенно четко эта связь прослеживалась для левого предсердия, что согласуется с представлениями об его ведущей аритмогенной роли в развитии ПМА. Нами не было установлено существенного влияния величины вклада левого и правого предсердий в кровенаполнение желудочков по данным УЗДГ. Возможно, это связано с малым числом наблюдений (5 чел.) со сниженными значениями (менее 25%) этого показателя.

Нами также изучалась взаимосвязь показателей ЭКГ-ВР и линейных и объемных параметров левого желудочка. При этом у больных с увеличенным конечно-диастолическим объемом левого желудочка наблюдается достоверное увеличение длительности нефилтрованной (128,9±15,2 против 117,9±12,1 мс; p<0,01) и фильтрованной волны Р

Таблица 6

Показатели ЭКГ-ВР в зависимости от характера кровотока в легочных венах

Параметры ЭКГ-ВР	Группа 1 S/D> 1 (n=58)	Группа 2 S/D<1 (n=15)
P-Q, мс	170,5±21,9	171,7±24,6
Un FIP, мс	118,8±12,5	124,7±16,1
FIP, мс	129,3±13,6	137,1±16,2
FIP- un FIP, мс	10,5±7,4	12,8±7,4
D5 мсV, мс	27,6±15,7 (p<0,05)	24,3±15,7
RMS P, мкВ	4,8±1,6 (p<0,05)	4,1±1,4
RMS 20, мкВ	2,2±1,2	2,1±1,2
ППП (%)	30 (51,7%) больных	11 (73,3%) больных

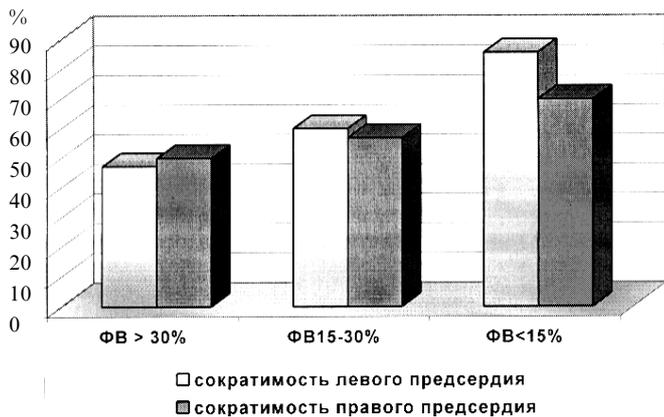


Рис.3. Частота регистрации ППП в зависимости от показателей сократимости левого и правого предсердий.

(139,4±18,1 против 128,9±12,8 мс; $p<0,05$), а также более частая регистрация ППП (71,4%) по сравнению с группой больных, имеющих меньшие значения конечно-диастолического объема левого желудочка (табл.5).

Проводилась оценка параметров ЭКГ-ВР в зависимости от наличия эхокардиографических признаков гипертрофии правого и левого желудочков. В связи со сложностью точного измерения толщины миокарда передней стенки правого желудочка проводилась оценка только ее выраженных форм с толщиной миокарда 6 мм и более. Среди больных данной группы из 22 пациентов признаки ППП были выявлены у 17 (77,3%), в то время, как при более низких значениях толщины миокарда правого желудочка (у 51 больного), ППП отмечались лишь у 24 (47,8%). При этом различия временных параметров ЭКГ-ВР также были достоверными по продолжительности фильтрованной и нефилтрованной волны Р (126,9±19,9 и 139,1±13,9 против 117,1±12,6 и 127,4±13,3 мс, $p<0,01$). У пациентов с наличием наиболее выраженной гипертрофии левого желудочка (более 15 мм) также имело место возрастание частоты регистрации ППП до 58,1% по сравнению с 39 больными с умеренно выраженной ее формой (12 - 14 мм) или без гипертрофии (28 чел.), где частота выявления ППП составляла 56,4% и 53,6%. Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о роли гипертрофии обоих желудочков, особенно при ее значительной выраженности, в происхождении ППП. Однако, нами не было выявлено влияния наличия или отсутствия УЗДГ-признаков диастолической дисфункции на параметры ЭКГ-ВР, что не позволяет связать возникновение ППП с затруднением опорожнения предсердий.

При изучении влияния сократительной функции левого желудочка на параметры ЭКГ-ВР признаки ППП были выявлены значительно чаще: в 66,7 и 60,5% у 4 больных с наиболее низкими (менее 40%) и у 6 с наиболее высокими (более 65%) значениями фракции выброса - по сравнению с пациентами, имеющими нормальные (22 чел.) или умеренно сниженные (10 чел.) показате-

тели ФВ, где ППП регистрировались с равной частотой 50%. Таким образом, прослеживается определенная связь параметров ЭКГ-ВР с показателями сократимости, однако этот вопрос требует специального изучения на большем числе наблюдений.

С целью изучения влияния перегрузки левого и правого предсердий на параметры ЭКГ-ВР нами изучались диаметр и нарушение спадения НПВ, а также состояние кровотока в легочных венах. Установлено, что при увеличении диаметра НПВ более 22 мм (у 25 из 73 больных), частота регистрации ППП возрастает от 50 до 68% (табл. 6). Не было установлено существенной связи между частотой регистрации ППП и нарушением коллабирования НПВ, возможно, это связано с небольшим числом подобных пациентов (12 чел.), поскольку нарушение спадения НВП является более поздним признаком, характерным для выраженных форм правожелудочковой недостаточности.

Проведение ультразвуковой доплерографии позволяет выявить нарушение нормальных параметров кровотока в легочных венах с повышением пиковых диастолических скоростных показателей по сравнению с систолическими ($S/D<1$), что является важным неинвазивным признаком повышения давления в левом предсердии. Как показал наш опыт, локация кровотока в устье легочных вен является технически легкодоступной, что позволяет рекомендовать этот метод оценки состояния левого предсердия к более широкому практическому использованию. У больных с нарушением кровотока в легочных венах признаки ППП отмечались в большем числе случаев (73,3%) по сравнению с больными, имеющими нормальный тип кровотока в легочных венах - 51,7% (табл.6). При этом следует отметить, что у всех обследованных больных признаки повышения давления в левом предсердии не были связаны с наличием выраженной митральной регургитации (при УЗДГ митральная регургитация I ст. была выявлена у 11 больных, II ст. - у 3 больных).

Таким образом, проведенные нами исследования позволили продемонстрировать тесную связь между электрофизиологическим состоянием предсердий и степенью выраженности гемодинамических расстройств. При этом частота регистрации ППП у пациентов с ПМА не зависит от давности существования аритмии и частоты пароксизмов, выступая не только как электрофизиологический маркер ПМА, но, в первую очередь, в качестве интегрального показателя тяжести миокардиального поражения. Для уточнения этих представлений необходимо дальнейшее изучение поздних потенциалов предсердий и желудочков у пациентов с различными формами кардиальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Частота регистрации ППП у больных с ПМА достоверно выше, по сравнению с контрольной группой, и зависит от нозологической принадлежности больных с ПМА, возрастая в группе пациентов с ИБС, АГ и сопутствующим ожирением, по сравнению с ПМК и идиопатической мерцательной аритмией, а также при на-

растании тяжести сердечной недостаточности.

2. Параметры ЭКГ-ВР и частота выявления ППП не зависят от длительности существования пароксизмов мерцательной аритмии, частоты их возникновения и признаков ишемии при холтеровском мониторировании.

3. При увеличении линейных и объемных параметров левого и правого предсердий и снижении их сократительной функции достоверно увеличивается длительность фильтрованной волны Р и существенно возрастает частота выявления ППП.

4. Частота регистрации ППП достоверно возрастает у пациентов с патологическим характером кровотока в легочных венах и увеличением диаметра нижней полой вены, свидетельствующих о перегрузке левого и правого предсердий.

5. Наличие гипертрофии правого и левого желудочков, а также увеличение линейных и объемных параметров последнего приводит к повышению частоты выявления ППП вне зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции желудочков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Г. Г., Сметнев А. С., Сандриков В. А. и соавт. Использование метода электрокардиографии высокого разрешения при анализе зубца Р ЭКГ // Кардиология. - 1994. - № 5. - с. 26 - 31.
2. Гришкин Ю. Н. Фрагментированная электрическая активность предсердий // Вестн. аритмол. - 1994. - № 3. - с. 33 - 37.
3. Шиллер Р. Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. / - Москва: Мир, 1993. - с. 117- 123.
4. Jordaens L., Tavemier R., Gorgov N. et al. Signal-averaged P wave predictor of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1998. - Vol. 9. - №8. - P. 30-34.
5. Fukunami M., Yamada T., Ohmoni M. et al. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram / Circulation. - 1991. - Vol. 83. - № 1. - P. 162
6. Ogawa H., Inoue T., Yoshida A. et al. The signal-averaged electrocardiogram of P wave in patients with documented atrial fibrillation or flutter and in patients with left or right atrial overload without atrial fibrillation // Jpn. Heart J. - 1993. - Vol. 34. - № 1. - P. 29 -39.
7. Turitto G., Bandarizadeh B., Saliccioli L. et al. Risk stratification for recurrent tachyarrhythmias in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter role of signal averaged electrocardiogram and echocardiography // Clin. Electrophysiol. - 1998. - Vol. 21. — № 1. - Pt. 2. - P. 197-201.
8. Zeienkofski S. L., Brown E., Mogtader A. et al. Prolonged SA ECG wave duration is not due to atrial enlargement // Circulation. - 1993. - Vol. 88. - №4. Pt2. - P. 311.
9. Banasiak W., Kokot K., Pierog M. et al. Correlations between left atrial size and parameters of averaged atrial signal in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the course of ischemic heart diseases // Pol. Merkurusz Lek. - 1996. - Vol. 1. - № 2. - P. 95

Поступила 07.09.2000

* * *

СОСУДИСТАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ: СООТНОШЕНИЕ ОБЩЕГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И РЕГИОНАРНОГО СОСУДИСТОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ

Лукьянов В.Ф., Головачева Т.В., Лукьянова С.В.

Саратовский медицинский университет, факультет повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, кафедра терапии

Резюме

У 128 больных гипертонической болезнью (66 мужчин и 62 женщины; средний возраст - 45,4±11 лет), не получавших медикаментозное лечение, оценивалось регионарное периферическое сосудистое сопротивление путем регистрации показателей гемодинамики методом ультразвукового доплерсканирования. Полученные данные подтверждают роль скорости кровотока в формировании сосудистой резистентности. Предполагается, что региональная неоднородность периферического сосудистого сопротивления является одной из характерных черт артериальной гипертензии.

Ключевые слова: гипертония, сосудистая резистентность, объемный кровоток

Одним из основных показателей, характеризующих сосудистое сопротивление, является общее периферическое сопротивление (ОПС). Математический аппарат для определения ОПС был разработан в середине прошлого века Хагеном и Пуазелем при изучении течения воды через лаунные трубки и имеет следующее выражение:

$$Q = \frac{\pi r^4 (P_1 - P_2)}{8 \eta l}$$

Отто Франк (1885) при моделировании движения крови в сердечно-сосудистой системе ввел ряд допущений с упрощением формулы, по аналогии с законом Ома, о соотношении между электрическим током, напряжением и сопротивлением. Уравнение при этом приняло следующий вид:

$$R = \frac{P_1 - P_2}{Q} \quad \text{или} \quad Q = \frac{P_1 - P_2}{R}$$

где R (ОПС) - сопротивление, Q - расход жидкости в единицу времени (объем сердечного выброса), (P₁-P₂) - разность давления (для упрощения разность давления заменена давлением на плечевой артерии).

При традиционном расчете сосудистой резистентности по Хагену-Пуазелю используется много допущений, а в качестве базового показателя применяется такой интегральный показатель, как ОПС. С появлением новых неинвазивных методов обследования представляется целесообразным оценить регионарное периферическое сосудистое сопротивление (РПС) с использованием гидродинамических законов на основе уравнения Бернулли и сопоставить его с ОПС, рассчитанным традиционным способом.

Материал и методы

Обследовано 128 больных ГБ, не получавших медикаментозное лечение, среди которых было 66 мужчин и 62 женщины (средний возраст обследованных больных составлял 45,4 ± 10,9 лет и средняя длительность

заболевания - 14,5 ± 10,1 лет). У 12 больных диагностирована ГБ I стадии, у 109 - ГБ II стадии и у 7 пациентов - ГБ III стадии (в соответствии с классификацией МЗ СССР, 1985). В контрольную группу включены 20 практически здоровых лиц в среднем возрасте 40,3 ± 9,4 лет, среди которых было 13 мужчин и 7 женщин.

Показатели гемодинамики регистрировались методом ультразвукового доплерсканирования на аппарате «Арогее СХ» (Англия) в утренние часы, после 20-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении.

Выполнялось исследование сердца и аорты (датчик 3,5 МГц), доплерография плечевой артерии (датчик 7,5 МГц) по стандартным методикам в постоянно-волновом и импульсном режимах. Определялись размеры полостей сердца во время систолы и диастолы, максимальный и минимальный диаметр сосудов при пульсаторных колебаниях и скоростные показатели движения крови на аорте (V1) и на плечевой артерии (V2), с последующим расчетом гемодинамических показателей. Рассчитывались ударный (УО1) и минутный (МО1) объемы левого желудочка, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС), ударный (УО2) и минутный (МО2) объемы плечевой артерии по общепринятым формулам [1]. Оценивалась кинетическая энергия движения крови (W_{кин}) [2]: кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка на уровне аорты (W_{1кин}), кинетическая энергия движения крови в плечевой артерии (W_{2кин}), а также потеря энергии на отрезке «аорта - плечевая артерия» (ΔW) как соотношение W_{1кин} / W_{2кин}. Пристеночное сосудистое сопротивление определялось по скорости сдвига на аорте (γ1) и плечевой артерии (γ2) по формуле [3]:

$$\gamma = 4 V_{cp} / R,$$

где γ - скорость сдвига, с⁻¹; V_{cp} - средняя скорость движения крови, м/сек; R - радиус сосуда, м.

Состояние регионарного кровотока оценивалось как

$$Z\rho g + P + \frac{gV^2}{2} = const$$

с использованием уравнения Бернулли [4].

Так как кровообращение происходит в замкнутой системе, изучаемые параметры соотносятся между собой следующим образом:

$$Z1 + \frac{P1}{\rho g} + \frac{V1^2}{2g} = Z2 + \frac{P2}{\rho g} + \frac{V2^2}{2g} = const$$

Из уравнения можно рассчитать разность давления между аортой и плечевой артерией.

По соотношению разности давления и объемного кровотока на плечевой артерии определялось регионарное

$$\Delta P1 = \frac{\rho V1^2}{2} - \frac{\rho V2^2}{2} = 0,5 \rho (V1^2 - V2^2) \text{ (кг/с}^2 \text{ м)}$$

периферическое сосудистое сопротивление (РПС) на плечевой артерии по формуле:

$$РПС = \Delta P / Q2$$

где РПС - регионарное сосудистое сопротивление на плечевой артерии (Мнхс/м⁵), ΔP - разность давления на отрезке «аорта - плечевая артерия» (Па), Q2 - ударный объем на плечевой артерии (м³).

Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартных методов биостатистики с использованием программ STATISTICA для Windows-95. Достоверность межгрупповых отличий средних величин оценивали с помощью критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Достоверность различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия, различия считались достоверными при p<0,05. Графическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Excel 7.0.

Результаты и обсуждение

Все обследованные больные были разделены на три группы в соответствии с состоянием кровотока на плечевой артерии: 1-я группа - 98 больных (76,5%) с малым регионарным периферическим сосудистым сопротивлением (РПС) и большим диаметром плечевой артерии (группа «объемной гипертензии», ОГ); 2-я группа - 13 больных (10,2%) с нормальным РПС и малым диаметром плечевой артерии (группа «вазоконстрикторной гипертензии», ВГ); 3-я группа - 17 больных (13,3%) с высоким РПС и малым диаметром плечевой артерии, при высокой скорости кровотока и кинетической энергии выброса крови (группа «гиперкинетической гипертензии», ГГ).

Самой многочисленной была 1-я группа - больные с малым РПС и большим объемным кровотоком плечевой артерии («объемная гипертензия», ОГ). По уровню АД больные были распределены следующим образом: группа «А» - мягкая гипертензия (АД диастолическое - от 90 до 99 мм.рт.ст., АД систолическое - от 140 до 159 мм.рт.ст.); группа «Б» - умеренная гипертензия (АД диастолическое 100-109 мм.рт.ст., АД систолическое 160-179 мм.рт.ст.); группа «В»

- выраженная гипертензия (АД диастолическое - 110-119 мм.рт.ст., АД систолическое - 180-209 мм.рт.ст.); группа «Г» - резко выраженная артериальная гипертензия (АД диастолическое - более 120 мм.рт.ст., АД систолическое - более 210 мм.рт.ст.) (табл. 1).

При сравнении с контрольной группой у всех больных установлено достоверное отличие по всем показателям, кроме сердечного ударного и минутного объемов. Внутри подгрупп больных достоверно отличались только значения АД. По мере повышения АД, происходило снижение кинетической энергии выброса крови из левого желудочка, увеличивался диаметр плечевой артерии и объемный кровоток, и соответственно уменьшалось РПС при одновременном росте ОПС. Таким образом, у больных выделенной группы («объемная гипертензия») рост АД сопровождался однотипным недостоверным изменением состо-

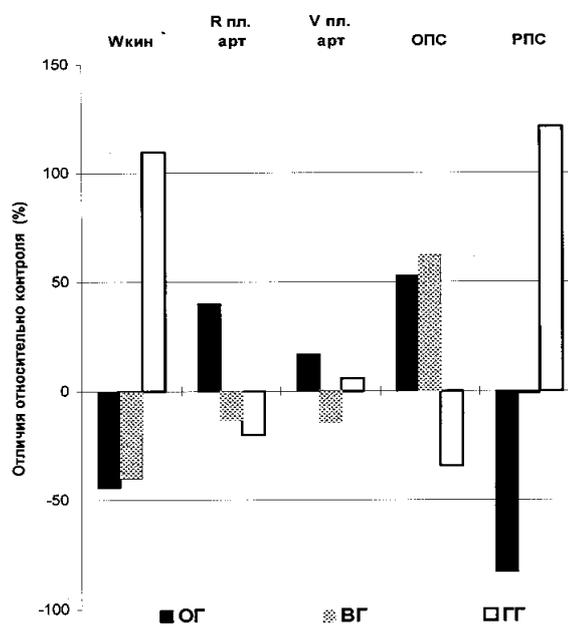


Рис. 1 Отличия показателей гемодинамики в обследованных группах относительно контроля (в процентах).

ВГ - вазоконстрикторная группа, ГГ - гиперкинетическая гипертензия, ОГ - объемная гипертензия, W_{кин} - кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка; R пл. арт - радиус плечевой артерии; V пл. арт - объемный кровоток в плечевой артерии; ОПС - общее периферическое сосудистое сопротивление; РПС - регионарное периферическое сосудистое сопротивление

яния гемодинамики в плечевой артерии.

Дальнейший анализ проводился в группах, отличавшихся по состоянию объемного кровотока на плечевой артерии и РПС. Учитывая сходство гемодинамических показателей у больных 1-й группы (ОГ) и их независимость от уровня АД, для сравнительного анализа были отобраны больные с выраженной гипертензией (группа «В», таблица 1), которые по полу, возрасту, стажу заболевания и по цифрам АД были сопоставимы с больными 2-й группы («вазоконстрикторная гипертензия», ВГ) (табл. 2).

Гемодинамически 1-я группа больных (ОГ) характе-

Таблица 1.

Показатели гемодинамики у больных с малым РПС и большим объемным кровотоком плечевой артерии (ОГ)

Показатели	Контроль n = 20	Группа «А» n = 31	Группа «Б» n = 29	Группа «В» n = 26	Группа «Г» n = 12
САД, мм.рт.ст.	119,8± 5,4	146,9 ± 13**	165,3± 13,8**	185± 8,7**	210 ± 9,4**
ДАД, мм.рт.ст.	69,5 ± 7,4	90,9± 1,9**	102,9± 4,4**	113,3 ± 4,9**	118,8 ± 9,2**
Ср.АД, мм.рт.ст.	86,3 ± 6,1	109,7± 3,7**	121,4 ± 4,0**	132,5 ± 5,1**	147,5 ± 5,4**
R аорты, мм.	11,0± 0,8	13,3 ± 1,2**	13,1 ± 1,0**	13,3 ± 1,1**	13,1± 0,7**
УО1,мл	78,8 ± 8,6	87,0 ± 17,7	82,8 ± 25,6	83,1± 19,4	80,8 ± 21,6
МО1, л/мин	5,3 ± 0,7	5,7 ± 1,2	5,4 ± 1,8	5,6 ± 1,4	5,1 ± 1,6
W1кин, мДж	25,4 ± 7,1	16,2 ± 6,3**	15,0 ± 8,0**	15,0± 6,8**	14,2 ± 8,0**
РПС, Мнхс/м ⁵	751 ± 204	183 ± 113**	167± 135**	126± 105**	110± 91**
ОПС, Мнхс/м ⁵	132 ± 22	162 ± 34**	196 ± 73**	201 ± 49**	248 ± 60**
V1 сред, м/сек.	0,77 ± 0,08	0,58 ± 0,11**	0,56 ± 0,1**	0,56 ± 0,09**	0,54± 0,1**
γ1, с ⁻¹	284 ± 44	176 ± 46**	172 ± 37**	174 ± 37**	168 ± 31**
R плеч арт., мм	1,50 ± 0,01	1,88 ± 0,22**	2,03 ± 0,3**	2,04 ± 0,33**	2,1 ± 0,4**
УО2, мл.	0,33 ± 0,05	0,78± 0,34**	0,82± 0,34**	0,95± 0,39**	1,14± 0,51**
ΔP1, Па	273 ± 60	128,5± 65**	112± 71**	111± 63**	100± 66**
V2сред, м/сек	0,29± 0,04	0,31± 0,08	0,31± 0,12	0,33± 0,09*	0,34± 0,06*
ΔW	7,4 ± 1,7	4,1± 2,0**	4,8 ± 3,9*	3,6± 2,8**	3,1± 2,0**

Примечание: * - достоверность различий между показателями исследуемой и контрольной группы (*- p < 0,05, ** - p < 0,001). группа «А» - мягкая; группа «Б» - умеренная; группа «В» - выраженная; группа «Г» - резко выраженная артериальная гипертензия.

ризовалась малой кинетической энергией выброса крови из левого желудочка, большим диаметром плечевой артерии при средней скорости кровотока, сопоставимой со здоровыми лицами, что обеспечивало резкое увеличение ударного объема в плечевой артерии (p < 0,001). Большой объемный кровоток сопровождался низким РПС и малой скоростью сдвига, в то время как ОПС более, чем в 2 раза, превышало значения контрольной группы (рис. 1). Таким образом, для данной группы больных можно выделить следующие характерные особенности: на фоне низкой кинетической энергии выброса крови из сердца, плечевая артерия дилатирована, через нее осуществляется транспорт большого объема крови при низком РПС, а при расчете ОПС этот показатель значительно увеличен. Рост АД не сопровождается достоверным изменением показателей гемодинамики (прирост уровня АД прямо пропорционален стажу

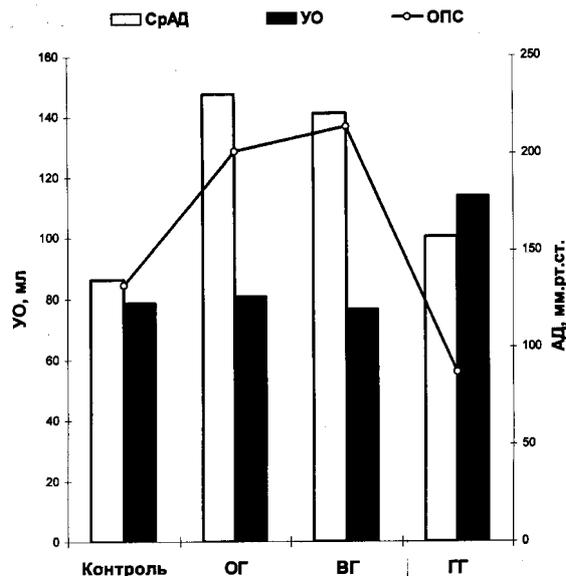


Рис. 2 Соотношения между средним артериальным давлением, ударным сердечным объемом и общим периферическим сосудистым сопротивлением в обследованных группах.

ВГ - группа «вазоконстрикторной гипертензии», ГГ - группа «гиперкинетической гипертензии», ОГ - группа «объемной гипертензии», ОПС - общее периферическое сосудистое сопротивление, СрАД - среднее артериальное давление, УА - ударный сердечный объем.

заболевания, от 9,8 ± 7,5 лет при мягкой гипертензии до 20,5 ± 6,7 лет при резко выраженной гипертензии). Данная группа больных была самой многочисленной (76,5%), течение заболевания отличалось стабильностью, по гемодинамическим и клиническим проявлениям, в соответствии с существующей терминологией, характеризующей патогенетические варианты гипертензии, она может быть отнесена к «объемной гипертензии» (ОГ) [5,6,7].

Гемодинамическая картина в 3-й группе («гиперкинетическая гипертензия») существенно отличалась от состояния гемодинамики в 1-й группе больных (ОГ). Кинетическая энергия выброса крови из сердца в два раза превышала значения контрольной группы и более, чем в четыре раза, показатели 1-й группы (ОГ). В плечевой артерии, при высокой скорости кровотока и малом просвете сосуда, объемный кровоток (0,19 ± 0,05 мл) был достоверно меньше контроля, а по сравнению с 1-й группой (ОГ) установлено более, чем пятикратное его снижение. Уменьшение объемного кровотока сопровождалось резким ростом РПС и достоверным увеличением пристеночного сосудистого сопротивления или скорости сдвига (γ2 = 1133 ± 394 с⁻¹). При максимально высоком уровне РПС в этой группе зафиксированы самые низкие значения ОПС. Таким образом, для больных данной группы характерны следующие признаки: на фоне высокой кинетической энергии выброса крови из сердца, просвет плечевой артерии уменьшен и резко ограничен объемный кровоток, что сопровождается увеличением РПС, а при расчете ОПС этот показатель оказался снижен. Группу составили больные в начальных стадиях заболевания (средний возраст 24,2

$\pm 5,7$ лет, стаж $4,5 \pm 2,7$ лет). По гемодинамическим и клиническим проявлениям данная группа больных может быть отнесена к «гиперкинетической гипертензии» (ГГ).

Во 2-й группе («вазоконстрикторная гипертензия») установлено снижение кинетической энергии сердечного выброса, как и у больных 1-й группы (ОГ). Для состояния периферического кровотока было характерен малый радиус плечевой артерии и низкий ударный объем, как и в 3-й группе (ГГ). При этом скорость кровотока, скорость сдвига и РПС были близки к значениям контрольной группы. ОПС зафиксировано на высоких цифрах, сравнимых с показателями 1-й группы (ОГ). Таким образом, больных, отнесенных в данную группу характеризовали следующими признаками: при малой кинетической энергии выброса крови из сердца, просвет плечевой артерии и скорость движения крови уменьшены, что сопровождается ограничением объемного кровотока без увеличения РПС при резком увеличении ОПС. Эту группу составили больные (средний возраст $48,7 \pm 9,4$ лет, стаж $13,8 \pm 6,1$ лет) с высоким уровнем АД, течение заболевания у которых характеризовалось частыми кризами. По гемодинамическим и клиническим проявлениям данная группа может быть отнесена к «вазоконстрикторной гипертензии» (ВГ).

Обращает на себя внимание разнонаправленность ОПС и РПС в сравниваемых группах. Очевидно, это обусловлено разными подходами к определению сосудистого сопротивления. Расчет РПС проводился с использованием оценки гидродинамики по уравнению Бернулли, в соответствии с чем сопротивление оценивалось с учетом разности давления на протяжении «аорта - плечевая артерия», скорости кровотока и радиуса сосуда. ОПС является расчетной величиной, получаемой при упрощении уравнения Хагена-Пуазеля по аналогии с законом Ома, при котором сопротивление (ОПС) считается зависящим прямо пропорционально от давления (P) и обратно пропорционально от сердечного выброса Q ($ОПС = P/Q$).

Из полученных данных видно, что при близких значениях сердечного выброса ОПС увеличивается прямо пропорционально повышению АД, а при росте сердечного выброса происходит резкое снижение ОПС (рис. 2). Соответственно, снижение сердечного выброса (Q) при высоком АД приводит к росту ОПС и это является типичной ситуацией для гипертонической болезни. Она описана Н.Н. Савицким, М.С. Кушаковским как гипокинетическая реакция аппарата кровообращения в ответ на длительную и стабильную артериальную гипертензию [8]. Эта реакция рассматривается как компенсаторная, способствующая снижению нагрузки на левый желудочек и обеспечивающая стабильное, относительно благоприятное течение гипертонической болезни. При этом рост ОПС расценивался как проявление вазоконстрикции, что не укладывалось в представления о компенсаторной адаптации системы кровообращения. Кроме того, из классических экспериментальных исследований известно, что увеличение

нагрузки на сердце приводит к компенсаторной реакции на уровне периферических сосудов, проявляющейся в снижении сосудистого сопротивления, а не в его увеличении [9].

В настоящем исследовании установлено, что высокие значения ОПС не сопровождалось увеличением РПС. Наиболее выраженные различия между ОПС и РПС выявлены у больных со стабильно протекающей ГБ («объемная гипертензия») и в этой группе установлено расширение плечевой артерии, с увеличением объемного кровотока, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию сосудов в ответ на снижение кинетической энергии выброса крови из левого желудочка в соответствии с существующими представлениями [8,9]. Примененный подход, основанный на гидродинамическом уравнении Бернулли, очевидно более корректно описывает состояние периферического сосудистого сопротивления (РПС), в то время как ОПС характеризует общее гемодинамическое состояние, связанное с изменением ударного объема и уровня АД.

Обращает на себя внимание большая разница РПС в группах «вазоконстрикторной гипертензии» (ВГ) и «гиперкинетической гипертензии» (ГГ) при практически равном радиусе плечевой артерии. Ключевым отличием в состоянии периферической гемодинамики между ВГ- и ГГ- группами является скорость кровотока: у больных с ВГ установлена достоверно меньшая скорость кровотока ($0,25 \pm 0,08$ м/сек) по сравнению с ГГ ($0,31 \pm 0,07$ м/сек). Соответственно этому, в группе с ГГ при малом просвете сосуда возрастала скорость сдвига или пристеночное сосудистое сопротивление, что сопровождалось резким увеличением РПС (1660 ± 560 Мнхс/м⁵, $P < 0,001$), при ВГ этого не происходило. Если рассматривать скорость кровотока у больных с ОГ ($0,34 \pm 0,06$ м/сек), то она достоверно увеличена по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$) и группой больных ВГ ($P < 0,001$), но при этом плечевая артерия дилатирована, что сопровождается большим приростом объемного кровотока при малом сосудистом сопротивлении ($РПС = 126 \pm 105$ Мнхс/м⁵, при 751 ± 204 Мнхс/м⁵ в контрольной группе, $p < 0,001$).

Полученные данные соответствуют представлениям о роли скорости кровотока в формировании сосудистой резистентности [10]. Следует отметить, что сосудистая резистентность на уровне плечевой артерии не имеет прямой зависимости от состояния скорости движения крови и объема переносимой крови. В случае ОГ пропорциональное увеличение этих показателей сопровождалось снижением РПС. При ВГ пропорциональное их снижение не привело к повышению периферического сосудистого сопротивления и оно было сопоставимо со значениями контрольной группы. Влияние скорости кровотока на сосудистое сопротивление связывают с прямой реакцией эндотелия [10], с опосредованными реакциями сосудистой стенки на изменение объема внутрисосудистой жидкости (эффект Остроумова-Бейлиса) [11], с состоянием пристеночного сосудистого сопротивления (эффект Фареуса-Линдквиста) [3]. Изменение скорости кровотока сопровождается

изменением сосудистого сопротивления и перераспределением внутриорганного кровотока, в частности установленного в почках больных с гипертонической болезнью и диабетом в процессе лечения ингибиторами АПФ [12]. Периферическая сосудистая резистентность весьма неоднородна, что обеспечивает адекватность массопереноса крови в различных органах и системах. Такая неравномерность сосудистой резистентности обеспечивается на протяжении одного сосуда за счет разной плотности нейронов и синаптических окончаний, изменением количества и состава секретируемых вазоактивных вещества [13], а также благодаря существенному изменению скоростных и реологических свойств крови в артериальном русле, особенно в сосудах диаметром от 100 до 10 микрон [14].

Очевидно, неоднородность периферического сосудистого сопротивления является одной из характерных черт артериальной гипертензии, которая обуславливает патогенетические варианты развития заболевания и во многом формирует патологические изменения в органах-мишенях. Использование такого интегрального показателя, как ОПС, не дает возможности оценить особенности периферического сосудистого сопротивления, что необходимо учитывать при интерпретации результатов резистентности

кровотока, основанных на его определении. Более адекватную оценку состояния периферического кровотока можно получить при использовании подходов, основанных на гидродинамической оценке сопротивления с использованием уравнения Бернулли, учитывающем диаметр сосуда и скорость кровотока. Очевидно, скорость кровотока является одним из важных факторов регуляции сосудистого сопротивления, который имеет свои особенности в зависимости от диаметра сосуда.

Таким образом, при определении периферического сосудистого сопротивления традиционно определяемый показатель ОПС не отражает состояния сосудистой резистентности на плечевой артерии, где обычно измеряется артериальное давление. Значения артериального давления не зависят от гидродинамической ситуации в этом транспортирующем сосуде. Сопротивление в плечевой артерии меняется при изменении линейной скорости кровотока и радиуса сосуда. Характер периферического сосудистого сопротивления определяется состоянием объемного кровотока в транспортирующем сосуде, что предполагает неравномерность распределения периферического кровотока и требует специального рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шиллер Н., Осипов М.А.. Клиническая эхокардиография. 1993, 347.
2. Меркулова Р.А., Хрущев С.В., Хельбин В.Н. Возрастная кардиогемодинамика у спортсменов. М, 1989: 112.
3. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. 1982: 273
4. Гуревич М.И., Бернштейн С.А. Основы гемодинамики. 1979: 232.
5. Шхвацабая И.К. Гипертоническая болезнь. В кн: Превентивная кардиология. (Под ред. Г.И.Косицкого). М., 1987: 203-227.
6. Некрасова А.А. Принципы дифференцированной терапии больных гипертонической болезнью доброкачественного течения. Кардиология 1987; 8:119-125.
7. Кушаковский М.С. Современные принципы лечения эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни). Анализ проблемы и собственные данные. Артериальная гипертензия 1995; 1: 57 -61.
8. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб 1995: 311.
9. Меерсон Ф.З., Микаелян А.Л., Марковская Г.И., Власов Ю.А. Снижение сопротивления сосудистого русла как фактор экономной компенсации при заболеваниях системы кровообращения// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины -1963; 55 : 31 - 35.
10. Хаютин В.Х., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия//Физиол. ж. - 1993; 8 : 1-21.
11. Ткаченко Б.И., Поленов С.А. Сосудистый тонус и его местная регуляция. В кн: Болезни сердца и сосудов. Т.1; 1992: 85-97.
12. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Ефимова Е.В., Врублевский А.В. Допплерографическая оценка динамики почечного кровотока под влиянием цилазиприла при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа на ранней стадии нефропатии//Кардиология - 1999; 4: 16-20.
13. Поленов С.А., Дворецкий Д.П., Чернявская Г.В. Вазомоторные эффекты нейропептидов//Физиол. ж. - 1995; 6: 29-47.
14. Иванов К.П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции. Физиол. ж. - 1995;6: 1-18.

Поступила 09.11.1999

* * *

ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Чапаева Н.Н., Демин А.А.

Новосибирская государственная медицинская академия

МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета (зав.каф. - д.м.н., проф. А.А. Демин),

Новосибирск

Резюме

Проведено клиническое исследование состояния сердечно-сосудистой системы у 200 пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), из них 61 человек с ПАФС (первичным АФС) и 139 больных с ВАФС (вторичным АФС), ассоциированным с СКВ (115 наблюдений) или синдромом Шарпа (24 случая). Выявлены определенные различия в поражении сердца и сосудов. При ПАФС преобладало поражение клапанного аппарата сердца, преимущественно митрального клапана, с развитием недостаточности или стеноза, фиброза, кальциноза и вегетаций. При ВАФС изменения клапанов сердца встречались значительно реже, касаясь, преимущественно, митрального клапана; в половине наблюдений отмечена АГ, вероятно, ренального генеза, и связанная с ней кардиомиопатия. Это может служить дифференциально-диагностическими критериями в клинической практике.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, поражение сердечно-сосудистой системы, клапанные поражения сердца

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – клинический симптомокомплекс, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, тромбоцитопенией и клиническими признаками сосудистой патологии, связанной с гиперпродукцией антифосфолипидных антител [3, 4]. Наиболее часто АФС возникает при системной красной волчанке (СКВ) [9] и другой патологии соединительной ткани (вторичный АФС – ВАФС). АФС, выявляющийся при отсутствии клинических и лабораторных маркеров СКВ и аутоиммунных заболеваний, относят к первичному АФС (ПАФС).

Кроме тромботических нарушений одним из наиболее характерных клинических признаков АФС является поражение клапанного аппарата сердца, частота которого колеблется от 33 до 76% [3, 10]. Интерес к АФС особенно возрос в последние годы в связи с тем, что значительно расширился спектр клинических проявлений синдрома, особенно в рамках ПАФС. В этом аспекте обращает на себя внимание патология клапанного аппарата сердца, почек, печени, надпочечников, дерматозы и возникновение «катастрофического» АФС, развивающегося по типу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2, 8].

В последние годы АФС исследуется многими клиницистами, тем не менее, остается большое число принципиальных моментов в дифференциальной диагностике, в частности, между ПАФС и ВАФС, а также при поражении сердца и сосудов неясного и смешанного генеза.

Вопрос нозологической самостоятельности ПАФС до конца не ясен, имеющиеся данные позволяют предполагать, что ПАФС может быть вариантом дебюта СКВ или других диффузных болезней соединительной ткани, и, напротив, у некоторых больных с достоверным диагнозом СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план могут выступать клинические проявления АФС.

В настоящей работе была предпринята попытка разграничить особенности поражения сердечно-сосудистой системы при первичном и вторичном АФС.

Материал и методы

Проведено исследование 200 больных с АФС в возрасте от 16 до 76 лет. Клинический диагноз АФС основывался, в первую очередь, на ведущем классическом признаке – рецидивирующем тромбозе в сочетании с персистирующими высокими титрами антител классов IgG и IgM к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта. Подавляющее большинство больных – женщины (184). Наблюдения разделены на 3 группы: ПАФС (61 пациент), ВАФС, ассоциированный с СКВ (115 человек) и ВАФС в сочетании со смешаннотканым заболеванием соединительной ткани (24 случая). К ПАФС отнесены наблюдения, в которых при гиперпродукции антифосфолипидных антител и тромботических нарушениях отсутствовали достоверные клинические и серологические признаки СКВ или какого-либо другого ведущего заболевания [7]. Диагноз СКВ был выставлен по критериям Американской ревматологической ассоциации [11].

Всем больным проведены общеклинические и специальные исследования: общий анализ крови, реакция Вассермана, посевы на гемокультуру, тромбоцитограмма, определяли LE-клетки, антитела к нативной и денатурированной ДНК. Учитывая, что атеросклеротическое поражение сосудов является дополнительным фактором риска сосудистых катастроф у больных аутоиммунными заболеваниями, определяли некоторые показатели липидного обмена: общий холестерин сыворотки крови, β -липопротеиды и триглицериды.

Исследование антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта проводилось в Институте терапии СО РАМН канд. мед. наук А.А. Громовым. Уровень антител к кардиолипину (IgG, IgM) определяли с помощью иммуноферментного анализа в модификации отечественных авторов [1]; волчаночный антико-

агулянт выявляли коагуляционным методом.

Поражение клапанов сердца оценивали по данным ультразвукового исследования по стандартной методике, в двумерном и одномерном режимах, а также с помощью импульсной и непрерывной доплерэхокардиографии. Критериями патологических изменений клапанов считали наличие дополнительных структур (вегетаций) на створках клапанов, хордах и папиллярных мышцах, уплотнения створок, диффузное или локальное утолщение створок клапанов, недостаточность и стенозы клапанов сердца. Выявляли наличие дополнительных хорд, зон гипер- или гипокинеза, поражения миокарда, внутрисердечное тромбообразование, легочную и артериальную гипертензию, поражения аорты.

Статистическую обработку материала и корреляционный анализ производили по общепринятым методикам и оценивали по критерию t Стьюдента. Расчеты выполнены на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ «Статистика». Различия считали существенными при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

Частота различных сердечно-сосудистых проявлений (в %) у больных АФС-синдромом: ПАФС, ВАФС + СКВ, ВАФС+СЗСТ представлены в таблице 1.

У больных с ПАФС (1-я группа наблюдений) самый частый кардиологический признак – поражение

клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов) до выраженных изменений (стеноз или недостаточность митрального (55%), реж аортального (30%) и трикуспидального (12%) клапана). У 11 пациентов (18%) имелось тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, трудно отличимыми от инфекционного эндокардита.

Утолщение, кальциноз, фиброз клапанов отмечен у 21 пациента (35%), дополнительные хорды - у 10 (17%), зоны гипо- и гиперкинеза миокарда - у 9 (15%). Поражение миокарда – хроническая ишемическая кардиомиопатия - зафиксирована у 11 человек (18%), перикардит - у 4 больных (7%). Группа пациентов с ПАФС отличалась относительно высокой частотой внутрисердечно-го тромбоза (4 наблюдения – 7%).

АФС ассоциируется, как правило, с развитием ускоренного атеросклеротического поражения сосудов, связанного с дислиппротеидемией и гиперпродукцией антител к окисленному липопротеину низкой плотности [4, 6]. Среди пациентов с ПАФС 16 человек (27%) имели высокие цифры общего холестерина сыворотки крови, и у 6 пациентов (10%) зарегистрировано повышенное содержание β -липопротеидов. Атеросклеротическое поражение аорты найдено у 5 пациентов (8%).

Достаточно часто (у 11 человек, 18%) наблюдался синдром артериальной гипертензии (АГ), который относят к возможным осложнениям АФС [5]. Течение АГ было лабильным, преимущественно доброкачественным. Развитие АГ при ПАФС может быть связано со многими причинами, в том числе с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, интрагломерулярным тромбозом почек. Среди прочих сосудистых осложнений ПАФС следует отметить легочную гипертензию, которая встретилась у 8 человек (13%), связанную, вероятно, как с рецидивирующими венозными эмболиями, так и с местными (in situ) тромбозами легочных сосудов.

Таким образом, группа пациентов с ПАФС отличалась высокой частотой клапанных поражений сердца, в том числе - вовлечением аортального клапана, наличием вегетаций на клапанах (в большинстве случаев - на митральном клапане), относительно значимым количеством внутрисердечного тромбоза (рис.1).

У больных 2-й группы (СКВ в сочетании с ВАФС) изменения сердечно-сосудистой системы отличались от показателей в группе ПАФС: вегетации обнаружены лишь у 2-х человек из 115 (2%) по сравнению с 18% в группе ПАФС. Поражения митрального клапана в виде стеноза или недостаточности найдены у 37 человек (32%), при этом в группе ПАФС - у 33 человек (55% наблюдений). Частота поражения трикуспидального клапана не имела значимых отличий при ПАФС и ВАФС (соответственно, 12% и 10%). Обращала на себя внимание низкая частота поражения аортального клапана при ВАФС (5%) в сравнении с ПАФС (30%). Утолщение, фиброз, кальциноз клапанов сердца у больных ВАФС

Таблица 1

Частота различных сердечно-сосудистых проявлений (в %) у больных АФС-синдромом

Изученный признак	Группы больных		
	ПАФС (n=61)	В-АФС +СКВ (n=115)	В-АФС +СЗСТ (n=24)
Недостаточность и/или стеноз митрального клапана сердца	55±6	32±4	20±9
Недостаточность и/или стеноз аортального клапана сердца	30±6*	5±2	8±6
Недостаточность и/или стеноз трикуспидального клапана сердца	12±4	10±3	0
Утолщение, фиброз, кальциноз клапанов	35±6*	13±3	12±7
Вегетации клапанов сердца	18±5*	1.7±1	4±4
Внутрисердечный тромбоз	7±3*	1±1	0
Зоны гипер-и гипокинеза	15±5*	4±2	0
Дополнительные хорды	17±5	17±4	4±4
Поражение миокарда (хроническая ишемическая кардиомиопатия)	18±5	54±5	28±9
Артериальная гипертензия	18±5	38±5	44±10
Легочная гипертензия	13±4	10±3	8±6
Атеросклероз аорты	8±4	6±2	8±6
Гиперхолестеринемия	27±6	19±4	24±9
Гиперлиппротеинемия	10±4	9±3	12±7

Примечание:

Звездочкой обозначены достоверные различия ($p < 0,001$)

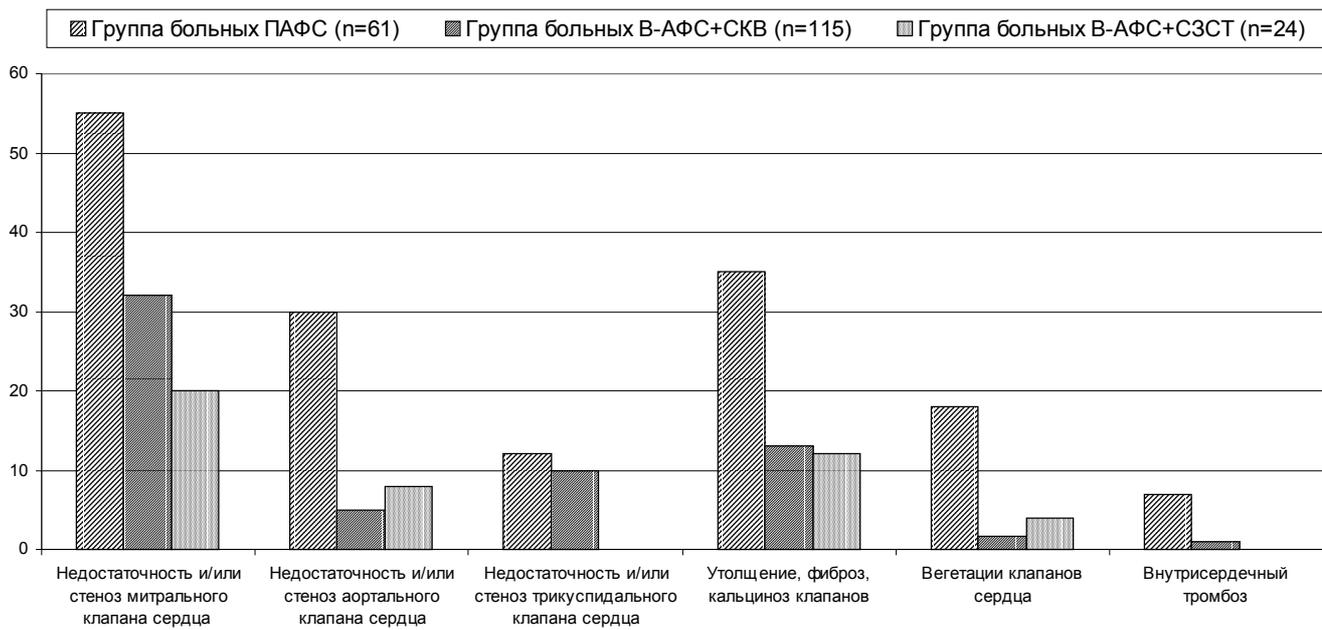


Рис. 1 Частота (в%) обнаружения клапанных поражений сердца у больных АФС-синдромом

и СКВ встречался реже, чем у больных ПАФС (соответственно, 13% и 35%). Количество больных, имеющих дополнительные хорды в различных отделах сердца, примерно одинаково в обеих группах; зоны гипо- и гиперкинеза определялись более, чем в 2 раза, реже по сравнению с ПАФС.

Наличие выпота в полость перикарда обнаруживалось при ВАФС и СКВ чаще, чем при ПАФС; случай внутрисердечного тромбоза был единственным, в группе ПАФС – в 7% случаев. Обнаруженные различия касались и АГ. Больные ВАФС и СКВ в 2 раза чаще страдали АГ, течение ее было более неблагоприятным, показатели артериального давления соответствовали средней и тяжелой степени тяжести. Вероятно, данное различие связано с большей степенью поражения почек у больных с СКВ и приемом глюкокортикоидов. По-видимому, именно с АГ связана хроническая ишемическая кардиомиопатия, обнаруженная у половины больных с ВАФС и СКВ (54%), тогда как в группе ПАФС – у 18% больных. Частота легочной гипертензии и атеросклероза аорты не имела значимых различий в 1-й и 2-й группах и варьировала в пределах 6 – 10%.

Гиперхолестеринемия выявлена у 19% случаев 2-й группы, в группе ПАФС – у 26%; гипертриглицеридемия встречалась в сравниваемых группах примерно у 10% пациентов. Вероятно, гиперлипидемия при ПАФС, по сравнению с ВАФС в сочетании с СКВ, может быть в большей степени зависима от гиперпродукции антифосфолипидных антител, чем от других факторов.

В 3-й группе (синдром Шарпа, или смешанные заболевания соединительной ткани, ассоциированные с ВАФС) преобладало поражение митрального клапана – 20% случаев, изменения аортального клапана отмече-

ны у 8% пациентов, патология трикуспидального клапана не выявлена. По сравнению с 1-й и 2-й группами, реже встречались фиброз и кальциноз клапанов, дополнительные хорды, отсутствовали зоны гипер- и гипокинеза и внутрисердечные тромбозы. Обращала на себя внимание высокая частота АГ (44%) и кардиомиопатий (около 30%).

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили выявить определенные различия в поражении сердца и сосудов при ПАФС и ВАФС. При ПАФС преобладало поражение клапанного аппарата сердца, преимущественно митрального клапана, с развитием недостаточности или стеноза, фиброза и кальциноза, а также дополнительных структур (вегетаций). При ВАФС изменения клапанов сердца встречались значительно реже, касаясь, преимущественно, митрального клапана. Важно отметить, что при ВАФС, ассоциированном с СКВ или синдромом Шарпа, в половине наблюдений регистрируется АГ, вероятно, ренального генеза, и связанная с ней кардиомиопатия.

По-видимому, несостоятельность эндотелиальных ассоциатов, связанная с синтезом антифосфолипидных, в том числе, антиэндотелиальных, антител и индукцией тромботических нарушений, является ключевым патогенетическим механизмом в развитии АФС и его основных клинических проявлений. Поражение клапанов сердца при АФС, кроме системных периферических тромбозов, в значительной степени обусловлено локальным поверхностным тромбозом, в том числе – в зоне поражения эндотелия, выстилающего эндокард и стенки коронарных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Александрова Л.З. и др. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение // Клини. мед. – 1987. - № 11. – С. 100 – 104.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика // Клини. мед. – 1989. - № 1. – С. 5 – 13.
3. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты // Тер. архив. – 1993. - № 11. – С. 80 – 86.
4. Насонов Е.Л., Саложин К.В., Фомичева О.А. и др. Антиэндотелиальные антитела и поражение клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме: анализ патогенетических механизмов // Клини. мед. – 1997. - № 2. – С. 17 – 22.
5. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России // Клини. мед. – 1998. - № 2. – С. 4 – 11.
6. Попкова Т.В., Покровский С.Н., Алекберова З.С. и др. Липопротеин(а) при системной красной волчанке // Клини. мед. – 1998. – № 1. – С. 5 – 10.
7. Hughes G.R.V., Gharavi A.E., Harris A.E. The anticardiolipin syndrome // J. Rheum. – 1986. – Vol. 13. – P. 486 – 489.
8. Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on // Lancet. – 1993. – Vol. 324. – P. 341 – 344.
9. Love P.E., Santoro S.A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders // Ann. Intern. Med. – 1990. – Vol. 112. – P. 628 – 698.
10. Vianna J.L., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients // Amer. J. Med. – 1994. – Vol. 96. – P. 3 – 9.
11. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus // Arthr. Rheum. – 1982. – Vol. 25. – P. 1271 – 1277.

Abstract

An investigation was made into the clinical features of cardiac-vascular system of 200 patients with antiphospholipid syndrome (APS): 61 patients had PAPS (primary APS), 139 patients had SAPS (secondary APS), associated with systemic lupus erythematosus (SLE) (115 cases) or Sharp syndrome (24 cases). The data obtained indicate certain differences between PAPS and SAPS. Cardiac valve alteration, mainly of mitral valve, with either or insufficiency, stenosis, fibrosis, calcinosis and vegetations were suggestive of PAPS. SAPS was featured by more rare cardiac valve alterations (concerning mainly mitral valve); and arterial hypertension (50 per cent cases) of, probably, renal origin, which caused cardiomyopathy. These results may regard as differential-diagnostic criteria in clinical practice.

Key words: *antiphospholipid syndrome, heart and vessels alteration, cardiac valve alteration*

Поступила 25.10.2000

* * *

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕГРЕСС ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Гедгафова С.Ю.

Кафедра внутренних болезней N1 (зав. каф.- проф.А.И. Мартынов) Московского государственного медико-стоматологического университета

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 15-25% взрослого населения, при этом ее распространенность увеличивается с возрастом [13]. Наличие АГ оказывает существенное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни пациентов, поскольку она является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений - инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и др. У пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2-5 раз [13]. При этом доказано, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности при АГ ассоциируется с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [15].

Большое количество гипотензивных препаратов различных групп создает определенные трудности при выборе оптимального медикамента для коррекции повышенного артериального давления (АД). Особенно сложен выбор гипотензивного препарата у пожилых больных в связи с наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакодинамики лекарственных препаратов и большим числом побочных эффектов.

Наиболее часто используемыми медикаментозными препаратами для лечения АГ в настоящее время являются ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, диуретики и блокаторы бета 1-адренорецепторов (β 1-блокаторы). Однако, литературные данные об их влиянии на регресс

ГМЛЖ противоречивы [13,19]. Поэтому целью нашего исследования было изучение влияния гипотензивных препаратов разных групп на обратное развитие ГМЛЖ у пожилых больных с эссенциальной АГ 1-2 степени.

Материал и методы

В исследование было включено 102 больных (21 мужчин, 81 женщин) пожилого возраста (60-74 года, средний возраст - $66 \pm 1,7$) с нелеченной или неэффективно леченной АГ 1-2 степени по рекомендациям ВОЗ 1999 г. [12]. Средняя длительность АГ составила $17 \pm 5,3$ года. Критериями исключения являлись зависимость от алкоголя, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до исследования, сердечная недостаточность II-IV фазы по NYHA, стеноз аорты, двухсторонний стеноз почечных артерий, нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV функционального класса, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, хронические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы в стадии обострения, значительно влияющие на оценку исследуемых параметров, почечная или печеночная недостаточность, злокачественные, аутоиммунные и эндокринные (кроме инсулиннезависимого сахарного диабета II типа в стадии компенсации) заболевания, выраженное ожирение (индекс массы тела выше 40 кг/м^2), гиперкалиемия (калий в сыворотке крови выше $5,5 \text{ ммоль/л}$).

Больным, получавшим ранее гипотензивную терапию за 2 недели до включения в исследование отме-

Таблица 1

Динамика АД (мм рт.ст.) в течение суток на фоне монотерапии АГ у пожилых больных ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=25)			2 группа (n=25)			3-я группа (n=26)			4-я группа (n=26)			Итого (n=102)		
	Н0	Н24	Δ	Н0	Н24	Δ	Н0	Н24	Δ	Н0	Н24	Δ	Н0	Н24	Δ
Среднее САД(день)	156,8 $\pm 3,0$	146,7 $\pm 3,7^{**}$	-10,06 $\pm 2,86$	160,6 $\pm 4,2$	140,0 $\pm 3,5^{**}$	-20,1 $\pm 3,07\#$	152,1 $\pm 2,4$	134,8 $\pm 2,5^{**}$	-24,3 $\pm 5,02\#$	150,3 $\pm 3,1$	140,0 $\pm 3,5^{**}$	-13,7 $\pm 4,54$	154,9 $\pm 1,6$	140,4 $\pm 1,6$	-17,1 $\pm 4,54$
Среднее ДАД(день)	84,6 $\pm 2,37$	79,3 $\pm 3,0^{**}$	-5,28 $\pm 1,68$	88,6 $\pm 2,4$	79,1 $\pm 2,16^{**}$	-11,1 $\pm 1,6$	83,5 $\pm 1,6$	76,3 $\pm 1,7^{**}$	-14,5 $\pm 5,08$	85,9 $\pm 2,3$	79,1 $\pm 2,16^*$	-10,7 $\pm 3,9$	85,6 $\pm 1,1$	78,1 $\pm 1,1$	-10,4 $\pm 1,7$
Среднее САД(ночь)	145,5 $\pm 3,7$	136,7 $\pm 3,9^*$	-8,74 $\pm 3,2$	145,7 $\pm 4,4$	127,6 $\pm 3,9^{**}$	-16,9 $\pm 3,3$	136,2 $\pm 3,5$	121,8 $\pm 2,8^{**}$	-21,3 $\pm 5,6\#$	136,6 $\pm 3,2$	127,6 $\pm 3,9^*$	-11,4 $\pm 4,79$	140,9 $\pm 1,8$	128,7 $\pm 1,7$	-9,1 $\pm 4,3$
Среднее ДАД(ночь)	74,7 $\pm 2,8$	69,9 $\pm 2,8^*$	-4,7 $\pm 1,7$	74,6 $\pm 2,2$	67,7 $\pm 2,03^{**}$	-7,5 $\pm 1,7$	71,4 $\pm 1,6$	65,1 $\pm 1,7^*$	-13,7 $\pm 5,2$	74,09 $\pm 1,8$	67,7 $\pm 2,03^*$	-9,59 $\pm 3,9$	73,7 $\pm 1,1$	67,5 $\pm 1,02$	-8,9 $\pm 3,9$

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с Н0;
 ** - различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с Н0;
 # - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й и 4-й группами.

Таблица 2

Изменение иММЛЖ и толщины стенок левого желудочка через 24 недели гипотензивной монотерапии у пожилых больных (M±m)

Группы	ТМЖП (см)			ТЗС (см)			иММЛЖ (г/м ²)		
	Н0	Н24	Δ %	Н0	Н24	Δ %	Н0	Н24	Δ %
1 (n=25)	1,17±0,03	1,0±0,03	-13,2±2,0**,#	1,02±0,02	0,88±0,02	-12,6±2,1**,#	137,67±8,9	110,79±5,9	-16,3±4,3**
2 (n=25)	1,09±0,04	0,96±0,03	-11,9±2,3**,#	1,02±0,02	0,89±0,02	-11,6±2,2**	116,53±7,9	93,5±6,3	-18,3±3,8**,#
3 (n=26)	0,97±0,03	0,86±0,02	-10,4±1,9**	0,9±0,02	0,78±0,02	-12,5±2,0**,#	105,13±6,6	83,8±4,7	-17,8±3,2**,#
4 (n=26)	1,01±0,03	0,95±0,03	-6,47±1,2**	0,85±0,02	0,78±0,02	-7,2±2,0**	102,15±4,7	91,9±5,2	-8,8±3,9*
Итого (n=102)	1,06±0,03	0,94±0,01	-10,4±0,95**	0,94±0,01	0,83±0,01	-10,9±1,02**	115,1±3,6	94,9±2,8	-15,3±1,9**

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с Н0;
 ** - различия достоверны (p<0,001) по сравнению с Н0;
 # - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с 4-й группой.

няли все гипотензивные препараты. Пациенты продолжали получать все другие медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний.

После проведения первичного обследования (суточное мониторирование АД (СМАД)), лабораторные исследования – холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, глюкоза, креатинин, калий сыворотки крови, эхокардиография (ЭхоКГ), все пациенты были рандомизированы на 4 группы. Больные первой группы получали ингибитор АПФ фозиноприл (моноприл, фирма «Bristol-Myers Squibb», США) в дозе 10-40 мг/сут., больные второй группы – антагонист кальция амлодипин (норваск, фирма «Pfizer», США) в дозе 5-10 мг/сут. Больным третьей группы был назначен диуретик индапамид ретард (арифон ретард, фирма «Servier», Франция) в дозе 1,5 мг/сут., пациентам четвертой группы – β-блокатор метопролола сукцинат (беталок ЗОК, фирма «Astra», Швеция) в дозе 50-200 мг/сут.

На 24-й неделе (Н24) исследования пациенту повторно проводили клиническое исследование, измерение казуального АД, СМАД, ЭхоКГ.

АД-мониторирование осуществляли с использованием комплекса АВРМ-04 фирмы «Mediteck» (Венгрия) в течение 24-х часов с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными интервалами в ночное время [2]. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений.

При трансторакальной эхокардиографии в одно- и двухмерном режимах на аппарате «Toshiba-140А» (Япония) измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) левого желудочка. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek [8].

ММЛЖ= 1,04 · [(ТМЖП+ТЗС+КДР)³-КДР³]-13,6 ,

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу,

ТЗС – толщина задней стенки в диастолу,

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка

Вычисляли индекс ММЛЖ (иММЛЖ) как ММЛЖ/площадь поверхности тела.

Гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) диагностировали в том случае, если индекс ММЛЖ (и ММЛЖ) превышал у женщин 98 г/м², у мужчин – 120 г/м² [17].

Относительную толщину стенок (ОТС) рассчитывали по формуле:

$$ОТС = (ТМЖП + ТЗС) / КДР,$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу,

ТЗС – толщина задней стенки в диастолу,

КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ

При увеличении иММЛЖ выделяли следующие типы гипертрофии ЛЖ:

– ассиметричная гипертрофия – увеличение иММЛЖ и толщины одной из стенок левого желудочка;

– эксцентрическая гипертрофия – увеличение иММЛЖ при ОТС левого желудочка <0,45.

Таблица 3

Регресс ГМЛЖ на фоне 24-й гипотензивной монотерапии пожилых больных АГ (M±m)

Группы	ТМЖП (см)			ТЗС (см)			иММЛЖ (г/м ²)		
	Н0	Н24	Δ %	Н0	Н24	Δ %	Н0	Н24	Δ %
1 (n=20)	1,18±0,03	1,03±0,03	-12,3±2,3**	1,04±0,02	0,9±0,02	-12,3±2,3**	148,05±8,8	117,2±5,5	-19,0±3,5**
2 (n=15)	1,17±0,04	1,01±0,04	-13,8±2,6**	1,07±0,02	0,93±0,03	-12,1±3,0**	137,9±9,4	109,5±7,1	-18,8±4,7**
3 (n=11)	1,04±0,03	0,88±0,04	-14,7±3,3**	0,94±0,04	0,79±0,03	-15,5±2,3**,#	133,3±10,0	95,4±9,7	-29,1±2,7**,#
4 (n=10)	1,13±0,04	1,03±0,06	-8,7±1,6**	0,9±0,04	0,82±0,03	-7,6±3,5*	122,9±5,5	108,6±9,7	-11,8±6,3*
Итого (n=56)	1,14±0,02	1,0±0,02	-12,4±1,2**	1,0±0,01	0,87±0,01	-12,0±1,4**	137,9±4,6	108,5±3,7	-19,6±2,1**

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с Н0;
 ** - различия достоверны (p<0,001) по сравнению с Н0;
 # - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с 4-й группой.

Таблица 4

Изменение иММЛЖ и толщины стенок левого желудочка на фоне гипотензивной монотерапии у пожилых больных АГ с исходной ГМЛЖ эксцентрического типа ($M \pm m$)

Группы	ТМЖП (см)			ТЗС (см)			иММЛЖ (г/м ²)		
	Н0	Н24	$\Delta \%$	Н0	Н24	$\Delta \%$	Н0	Н24	$\Delta \%$
1 (n=10)	1,08±0,03	0,96±0,04	-10,6±3,1**	0,99±0,04	0,89±0,03	-8,7±3,5*	133,2±6,8	111,2±8,6	-16,3±5,4*
2 (n=6)	1,07±0,06	0,92±0,03	-13,5±4,1**	1,06±0,05	0,87±0,02	-16,8±4,9*	148,27±18,8	103,8±9,8	-28,8±4,1*
3 (n=7)	1,00±0,02	0,84±0,04	-16,0±4,8**,#	0,98±0,03	0,81±0,04	-17,9±3,1**,#	138,9±15,1	95,8±15,0	-32,2±3,5**,#
4 (n=5)	1,01±0,02	0,89±0,03	-11,5±1,7**	0,76±0,03	0,82±0,03	-11,3±5,2*	111,9±4,4	90,0±3,12	-19,4±2,4**
Итого (n=28)	1,04±0,02	0,91±0,02	-12,7±1,9	0,98±0,02	0,84±0,01	-13,2±2,01	134,05±6,07	102,0±5,3	-23,4±2,4

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с Н0;
 ** - различия достоверны (p<0,001) по сравнению с Н0;
 # - различия достоверны (p<0,05) 3 группы по сравнению с 1 и 4-й группой

– концентрическая гипертрофия – увеличение иММЛЖ при ОТС левого желудочка >0,45 [18].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «STATGRAPHICS 3,0» на компьютере IBM PC / AT-386. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95%-й интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по t-критерию Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при p<0,05.

Результаты

Через 24 недели монотерапии установлено, что все использованные гипотензивные препараты достоверно (p<0,05) снижали систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) в дневное и ночное время (табл.1). При этом достоверных различий в степени снижения ДАД в дневное и ночное время между препаратами не наблюдалось. В то же время, степень снижения САД в дневное время была достоверно выше на фоне приёма арифона ретард и норваска, а в ночное время – на фоне арифона ретард по сравнению с группами пациентов, которые принимали моноприл и беталок ЗОК.

Анализ данных ЭхоКГ через 24 недели активного лечения показал, что все вышеперечисленные препараты достоверно снижали иММЛЖ и толщину стенок левого желудочка (табл.2). Однако, β-блокатор беталок ЗОК влиял на анализируемые параметры ГМЛЖ в меньшей степени, чем моноприл, норваск и арифон ретард. При этом в ряде случаев выявленные различия были статистически достоверны (табл.2). Степень снижения иММЛЖ, ТМЖП и ТЗС у пациентов 1-3 групп была сопоставимой.

Отдельно изучено влияние гипотензивных препаратов на иММЛЖ и толщину стенок левого желудочка у подгруппы больных с исходным наличием ГМЛЖ (табл 3). Также обнаружено, что все гипотензивные препараты достоверно снижали иММЛЖ, ТМЖП и ТЗС левого желудочка, однако β-блокатор беталок ЗОК – в меньшей степени. У больных, принимавших моноприл, норваск и арифон ретард степень снижения толщины стенок левого желудочка была сопоставима. Однако, на фоне терапии арифоном ретард выявлено максималь-

ное уменьшение иММЛЖ (почти 30%), что было достоверно больше по сравнению с терапией беталоком ЗОК (12%) и превышало соответствующие значения.

У больных с эксцентрическим типом ГМЛЖ наибольшее снижение иММЛЖ, ТЗС и ТМЖП обнаружено на фоне терапии арифоном ретард и норваском (табл.4). При этом выявленные различия между арифоном ретард, с одной стороны, моноприлом и беталоком ЗОК, с другой, были статистически достоверны.

Регресс ГМЛЖ концентрического типа оценивали только на фоне лечения моноприлом и норваском, поскольку в 3-й и 4-й группах подобных больных не было. Установлено, что моноприл достоверно снижал иММЛЖ и толщину стенок левого желудочка, тогда как норваск – лишь ТМЖП (табл.5).

Достоверных различий как в степени снижения толщины стенок левого желудочка, так и снижения иММЛЖ между препаратами не выявлено.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у пожилых больных с АГ 1-2 степени монотерапия ингибитором АПФ моноприлом, антагонистом кальция норваском, диуретиком арифоном ретард, β-блокатором беталоком ЗОК в течение 24 недель приводит к достоверному снижению САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы. При этом достоверных различий в степени снижения ДАД в дневное и ночное время между препаратами не наблюдалось. В то же время, степень снижения САД в дневное время была достоверно выше на фоне приёма арифона ретард и норваска, а в ночное время – на фоне арифона ретард по сравнению с группами пациентов, которые принимали моноприл и беталок ЗОК.

Как известно, актуальной проблемой фармакотерапии в кардиологии является поиск более индивидуальных подходов к лечению больных АГ. В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной.

ГМЛЖ является результатом адаптации сердца к нагрузке давлением, однако она представляет собой очень серьёзное осложнение АГ, поскольку оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. Доказано, что развитие ГМЛЖ у пациен-

тов с АГ ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений заболеваний и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ, сопоставимых по уровню АД [15]. Так, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ГМЛЖ (по данным ЭхоКГ) увеличен в 2-6 раз по сравнению с пациентами с нормальной ММЛЖ. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с АГ при наличии ГМЛЖ в 25 раз выше, чем при ее отсутствии [9]. Показано, что увеличение индекса ММЛЖ на 50 г/м² сопровождается увеличением риска ишемической болезни сердца на 50%. Относительный риск смерти при увеличении ММЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки левого желудочка на 0,1 см – приблизительно в 7 раз [6]. Поэтому одним из основных критериев при выборе гипотензивного препарата является его способность вызывать обратное развитие ГМЛЖ.

В литературе представлены результаты значительного количества исследований, посвященных изучению динамики ММЛЖ под влиянием терапии разными группами гипотензивных препаратов. Установлено, что, за исключением прямых вазодилататоров (гидралазин и миноксидил), все другие гипотензивные медикаменты способны вызвать обратное развитие ГМЛЖ при условии, что они применяются в достаточных дозах и не менее 6 месяцев [16,19]. Сообщения о влиянии различных гипотензивных препаратов на регресс ГМЛЖ довольно противоречивы, что в немалой степени объясняется различиями в применявшихся дозах препаратов, длительности терапии, методах диагностики ГМЛЖ и исходных значениях ММЛЖ [16].

Для оценки влияния препаратов различных классов гипотензивных групп на обратное развитие ГМЛЖ было проведено несколько мета-анализов [18]. Хотя качественно проведенные исследования существенно отличаются друг от друга, все они продемонстрировали, что наиболее эффективными препаратами в отношении регресса ГМЛЖ при применении в виде монотерапии, являются ингибиторы АПФ, за которыми следуют антагонисты кальция. Несколько менее эффективны ангиотензивные препараты и диуретики, и наименьшую эффективность продемонстрировали β-блокаторы.

По нашим данным, представители 4-х групп гипотензивных препаратов статистически достоверно снижали иММЛЖ, ТМЖП и ТЗС у пожилых больных АГ, в том числе и с исходной ГМЛЖ. Наименьшее влияние на обратное развитие ГМЛЖ оказывал β-блокатор бета-лок 30К: степень снижения анализируемых парамет-

ров была в 4-й группе пациентов достоверно меньшей по сравнению с больными 1-3-й групп. Данные результаты совпадают с выводами мета-анализов [7,13,19]. Степень снижения иММЛЖ и толщины стенок на фоне лечения ингибитором АПФ моноприлом и антагонистом кальция норваском была сопоставимой, что также согласуется с данными мета-анализов [13, 18,19]. В то же время, в настоящем исследовании диуретик арифон ретард снижал иММЛЖ, ТМЖП и ТЗС левого желудочка в такой же степени, что и ингибитор АПФ моноприл и антагонист кальция норваск, а при наличии у больных исходной ГМЛЖ даже превосходил их. По-видимому, это обусловлено тем, что во всех мета-анализах в классе диуретиков анализировали влияние на регресс ГМЛЖ гидрохлортиазида. Арифон ретард, являясь по химическому строению тиазидоподобным диуретиком, тем не менее, имеет принципиально отличительные механизмы действия. Арифон ретард обладает способностью оказывать прямое влияние на сосуды, обусловленное: регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки (трансмембранный транспорт кальция), усилением синтеза ПГЕ₂ (простагландина, вырабатываемого почками и обладающего сосудорасширяющим действием) и ПГ12 (простаглицлина, вырабатываемого эндотелиальными клетками и также вызывающего расширение сосудов) [14,16]. Этот сосудистый эффект возникает благодаря селективному связыванию молекулы индапамида, обладающей очень высокой липофильностью [4,5]. Кроме того, арифон ретард обладает оригинальным свойством – специфическим действием на уровне сердечной стенки, что способствует быстрому и эффективному снижению ГМЛЖ [10].

Наши результаты совпали с результатами исследования L.I.V.E. (Left ventricular hypertrophy: Indapamide SR Versus Enalapril), в котором для оценки их влияния на ГМЛЖ у больных АГ и ГМЛЖ (женщины: иММЛЖ>100г/м²; мужчины: иММЛЖ>120/м²), арифон ретард 1,5 мг/сут. сравнивали с ингибитором АПФ эналаприлом 20мг/сут. [10,11]. Через 9 месяцев лечения оба препарата снижали САД и ДАД в одинаковой степени. Однако, арифон ретард вызывал достоверное уменьшение иММЛЖ на 6 %, в то время как эналаприл – только на 1,4% (статистически не достоверно). Уменьшение иММЛЖ достигалось на фоне приёма арифона ретард, как за счет уменьшения внутреннего диаметра левого желудочка, так и, главным образом, за счет уменьшения ТЗС и ТМЖП. Тогда как, на фоне приёма эналаприла, статистически достоверные изменения наблюда-

Таблица 5

Изменение иММЛЖ и толщины стенок левого желудочка при гипотензивной монотерапии пожилых больных АГ с исходной ГМЛЖ концентрического типа (M±m)

Группы	ТМЖП (см)			ТЗС (см)			иММЛЖ (г/м ²)		
	Н0	Н24	Δ %	Н0	Н24	Δ %	Н0	Н24	Δ %
1(n=10)	1,3±0,04	1,12±0,05	-14,0±3,5**	1,12±0,01	0,95±0,03	-15,4±2,8**	151,33±7,6	123,8±9,9	-18,2±2,6**
2(n=7)	1,27±0,04	1,13±0,06	-11,3±3,4*	1,07±0,04	0,99±0,05	-7,4±4,0	129,0±12,03	117,2±12,7	-8,7±7,4

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с Н0; ** - различия достоверны (p<0,001) по сравнению с Н0.

лись только в отношении ТЗС левого желудочка. Таким образом, в исследовании L.I.V.E было продемонстрировано наличие у арифона ретард специфического действия на уровне сердечной стенки. Это свойство препарата особенно важно, поскольку, как было показано R. Соорег и соавт. [6], утолщение задней стенки сопряжено с высоким риском смерти.

При оценке влияния препаратов на обратное развитие ГМЛЖ в зависимости от исходного типа гипертрофии, мы выявили, что при эксцентрическом типе наибольшее снижение иММЛЖ, ТЗС и ТМЖП оказывала терапия арифоном ретард. При этом выявленные различия между арифоном ретард, с одной стороны, моноприлом и беталоком ЗОК, с другой, – были статистически достоверны. Это ещё раз подтверждает специфическое действие арифона ретарда на уровне сердечной стенки, полученное в исследовании L.I.V.E [10].

При концентрическом типе ГМЛЖ установили, что моноприл достоверно снижал иММЛЖ и толщину стенок левого желудочка, тогда как норваск – лишь ТМЖП. Таким образом, ингибитор АПФ моноприл одинаково эффективно влиял на регресс ГМЛЖ как при концентрическом, так и при эксцентрическом типе

ГМЛЖ, тогда как антагонист кальция амлодипин только при эксцентрическом типе ГМЛЖ. Наблюдаемая в наших исследованиях регрессия ГМЛЖ на фоне терапии моноприлом может быть объяснена подавлением ингибиторами АПФ трофической роли гуморальных факторов, стимулирующих клеточный рост, независимо от гемодинамического эффекта. Это подтверждает экспериментальные данные, где установлено, что ингибитор АПФ нормализует концентрацию миокардиального ангиотензина II, альдостерона и выработку норадреналина, уменьшает пред- и постнагрузку, вызывает эффективную регрессию гипертрофии мышечной и соединительной ткани левого желудочка [1].

ВЫВОДЫ

1. У пожилых больных АГ 1-2 ст. длительная гипотензивная монотерапия препаратами разных групп вызывает обратное развитие ГМЛЖ. Наименьшее влияние на регресс ГМЛЖ оказывает β -блокатор.

2. Диуретик арифон ретард снижает иММЛЖ и толщину стенок левого желудочка в такой же степени, что и ингибитор АПФ моноприл и антагонист кальция норваск, а при наличии у больных исходной ГМЛЖ превосходит эти препараты.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дядык А.И., Яровая Н.Ф., и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию миокарда левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией// Тер. архив.- 1995.- №8.- С.65-67.
2. Ощепкова Е.В., Рогозова А.Н., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертонии// Тер. арх.- 1994.- №8.- С.70-73.
3. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J. et al// J. Hypertens.- 1998.- V.16.-P.1677-1684.
4. Campbell DB, Moore RA. The pharmacology and clinical pharmacology indapamid// Postgrad. Med. J. -1981.-V.57 (suppl 2).- P. 7-17.
5. Campbell D.B., Taylor A.R., Hopkins Y.W., Williams J.R.B. Pharmacokinetics and metabolism of indapamid: a review// Curr. Med. Res. Opin.- 1977.-V.5(suppl1).-P.13-24.
6. Cooper R. S., Simmons B., Castaner A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independence of left ventricular function and coronary arteries severely narrowed// Am. J. Cardiol.- 1990.-V.65.-P. 441-445.
7. Cruickshank J.M. In: Left ventricular hypertrophy and regression. / Eds. J.M. Cruickshank, F.H. Messerli. London.- 1992.-P. 71-81.
8. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man// Circulation 1977.- Vol 55.- 613-618 P.
9. Ed. Abrams W.B., Beers M.H., Berkow R. The Merck Manual of Geriatrics//1995.-P. 494-513.
10. Gosse P., Dubourg O., Gueret P. et al. J. Am. Coll. Cardiol// 1999.-V. 33 (suppl A).-P.246.
11. Gosse P., Guez D., Gueret P. et al// J. Hypertens// 1998.-V.16.-P.531-535.
12. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension// J. of hypertension. - 1999. - Vol. 17. - Suppl. 2. - P. 151-183.
13. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of 109 treatment studies//Am. J. Hypertens.- 1992.-V. 5.-P.95.
14. Junquero D., Schini B., Vanhoutte P. Indapamid potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosin monophosphat by bradykinin in the canine femoral artery//Am. Heart J.- 1991.-V.122.-P.1204-1209.
15. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy and regression// London.- 1992.-V. 359.-P. 1600-1603.
16. Lebel M, Gbeassor FM, Grose J.H. Role of prostanoids in the antihypertensive action of indapamid// Drugs.- 1989.- V. 25(suppl 11).-P.53-58.
17. Lieve M., Gueret P., Gayret C. et al. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals// Hypertension.-1995.- V.25.- P.92-97
18. Messerli F. H., Glodzicki T. Лекции по артериальной гипертензии: Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка.
19. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies// JAMA. -1996.-V.275.-P.1507-1513
20. The Merck Manual of Geriatrics / Ed. Abrams W.B., Beers M.H., Berkow R. - N.J., USA. - 1995. - P. 494-513.

Поступила 14.03.2001

* * *

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ АБСОЛЮТНЫЙ И ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕГО ДИНАМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Хапаев Б.А., Ольбинская Л.И.

Кафедра внутренних болезней №2 лечебного факультета и курс клинической фармакологии и фармакотерапии ФПО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Резюме

У 30 больных (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст - 55,5±7,2 лет) с эссенциальной АГ 1-3 степени (ВОЗ/МОГ, 1999) оценен 10-летний абсолютный (АР) и относительный (ОР) сердечно-сосудистый риск с использованием специальной компьютерной программы, учитывающей вклад классических факторов риска по данным Фрамингемского исследования. АР больных АГ, рассчитанный по САД/ДАД, составил 15,4/17,8%, через 6 мес лечения небивололом снизился до 9,8/10,9% ($p<0,001$), стандартный АР для лиц такого же пола и возраста составил 5,4/6,7%. ОР, рассчитанный по САД/ДАД, составил 249/208%, через 6 мес терапии снизился до 98/65% ($p<0,001$) с достижением целевого уровня, рекомендуемого для больных АГ (<20%), у 23,3/53,3% больных. Снижение АР и ОР было обусловлено не только снижением АД, но и влиянием терапии на ГМЛЖ, отсутствием динамики уровней липидов и углеводов крови, а у курильщиков – также и вследствие прекращения курения.

Ключевые слова: антигипертензивное лечение, абсолютный сердечно-сосудистый риск, относительный сердечно-сосудистый риск, небиволол

Индивидуальный сердечно-сосудистый риск (ССР) у больных артериальной гипертензией (АГ) определяют как вероятность развития сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в течение определенного времени [2,7].

ССР оценивается по данным эпидемиологических исследований о частоте ССЗ в течение определенного периода времени (обычно от 5 до 10 лет).

Вероятность ССЗ определяется множеством факторов, наличие, выраженность и значимость которых у разных пациентов неодинаковы. В новых рекомендациях ВОЗ и Международного общества по гипертензии [9] приводится обширный список факторов (более 30), определяющих прогноз АГ, которые рекомендуется принимать во внимание при оценке ССР и выборе терапии. Среди них выделяют факторы риска ССЗ (повышенное систолическое и диастолическое АД, курение, общий холестерин более 250 мг/дл, сахарный диабет, пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, ожирение, микроальбуминурия и др.), поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, протеинурия и/или повышение концентрации креатинина в плазме, атеросклероз аорты и крупных артерий, ангиоретинопатия) и сопутствующие клинические состояния (инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность и др.) [9]. С учетом этих факторов рекомендуется оценивать абсолютный ССР за 10 лет у каждого больного АГ и отнести его к одной из 4 категорий риска – низкого (<15%), среднего (15-20%), высокого (20-30%) и очень высокого (>30%) [9].

Кроме того, на основе данных крупных эпидемиологических исследований созданы компьютерные программы, схемы и таблицы, оценивающие не только аб-

солютный, но и относительный ССР по сравнению со стандартным (нормальным) абсолютным ССР для лиц данного возраста и пола [2].

В связи с тем, что целью лечения больных АГ является возможность предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, фармакотерапия АГ должна проводиться в рамках стратегии индивидуального контролирования ССР, предусматривающая его динамическую оценку в процессе лечения [2,3,4,7,9]. Возможность снижения ССР у больных АГ посредством влияния на корригируемые факторы риска, в первую очередь, медикаментозного контролирования АГ, была доказана в ряде исследований [6, 9].

Целью исследования была оценка индивидуального абсолютного и относительного сердечно-сосудистого риска у больных АГ и его динамики под влиянием антигипертензивного лечения бета-адреноблокатором небивололом.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст 55,5±7,2 лет) с эссенциальной АГ 1-3 степени по классификации экспертов ВОЗ и Международного общества по гипертензии (1999). 1 ст. АГ была диагностирована у 13 (43,3%), 2 ст. - у 12 (40%), 3 ст. - у 5 (16,7%) больных.

Оценка 10-летнего абсолютного и относительного ССР до начала и через 6 мес. антигипертензивного лечения проводили с использованием компьютерной программы «Coronary Heart Disease Risk Calculator» (версия 1,0/ 1997 г.), производства компании «Pfizer Inc.», США. Программа позволяла оценивать ССР в последующие 10 лет на основании данных, полученных из Фрамингемского исследования [3,6].

Учитывался пол и возраст пациентов, уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) арте-

риального давления, курение, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), сахарного диабета, уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности.

Функции программы автоматически рассчитывали абсолютный ССР и относительный ССР пациента в течение следующих 10 лет.

За стандартный ССР принимался риск развития сердечно-сосудистого заболевания и осложнения в следующие 10 лет для некурящего человека с уровнями общего холестерина 180 мг/дл (4,66 ммоль/л), холестерина ЛПВП 45 мг/дл (1,17 ммоль/л) для мужчин и 55 мг/дл (1,42 ммоль/л) для женщин, с АД на уровне 120/80 мм рт.ст., без гипертрофии миокарда ЛЖ и сахарного диабета.

Для определения требуемых для оценки ССР параметров до лечения и через 6 мес. терапии проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографию и биохимические анализы крови. Оценка проводилась отдельно по среднесуточным показателям САД и ДАД.

Лечение АГ осуществляли в течение 6 мес. бета-1-адреноблокатором небивололом (Небилет, фирмы «Берлин-Хеми АГ / группа Менарини», Германия) в дозе 5-10 мг один раз в сутки. Монотерапия небивололом в дозе 5 мг/сут была достаточной у 9 (30%), в дозе 10 мг/сут – тоже у 9 (30%) больных, комбинацию небиволола и гидрохлотиозида получали 12 (40%) больных.

Статистическая обработка цифровых данных осуществлялась с применением программы Excel (7,0) в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовался парный t-тест Стьюдента. Рассчитывались средние величины, их стандартные ошибки и 95% доверительные интервалы (ДИ).

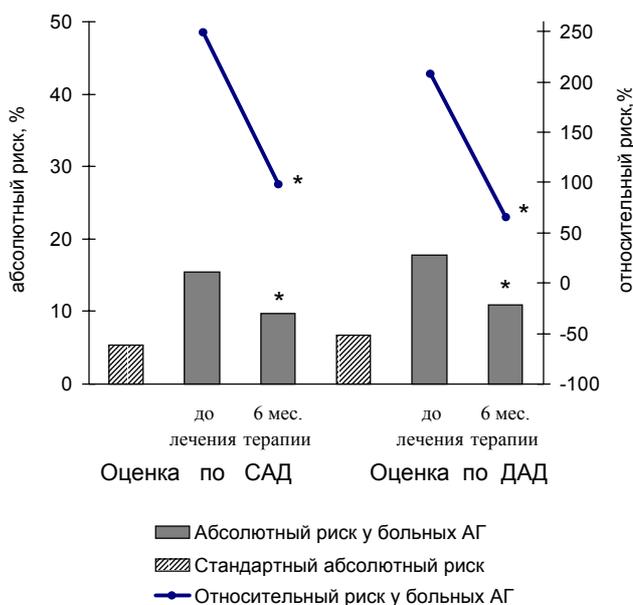


Рис. 1. Абсолютный и относительный (в сравнении со стандартным) 10-летний сердечно-сосудистый риск у больных АГ до лечения и через 6 мес. антигипертензивной терапии.

* - $p < 0,001$ достоверность снижения риска при лечении

Результаты.

До лечения абсолютный ССР больных АГ, рассчитанный по САД, составил 15,4%, (95% ДИ от 11,7 до 19,1%, рассчитанный по ДАД - 17,8% (95% ДИ от 13,3 до 22,3%) (рис. 1).

Через 6 мес. антигипертензивного лечения абсолютный ССР, рассчитанный по САД, снизился до 9,8% (95% ДИ от 6,9 до 12,7%), $p < 0,001$, рассчитанный по ДАД - до 10,9% (95% ДИ от 7,3 до 14,4%), $p < 0,001$ (рис.2).

До лечения 12 больных (40%) относились к группе низкого, 7 (23,3%) - среднего, 5 (16,7%) - высокого и 6 (20%) - очень высокого абсолютного риска. После лечения большинство больных (73%) относились к группе низкого риска, 2 (6,6%) - среднего, 4 (13,3%) - высокого и 2 (6,6%) - очень высокого абсолютного риска.

Стандартный ССР для лиц данного возраста и пола составил по САД 5,4% (95% ДИ от 4,2 до 6,6%), по ДАД - 6,7% (95% ДИ от 5,2 до 8,2%).

До лечения относительный ССР, рассчитанный по САД, превышал стандартный риск на 249% (95% ДИ от 158 до 340%), рассчитанный по ДАД - на 208% (95% ДИ от 141 до 274%).

Через 6 мес. антигипертензивной терапии относительный ССР, рассчитанный по САД, снизился до 98%

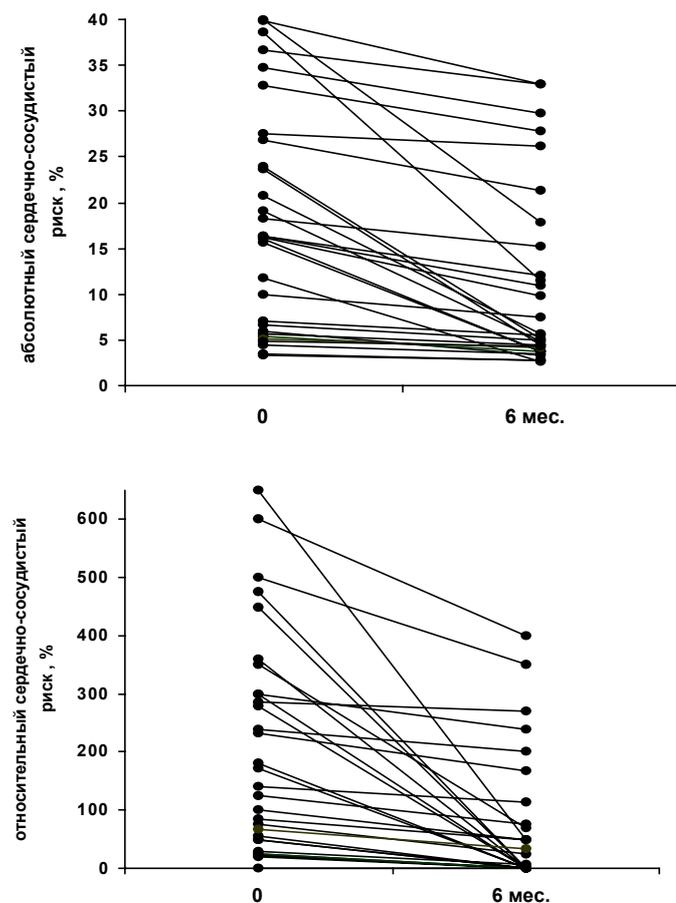


Рис. 2. Динамика индивидуального абсолютного и относительного 10-летнего сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 мес антигипертензивной терапии.

(95% ДИ от 40 до 156%), $p < 0,001$. Уровень относительного ССР, не превышающий 20%, был достигнут у 7 (23,3%) больных. Относительный ССР, рассчитанный по ДАД, снизился до 65% (95% ДИ от 24 до 107%), $p < 0,001$. Уровень менее 20% был достигнут у 16 (53,3%) больных.

Снижение ССР при антигипертензивном лечении было связано не только со снижением АД (отмечено достоверное снижение САД, ДАД, пульсового АД и двойного произведения в периоды бодрствования, сна и за сутки, а также снижение величины и скорости утреннего подъема АД), но и положительным влиянием лечения на ГМЛЖ. Признаки ГМЛЖ до лечения были выявлены у 14 (46,7%) больных, а через 6 мес. терапии – у 11 (36,7%) больных. Масса миокарда левого желудочка достоверно уменьшилась с $257,3 \pm 48,0$ до $233,4 \pm 45,3$ г ($-9,3\%$, $p < 0,05$).

Кроме того, не отмечено отрицательного влияния на уровень липидов и углеводов крови. У 1 больного на дополнительное снижение ССР повлияло прекращение им курения.

Обсуждение

Хотя основные положения о ССР были сформулированы 40-50 лет назад, концепция контролирования этого риска была принята в последнее десятилетие XX века с появлением эффективных методов медикаментозного воздействия на факторы риска и достижениями медицины, основанной на доказательствах [2,7,9].

Полученные результаты подтверждают важность оценки абсолютного и относительного ССР с учетом основных факторов риска, значение которых сегодня хорошо подтверждено, в ходе антигипертензивного лечения.

Исследование показало высокий удельный вес больных АГ с высоким и очень высоким абсолютным ССР (36,7%). Однако абсолютный ССР зависит от возраста и пола – факторов, на которые повлиять невозможно. Поэтому при лечении АГ более важна оценка относительного ССР, показывающего, насколько ССР превышает нормальный (стандартный) риск для лиц сходного пола и возраста.

Исследование показало, что оценка ССР позволяет одновременно учитывать несколько модифицируемых факторов риска и комплексно оценить воздействия на них антигипертензивных лекарств. Это важно в связи с многоплановостью эффектов лекарств, не только снижающих АД, но и влияющих на ГМЛЖ, липидный и углеводный обмен. Неблагоприятные метаболические эффекты некоторых лекарств, по-видимому, могут значительно снизить пользу от их применения, даже при хорошем антигипертензивном эффекте.

Возможность оценки ССР на основе САД и ДАД, по отдельности, учитывает существующую неоднородность больных ЭАГ, проявляющуюся в существовании систоло-диастолической, преимущественно систолической, преимущественно диастолической и изолированной систолической АГ.

Показанное в исследовании относительно быст-

рое снижение ССР, еще раз подчеркивает, что АГ вносит существенный вклад в увеличение ССР. У больных АГ, в сравнении с нормотензивными лицами, заболевания периферических артериальных сосудов отмечаются в 2 раза чаще, ИБС – в 3 раза, хроническая сердечная недостаточность – в 4 раза, инсульт – в 7 раз [6].

Кроме того, показано, что антигипертензивное лечение положительно влияет на уровень ССР путем воздействия на ГМЛЖ у 21,4% больных с ее эхокардиографическими признаками. ГМЛЖ является важным и независимым фактором риска [3,4,6,9], характерным для больных АГ. Так, по данным эхокардиографии, от 40% до 50% больных мягкой АГ имеют ГМЛЖ, а в возрасте старше 65 лет ГМЛЖ, как правило, сопутствует АГ [6].

Оценка ССР предоставляет возможность наглядно продемонстрировать больному, как можно снизить ССР, если достичь таких целей, как поддержание оптимального уровня АД, общего холестерина и ЛПВП, а также прекращение курения. Это может существенно улучшить сотрудничество врача и пациента в выполнении программ медикаментозного лечения, соблюдении диеты и здорового образа жизни. Так, курение является главным фактором риска для внезапной сердечной смерти и для заболеваний периферических артериальных сосудов, около 1/5 сердечно-сосудистых смертей связаны с курением [1]. В то же время, когда человек прекращает курение, ССР быстро снижается, независимо от стажа и интенсивности курения [4].

Полученные данные показали возможность достижения через 6 мес. терапии уровня относительного ССР, рассчитанного по САД и ДАД, не превышающего 20%, соответственно, у 23,3% и 53,3% больных АГ 1-3 ст. Относительный ССР менее 20% является рекомендуемым уровнем, которого желательно достичь при проведении лечения АГ, наряду со снижением абсолютного ССР [2,5].

Исследования в этой области направлены на оценку величины влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность других предикторов ССР, в том числе получаемых новыми высокотехнологичными методами, например, СМАД (нарушенный циркадианный ритм АД, высокая вариабельность АД).

Кроме того, актуальна оценка влияния на ССР этнических, социально-экономических и географических факторов, которые экспертами ВОЗ и Международного общества гипертензии также отнесены к факторам, определяющим прогноз при АГ [9]. По данным проекта WHO MONICA, оценивающего тренды и детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, частота ИБС может различаться до 8 раз между странами, с нарастающим с юга на север градиентом [8].

Развитие стратегии оценки ССР даст возможность реализовать новый подход к контролированию ССР, основанный не только на их непосредственном лечении, но и на профилактике.

ВЫВОДЫ

1. Динамическая оценка индивидуального абсолютного и относительного ССР у больных АГ позволяет оценить прогноз заболевания и влияние на него антигипертензивного лечения.

2. У больных АГ 1-3 степени определяется повышенный абсолютный ССР по сравнению со стандартным ССР, определенным по данным Фрамингемского исследования. Абсолютный ССР обследованных больных АГ, рассчитанный по САД, составил 15,4%, рассчитанный по ДАД - 17,8%, а стандартный ССР для лиц такого же пола и возраста - 5,4% и 6,7%, соответственно.

3. Через 6 мес. антигипертензивного лечения небивололом в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом абсолютный ССР, рассчитанный по

САД, достоверно снизился до 9,8%, рассчитанный по ДАД - до 10,9%.

4. До лечения относительный ССР, рассчитанный по САД, превышал стандартный риск на 249%, рассчитанный по ДАД - на 208%, через 6 мес. антигипертензивной терапии, снизился до 98% и 65%, соответственно. Уровень относительного ССР меньше 20%, рассчитанный по САД и ДАД, был достигнут у 23,3% и 53,3% больных, соответственно.

5. Снижение ССР при лечении больных АГ обусловлено не только снижением АД, но и положительным влиянием терапии на ГМЛЖ, отсутствием отрицательной динамики уровней липидов и углеводов крови, а у курильщиков – также и вследствие прекращения курения.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Heart Association. 1997 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, 1996.
2. Amouyel P. The concept of individual cardiovascular risk management// Eur. Heart J. Supplements 2000; 2 (Suppl. D): D2-3.
3. Anderson K.M., Wilson P.W.F., Odell P.M., Kannel W.B. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals // Circulation 1991; 83: 356-362.
4. Black H.R. Cardiovascular Risk Factors/ In: Zaret B.L., Moser M., Cohen L.S., eds. Yale University School of Medicine Heart Book. New York: Hearst Books; 1992: 29-31.
5. Jackson R., Barahm P., Bills J. et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document//Br. Med. J. 1993; 307: 107-110.
6. McMahon F.G. Synopsis/ In: Management of Essential Hypertension. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1984: 58.
7. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention//Eur. Heart J. 1998; 19: 1434-1503.
8. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. et al. For the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations//Lancet 1999; 353: 1547-1558.
9. WHO/ISH guidelines for the management of hypertension// J. Hypertens. 1999; 17: 151-183.

Abstract

We have estimated the 10-year absolute (AR) and relative (RR) cardiovascular risk in 30 patients (12 men and 18 women, mean age $55,5 \pm 7,2$ years with essential hypertension, mild to severe (WHO/ISH, 1999) with the usage of a computer program dealing with the contribution of various risk factors in the Framingham study. The AR calculated from SBP/DBP, equaled 15.4/17.8%, decreasing to 9.8/10.9% after 6 months of Nebivolol treatment ($p < 0,001$), whereas the standard AR for the same age and sex made 5.4/6.7%. The RR, calculated from SBP/DBP OP, equaled 249/208%, decreasing to 98/65% after 6 months of treatment ($p < 0,001$) with the target level recommended for hypertensive patients (<20%) achieved in 23,3/53,3%. Decreases in AR and RR was not just due to a BP decrease but also the influence of treatment on LVH, absent dynamics of blood lipid and carbohydrate levels, and in smokers – the effect of quitting.

Keywords: antihypertensive treatment, absolute cardiovascular risk, relative cardiovascular risk, Nebivolol.

Поступила 13.06.2000

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИОТЕНЗА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Баграмова Ю.А., Рыбкина Т.Е., Гедгафова С.Ю., Кузьмичев И.А.

Кафедра внутренних болезней N1 (зав. каф.- акад. РАМН, проф.А.И. Мартынов) Московского государственного медико - стоматологического университета

В многочисленных популяционных исследованиях установлено, что распространенность артериальной гипертонии (АГ) увеличивается с возрастом, и у лиц старше 60 лет ее частота превышает 50% [13]. Наличие АГ оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни пожилых пациентов, поскольку она является фактором риска развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инсульт, ишемическая болезнь сердца, а также преждевременной смерти. У пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний - в 2-5 раз [13]. Поэтому выработка тактики лечения АГ является одной из наиболее важных проблем гериатрической кардиологии.

Большое количество гипотензивных препаратов различных групп создает определенные трудности при выборе оптимального медикамента для коррекции артериального давления (АД). Особенно сложен выбор гипотензивного препарата у пожилых больных в связи с наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакодинамики лекарственных препаратов и большим числом побочных эффектов.

Одними из наиболее часто используемых медикаментозных препаратов для лечения АГ в настоящее время являются гипотензивные средства центрального действия или симпатолитики. К препаратам нового, третьего, поколения лекарственных средств центрального действия относится моксонидин (физиотенз). Физиотенз обладает селективностью и высоким сродством к имидазолиновым рецепторам подтипа 1. Физиотенз занимает участки связывания имидазолина, что ведет к снижению симпатической активности и последующему снижению периферического сопротивления в артериолах без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики. Показано, что физиотенз обладает относительно слабым сродством к α_2 -адренорецепторам, поэтому такие побочные эффекты, как сухость во рту и седативный эффект, менее выражены. Это способствует более хорошей переносимости данного препарата [20].

Около 80-90% пероральной дозы физиотенза всасывается и не подвергается значительной первичной деградации в печени [21]. Биодоступность составляет 88%. Около 10% получаемой дозы претерпевает химические превращения, в результате которых образуется 4,5-дегидромоксонидин и производное гуанидина, обладающие слабым антигипертензивным действием [21]. Пик концентрации физиотенза в плазме наблюдается через

60 минут после приема, а среднее значение периода полувыведения из плазмы составляет, примерно, 2 часа [22]. Несмотря на относительно короткий период полувыведения, по данным ряда авторов, АД эффективно регулируется однократным приемом препарата [23]. Это можно объяснить достижением эффективной концентрации физиотенза в тканях-мишенях (ростро-вентролатеральной области продолговатого мозга), которая не отражается на уровне препарата в плазме. Более 90% дозы физиотенза выводится с мочой [21]. У больных с нарушениями функции почек период полувыведения увеличивается и наблюдается снижение общего клиренса. Физиотенз противопоказан больным с серьезными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) [21].

Стандартные токсикологические исследования не выявили тератогенного, мутагенного или канцерогенного потенциала физиотенза [16]. Также не выявлено серьезного побочного действия препарата на органы или системы органов. Первые открытые клинические испытания показали значительное снижение систолического и диастолического АД под влиянием физиотенза [20, 11, 15, 19]. После прекращения лечения физиотензом «синдрома отмены» не наблюдали.

Однако, в доступной литературе практически отсутствуют данные об эффективности и безопасности физиотенза у больных АГ старше 60 лет, что и определило цель настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование включены 10 больных (6 мужчин, 4 женщины) в возрасте 60-75 лет (средний возраст $66,4 \pm 3,7$ лет) с нелеченной или неэффективно леченной АГ I-II степени (систолическое артериальное давление (САД) более 140, но менее 180 мм рт. ст. и/или диастолическое (ДАД) более 90, но менее 110 мм рт. ст.) по классификации ВОЗ [10]. Средняя длительность АГ составила $17 \pm 5,3$ года. Из 10 пациентов 8 имели изолированную систолическую АГ, 2 - систоло-диастолическую АГ. Критериями исключения являлись зависимость от алкоголя, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до исследования, сердечная недостаточность II-IV фазы по NYHA, стеноз аорты, двухсторонний стеноз почечных артерий, нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения III-IV функционального класса, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, хронические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы в стадии обострения,

значительно влияющие на оценку исследуемых параметров, почечная или печеночная недостаточность, злокачественные, аутоиммунные и эндокринные (кроме инсулиннезависимого сахарного диабета II типа в стадии компенсации) заболевания, выраженное ожирение (индекс массы тела выше 40 кг/м²), гиперкалиемия (калий в сыворотке крови выше 5,5 ммоль/л).

Больным, получавшим ранее гипотензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли все гипотензивные препараты. Пациенты продолжали получать все другие медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний.

После проведения первичного обследования (суточное мониторирование артериального давления, лабораторные исследования - холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, глюкоза, креатинин, калий сыворотки крови, эхокардиография (ЭхоКГ), исследование качества жизни (КЖ), нейро-психологическое обследование) всем пациентам был назначен физиотенз в качестве монотерапии в начальной дозе 0,2 мг один раз в сутки для больных с мягкой АГ и 0,4 мг один раз в сутки - для пациентов с умеренной АГ. На 4-й неделе лечения (Н4) определяли уровень АД (по данным суточного мониторирования) и КЖ пациентов. В том случае, если не были достигнуты критерии эффективности (среднесуточное АД по данным мониторирования менее 135/85 мм рт.ст.), дозу физиотенза увеличивали в 2 раза. При этом, при повышении АД в ночные часы (средне ночное АД по данным мониторирования более 120/80 мм рт.ст.) режим дозирования физиотенза изменяли: препарат назначали 2 раза в сутки (утро, вечер). Если при контрольном мониторировании отмечалось повышение лишь среднедневного АД (более 140/90 мм рт.ст.) удвоенную дозу физиотенза назначали один раз в сутки утром. Тем пациентам, которым после второго обследования (Н4) потребовалось увеличение дозы препарата, на 7-й неделе лечения проводили повторное суточное мониторирование АД. При отсутствии критериев эффективности дозу физиотенза увеличивали до максимальной (0,4 мг/сут.). Окончательной считали либо максимальную дозу препарата (0,4 мг/сут.), либо ту максимальную дозу физиотенза, при приеме которой у больного не возникали побочные эффекты, либо дозу препарата, на которой были достигнуты критерии эффективности коррекции АГ. После достижения окончательной дозы препарата она оставалась неизменной до конца исследования, т.е. до 24-й недели лечения (Н24). На 24 неделе исследования при финальном визите пациенту повторно проводили суточное мониторирование АД, ЭхоКГ, лабораторные исследования, нейро-психологическое обследование, определение КЖ.

Регистрацию побочных эффектов производили на всех этапах исследования.

АД-мониторирование осуществляли с использованием комплекса АВРМ-04 фирмы "Mediteck" (Венгрия) в течение 24-х часов с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными интервалами в ночное время [5]. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% изме-

рений.

При трансэхокардиальной эхокардиографии в одно- и двухмерном режимах на аппарате "Toshiba-140A" (Япония) измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) левого желудочка. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek [9]. Вычисляли индекс ММЛЖ как ММЛЖ/площадь поверхности тела.

Нейропсихологическое обследование проводили всем пациентам по схеме А.Р. Лурия, включавшее, в частности, субтесты по произвольному запоминанию (слухоречевая и зрительная память) и мышлению [1,2]. Качество жизни (КЖ) определяли на основании результатов самооценки пациентов по шкалам VAS (Visual Analog Scale) и DISS (Disability Scale). Шкала VAS представляет собой линию длиной 100 мм, на которой больной точкой отмечал свое представление о самочувствии в начале и конце 6-месячного курса лечения, причем второй раз - не имея перед глазами результатов первой самооценки. Шкала DISS включала три подраздела: работа, социальная (общественная) и семейная (личная) жизнь, и имела 10-балльную систему оценки: 0 - нарушений нет, 1-3 балла - минимальные нарушения, 4-6 - умеренные, 7-9 - тяжелые и 10 - несостоятельность.

Вышеуказанные лабораторные исследования проводили с использованием общепринятых методик и повторяли их в конце лечения.

Переносимость лечения оценивали по следующим критериям: отсутствие побочных эффектов - «отличная», нерезко выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы - «хорошая», побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы - «удовлетворительная» и тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата - «неудовлетворительная» [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «STATGRAPHICS 3,0» на компьютере IBM PC/AT-386. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и 95%-й доверительный интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по t-критерию Стьюдента. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 -квadrat по Пирсону. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты

Через 24 недели на фоне лечения физиотензом в окончательной дозе (0,2 мг/сут - 4 пациента, 0,4 мг/сут - 6) было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение САД в дневное и ночное время (табл.1). Достоверного изменения средней ЧСС, как в дневные, так и в ночные часы, не отмечено (табл.1).

При анализе данных эхокардиографии через 24 недели лечения физиотензом установлено достоверное снижение ММЛЖ (в среднем на 13%), а также толщины стенок левого желудочка (в среднем на 7%) (табл.2).

Таблица 1

**Динамика АД (мм рт.ст.) через 24 недели лечения
Физиотензом пожилых больных с эссенциальной АГ
(M±m; n=10)**

	Н0	Н24
Среднее САД (день)	154,4±3,6	147,2±2,5*
Среднее ДАД (день)	88,0±2,4	83,3±3,6
Среднее САД (ночь)	148,0±4,1	135,4*
Среднее ДАД (ночь)	78,8 ±2,7	72,7±2,6
Среднее ЧСС (день)	152,2±3,5	150,2±3,1
Среднее ЧСС (ночь)	83,2±3,0	82,2±2,2

Примечание. * - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с Н0.

При исследовании памяти больных установлено, что данный препарат оказывает положительное воздействие на различные составляющие мнестического процесса. Так, через 24 недели лечения в 2 раза (с 50 до 25 %) уменьшилось количество пациентов, допускавших ошибки в виде парафазий (т.е., когда больной при воспроизведении слов по памяти заменял их другими, близкими по смыслу или по звучанию), что свидетельствует о возрастании точности запоминания. Анализ данных, полученных при исследовании различных компонентов мыслительной деятельности у пациентов, принимавших физиотенз, позволяет говорить об улучшении операциональной стороны мышления. Так, если при первичном обследовании задания на уровень обобщения в наглядно-образной сфере правильно выполняли 50% больных, то через 24 недели лечения их количество возросло до 62,5%.

Анализ КЖ у пожилых больных АГ показал, что большая часть пациентов (60%) расценивали свое состояние по шкалам опросника DISS как умеренные нарушения, 20% - как легкие нарушения, 10% - как тяжелые. Отсутствие каких-либо нарушений отметили 10% больных. Через 4 недели лечения препаратом физиотенз достоверно улучшились КЖ больных по шкале “работа” и “социальная жизнь” (табл.3). При этом по шкале “работа” уменьшилось количество пациентов с умеренными нарушениями и увеличилось - с минимальными. По шкалам “общее самочувствие» и “личная жизнь” достоверных изменений не выявлено (табл.3).

Через 24 недели лечения достоверно улучшились все анализируемые показатели КЖ: “общее самочувствие” (+12,8%), “работа” (-32,4%), “социальная жизнь” (-48,5%), “личная жизнь” (-31,3%) (табл.3). При этом никто

Таблица 2

**Изменение ММЛЖ и толщины стенок левого
желудочка через 24 недели лечения физиотензом
пожилых больных с эссенциальной АГ (M±m, n=10)**

Показатель	Н0	Н24	Δ%
ММЛЖ (г)	225,6±21,4	195,4±13,3*	-13,3± 4,6*
ТМЖП (см)	1,1±0,56	1,04±0,24	-5,45±2,9
ТЗС (см)	0,88±0,03	0,8±0,03	-9,09±2,8

Примечание. * - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с Н0.

из больных не расценил свои нарушения по этим шкалам как “тяжелые”, уменьшилась группа пациентов с умеренными нарушениями (до 30%), возросло количество обследуемых лиц с отсутствием (20%) и/или легкими нарушениями (40%).

У 8 больных (80%) при лечении физиотензом побочных эффектов не зарегистрировано - отличная переносимость. Хорошая переносимость установлена у 2 пациентов (20%). Тяжелых побочных эффектов, требующих отмены препарата (неудовлетворительная переносимость), не зарегистрировано. У одного больного выявлена дневная сонливость, у другого – диспептические явления после приема препарата.

Достоверных изменений биохимических показателей (холестерин, триглицериды, ЛПВП, глюкоза, креатинин, калий) выявлено не было.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у пожилых больных с АГ I-II степени монотерапия физиотензом в течение 24 недель приводит к достоверному снижению САД в дневные и в ночные часы.

Как известно, актуальной проблемой фармако-терапии в кардиологии является поиск более индивидуальных подходов к лечению больных АГ. В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной.

Наиболее характерным поражением сердца при АГ является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Выявление ГМЛЖ имеет важное клиническое значение, поскольку ее наличие оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. Доказано, что развитие ГМЛЖ у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ, сопоставимых по уровню АД [12]. Так, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ГМЛЖ (по данным ЭхоКГ) увеличен в 2-6 раз по сравнению с пациентами с нормальной ММЛЖ. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с АГ при наличии ГМЛЖ в 25 раз выше, чем при ее отсутствии [14]. Показано, что увеличение индекса ММЛЖ на 50 г/м2 сопровождается увеличением риска ишемической болезни сердца на 50%. Относительный риск смерти при увеличении ММЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки левого желудочка на 0,1 см - приблизительно в 7 раз [18]. Поэтому одним из основных критериев при выборе гипотензивного препарата является его способность вызывать обратное развитие ГМЛЖ.

В литературе представлены результаты значительного количества исследований, посвященных изучению динамики ММЛЖ под влиянием терапии разными группами гипотензивных препаратов. Литературные данные свидетельствуют о неоднозначном влиянии гипотензивных препаратов центрального действия или симпатолитиков на ММЛЖ. Противоречивость резуль-

татов проведенных исследований можно объяснить различиями в продолжительности лечения, методах диагностики ГМЛЖ и исходных значениях ММЛЖ [8]. Кроме того, симпатолитики разных поколений могут оказывать неодинаковое действие на ММЛЖ вследствие особенностей влияния на параметры симпатической активности. В доступной литературе мы не нашли данных о влиянии физиотенза на ММЛЖ у пожилых пациентов с АГ.

По нашим результатам, 6-месячная терапия физиотензом у пациентов старше 60 лет с длительно существующей (средняя длительность $17 \pm 3,4$) мягкой и умеренной эссенциальной АГ привела к достоверному снижению индекса ММЛЖ на $13,3 \pm 4,6\%$. При этом уменьшились толщина стенок: межжелудочковой перегородки на $-5,45\%$, а задней стенки - на $9,1\%$.

Таким образом, у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной АГ терапия физиотензом обуславливает снижение ММЛЖ, что может оказывать благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность этих пациентов.

Анализ полученных данных позволил выявить у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной АГ некоторые закономерности воздействия длительной (в течение 24 недель) гипотензивной терапии физиотензом. Так, в области интеллектуальной деятельности наблюдалась положительная динамика - повысились возможности больных в выполнении действий, требующих более высокого уровня обобщения в наглядно-образной сфере. Кроме того, на фоне лечения физиотензом возросла точность припоминания, поскольку пациенты стали допускать меньше ошибок по типу парафазий при воспроизведении запоминаемого материала.

Сопоставление полученных данных с представлениями о вкладе дифференцированных зон мозга в обеспечение различных параметров памяти и мышления позволяет высказать предварительное предположение об избирательном влиянии гипотензивной терапии моксонидином на уровень функционирования различных структур мозга. Так, повышение возможностей выполнения заданий на уровень обобщения в наглядно-образной сфере и точности припоминания свидетельствует об улучшении деятельности конвекситальных префронтальных отделов лобных долей [2,3].

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что гипотензивная терапия оказывает общее положительное влияние на адаптивные возможности ста-

реующих пациентов, уменьшая патогенное влияние повышенного АД на функционирование префронтальных структур мозга, ответственных за программирование, регуляцию и контроль психической деятельности. Снижение этого патогенного воздействия ведет к стабилизации происходящих при старении изменений и повышает возможности овладения приспособительными стратегиями, что является одним из самых важных условий так называемого благополучного старения, повышает социальную адаптацию и КЖ пожилых людей.

Таким образом, монотерапия физиотензом в течение 24 недель оказывает положительное влияние на точность запоминания и мышление, что свидетельствует об улучшении функционирования лобных долей головного мозга.

Литературные данные свидетельствуют об ухудшении КЖ у пациентов с АГ, при этом выявлена корреляционная зависимость уровня АД и ряда показателей, характеризующих КЖ [4]. Как известно, в 90-95% случаев наличие АГ обуславливает необходимость пожизненного приема гипотензивных медикаментов [17]. В связи с этим, встает вопрос о необходимости подбора таких препаратов, которые будут не только эффективно стабилизировать АД, но и не ухудшат КЖ больного, а, по возможности, и улучшат его. В последние годы этой проблеме уделяют внимание многие исследователи. При определении тактики лечения больных с АГ особого внимания заслуживают пожилые пациенты, поскольку преклонный возраст, сопутствующие хронические заболевания, социальные и материальные проблемы способствуют более значительному снижению их КЖ, по сравнению с лицами молодого возраста. В то же время, данные о влиянии медикаментозной коррекции повышенного АД на КЖ гериатрических пациентов малочисленны. В некоторых работах сообщается об отсутствии отрицательного влияния гипотензивной терапии на КЖ пожилых пациентов с АГ. Данных о влиянии физиотенза на КЖ пожилых пациентов с АГ в доступной литературе мы не встретили.

В результате нашего исследования через 4 недели лечения физиотензом выявлено достоверное улучшение КЖ пожилых больных с АГ по шкалам "общее самочувствие" и "работа", а через 24 недели - по всем анализируемым параметрам КЖ. При этом пациенты с исходно умеренными нарушениями в работе, социальной и личной жизни, через 6 месяцев расценили их как "начальные", а больные, которые в начале лечения оценивали свои нарушения как начальные, констатировали

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни у пожилых больных мягкой и умеренной АГ на фоне лечения физиотензом ($M \pm m$, n=10)

Показатель	H0	H4		H24	
		Абс.	$\Delta\%$	Абс.	$\Delta\%$
Самочувствие (мм)	$48,6 \pm 2,3$	$50,5 \pm 3,2$	+3,9	$54,8 \pm 3,4$	+12,8*
Работа (баллы)	$3,4 \pm 0,2$	$2,9 \pm 1,2$	-14,7*	$2,3 \pm 0,4$	-32,4*
Социальная жизнь (баллы)	$3,3 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,3$	-15,2*	$1,7 \pm 1,0$	-48,5*
Личная жизнь (баллы)	$3,2 \pm 1,1$	$3,1 \pm 0,9$	-3,1	$2,2 \pm 0,7$	-31,3*

Примечание * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

отсутствие нарушений по анализируемым параметрам КЖ. Следовательно, физиотенз существенно улучшает КЖ пожилых больных с мягкой и умеренной АГ, что соответствует результатам единичных исследований о благоприятном влиянии препаратов центрального действия на КЖ пациентов данной возрастной группы [7].

Существенное улучшение КЖ при лечении физиотензом, установленное в настоящем исследовании, можно объяснить также его хорошей переносимостью (100% пациентов - "отличная" или "хорошая") и положительным влиянием на память и мышление пожилых больных.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости физиотенза у пожилых больных с эссенциальной АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. С.- Петербург, 1997г.
2. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М., МГУ. 1962г.
3. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М., МГУ. 1979г.
4. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В. Качество жизни больных с эссенциальной артериальной гипертензией // Международный медицинский журнал. - 1999. - N.2. - С. 11-15.
5. Ощепкова Е.В., Rogozova A.H., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертонии // Тер. арх. 1994; № 8:70-73.
6. Э.Б. Тхостова, А.Ю. Прошин, Ю.Б. Белоусов. Гипотензивная эффективность Цинта (моксонидина) у больных с мягкой и умеренной гипертонией по данным суточного мониторинга артериального давления. // Клини. фарм. и тер. - 1998. - N.1. - С. 36-38.
7. Benetos A., Albaladejo P., Levy B.J. Acute and long-term of angiotensin-converting enzyme on larger arteries and cardiac hypertrophy: mechanical and structural parameters // J. Hypertens. 1994;12:Suppl 4:21-29.
8. Cooper R. S., Simmons B., Castaner A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of left ventricular function and coronary arteries severely narrowed // Am. J. Cardiol. 1990;65:441-445.
9. Devereux R. и Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man // Circulation. - 1977. - Vol.55. - P.613-618.
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. - 1999. - N.17 (2). - P. 151-183.
11. Hamilton C.A. Chemistry, mode of action and Experimental pharmacology of moxonidine. In: Van Zwieten P.A., et al, editors. The putative 11- Imidazoline Receptor Agonist Moxonidine/2nd Edition. London: Roy Soc. Med. 1996. № 7. P: 30.

ВЫВОДЫ

1. Длительная терапия физиотензом пожилых больных с мягкой и умеренной АГ обеспечивает снижение АД в дневное и ночное время, а также вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.
2. Лечение физиотензом уменьшает патогенное влияние АГ на функционирование префронтальных структур мозга, что проявляется в улучшении памяти (точность запоминания) и параметров мышления.
3. Терапия физиотензом улучшает качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией.
4. У пожилых пациентов с мягкой и умеренной АГ отмечена хорошая переносимость физиотенза, благодаря сравнительно низкой частоте и незначительной выраженности побочных эффектов.

12. Hanson L. Left ventricular hypertrophy // High Blood Pressure. - 1993. - N. 2, Suppl 1. - P. 2-4.
13. The Merck Manual of Geriatrics / Ed. Abrams W.B., Beers M.H., Berkow R. - N.J., USA. - 1995. - P. 494-513.
14. Kannel W.B. In: Left ventricular hypertrophy and regression. Eds. J. M. Cruickshank, F.H. Messerli. London 1992;359:1600-1603.
15. Kirch W., Hutt H-J., Planitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine // Clin. Pharmacokinet. 1988. № 15. P:245-253.
16. Kuppers H.E., Jager B.A., Luszick J.H., et al. Placebo controlled comparison of the efficacy and tolerability of one-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension // J Hypertension. 1997. № 15. P: 93-97.
17. Leonetti G., Comerio G., Cuspidi C. et al. Evaluating quality of life in hypertensive patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; 23 Suppl 5. - P.45-47
18. Levy D., Savage D., Garrison K. et al. Echocardiographic criteria for the left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study // Am. J. Cardiol 1987;59:956-960.
19. Mitrovic V., Patyna W., Huting J., Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1991. №5. P: 967-972.
20. Reid J. L., Wing L.M., Dargie H. J., et al. Clonidine withdrawal in hypertension: changes in blood-pressure and plasma and urinary noradrenaline // Lancet. №1. 1977. P. 1171-1174.
21. Schwarz W., Kandziora J. Langzeiterfahrungen mit moxonidin, einem neuen antihypertensivum // Fortschr Med. 1990. №32. P: 616-620.
22. Theodor R., Weimann H-J., Weber W., et al. Absolute bioavailability of moxonidine // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1991. №16(2). P: 153-159.
23. Trenk D., Wagner F., Jahnchen E., et al. Pharmacokinetics of moxonidine after single and repeated daily doses in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 1987. №27. P: 988-993.

Поступила 27.02.2001

* * *

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ЭПРОСАРТАНА У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО* ИССЛЕДОВАНИЯ

Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б.

Московская Медицинская Академия им.И.М.Сеченова

Гипертоническая болезнь остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в большинстве стран мира. Около 20% взрослого населения имеет ДАД более 95 мм рт.ст., и почти каждый третий - более 90 мм рт.ст. Данные Фремингемского исследования и других крупных эпидемиологических исследований показали, что риск развития инсульта, инфаркта и сердечной недостаточности прямо пропорционален уровню АД [1,2].

Целью антигипертензивной терапии является эффективное снижение АД, позитивное влияние на состояние органов-мишеней, а также снижение заболеваемости и увеличение продолжительности жизни пациентов. При этом медикаментозное лечение должно оказывать положительное субъективное действие, улучшая качество жизни конкретного пациента. Лечение артериальной гипертензии, как правило, связано с длительным применением лекарственных препаратов. Несомненным преимуществом обладают препараты длительного действия, поскольку в этом случае больной лучше соблюдает режим приема лекарства.

Новые перспективы открываются в связи с использованием в клинической практике группы антигипертензивных препаратов, действие которых основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уровне ангиотензиновых рецепторов 1 типа (АТ₁ - рецепторы).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в регуляции АД и водно-электролитного баланса. Ангиотензин II - это вазоконстриктивный гормон, который, кроме того, способствует задержке натрия и воды, а также увеличивает активность симпатoadреналовой системы и вызывает структурные изменения миокарда и гладкой мускулатуры сосудов. Существует связь между тканевой РААС и развитием атеросклероза, гипертрофии мышечных клеток и фиброзом.

Высокая активность ренина в плазме крови, гиперактивность РААС является прогностически неблагоприятным показателем при ГБ и сочетается с увеличением вероятности развития острого инфаркта миокарда.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II - это препараты нового поколения антигипертензивных лекарственных средств, которые рекомендованы ВОЗ-МОГ(1999г.) для длительного лечения артериальной гипертензии.

В нашей стране проведено многоцентровое, открытое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности эпросартана у больных гипертонической болезнью. Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности длительного лечения антагонистом рецепторов ангиотензина II больных мягкой и умеренной гипертонией.

Материалы и методы

В исследование был включен 121 больной (средний возраст - 53,5 + 10,1 лет) мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД в положении сидя - 95-114 мм рт.ст. и САД - более 150 мм рт.ст.). Мужчин было 47 (38,8%), женщин - 74 (61,2%). Длительность заболевания колебалась и в среднем составила 11,6 + 8,1 лет.

В исследование не включались больные сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими комплексной терапии: инфаркт миокарда в течение последних трех месяцев, предшествующих лечению; нарушение мозгового кровообращения в течение 6 последних месяцев; нестабильная стенокардия; сердечная недостаточность II-IV класса по NYHA; гемодинамически значимые поражения сердечных клапанов; устойчивая тахикардия (ЧСС > 120 уд/мин), брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени; сахарный диабет (кроме диабета II типа, компенсированного); беременные и кормящие женщины, а также женщины детородного возраста, не применяющие адекватных методов контрацепции; больные с психическими заболеваниями или злоупотребляющие алкоголем.

Пациентам, соответствующим критериям включения и давшим письменное информированное согласие, после 10 дней отмены предшествующей антигипертензивной терапии начинали лечение эпросартаном в дозе 600 мг однократно утром. Через 3 недели больным с недостаточным снижением АД (ДАД > 90 мм рт.ст.) доза эпросартана увеличивалась до 800 мг/сут. Общая длительность активной терапии составила 12 недель.

Примечание: * В исследовании принимали участие: Л.И. Ольбинская, Т.Б. Андрущишина (кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГПО ММА им.И.М.Сеченова), Л.Б. Лазебник, И.А. Комиссаренко (кафедра геронтологии РМАПО), Б.А. Сидоренко, Н.М. Савина (кафедра кардиологии и общей терапии ПМЦ), Ю.Б. Белоусов, Э.Б. Тхостова (кафедра клинической фармакологии РГМУ), С.Б. Фитилев, Б.В. Астахов (кафедра клинической фармакологии УДН), С.Ю. Марцевич, Ю.Э. Семенова, Н.П. Кутищенко (Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины).

Для оценки эффективности использовали традиционный метод измерения АД в положении сидя после 5 минут отдыха. Хорошая эффективность считалась при снижении ДАД до 90 мм рт.ст. и менее, удовлетворительная - при снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более, но не до 90 мм рт. ст.; неудовлетворительная - при отсутствии снижения ДАД или его повышении.

Индивидуальная переносимость препарата оценивалась по результатам собеседования с больным о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Переносимость препарата регистрировалась как хорошая при отсутствии побочных эффектов, удовлетворительная - при наличии побочных эффектов, преходящих и не требовавших отмены препарата; неудовлетворительная - при возникновении побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

Безопасность эпросартана изучалась с помощью клинического и биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, калий, натрий, мочевая кислота, АЛС, АСТ, билирубин, глюкоза), общего анализа мочи и инструментальных методов исследования (ЭКГ), которые проводились до и после 12 недель активного лечения эпросартаном.

Обработка данных и статистический анализ результатов исследования проводились научно-исследовательской организацией "Инфарм", г. Смоленск.

В анализ эффективности было включено 100 больных (21 были исключены из-за отклонений от протокола).

Антигипертензивная эффективность эпросартана

При проведении анализа антигипертензивной эффективности было выявлено, что через 12 недель лечения снижение ДАД менее 90 мм рт.ст. отмечено у 52 (52,0%) больных; у 17(17%) больных - снижение ДАД более чем на 10 мм рт.ст.; 31 (31%) больной не ответил на монотерапию эпросартаном. Лечение эпросартаном в дозе 600 мг было эффективно у 29 больных, 40 больных ответили на терапию эпросартаном в дозе 800 мг.

Анализ динамики АД в положении сидя на фоне терапии эпросартаном в дозе 600-800 мг показал достоверное снижение САД и ДАД через 12 недель активного лечения на 13,9 +7,9 мм рт.ст. (p< 0,001) и 24,0+13,5 мм рт.ст. (p< 0,001), соответственно. Уменьшение ЧСС на 0,6+7,9 уд/мин было статистически недостоверно и клинически незначимо.

При сравнении групп больных, ответивших и не ответивших на терапию, не было выявлено статистически значимых различий в исходных параметрах АД и ЧСС.

У больных, ответивших на монотерапию эпросартаном, отмечено достоверное снижение САД и ДАД без значимой динамики ЧСС (табл.1).

Необходимо отметить, что у больных, не ответивших на монотерапию эпросартаном, также отмечалось (табл.1) достоверное снижение САД на 15,8+11,1 мм рт.ст. (p< 0,001).

Переносимость эпросартана

По результатам опроса 115 больных об изменениях самочувствия на фоне лечения эпросартаном получены следующие результаты: 98 (85,2%) высказали мнение об улучшении состояния, остальные 17(14,8%) больных оценили свое состояние как "без изменений".

Серьезных нежелательных явлений у 120 больных, получавших терапию эпросартаном, ни в одном из клинических центров зарегистрировано не было. Всего было зарегистрировано 22 (18,3%) случая возникновения побочных эффектов. Из-за развития нежелательных реакций (головная боль, диарея) из исследования было исключено 2 пациента.

На фоне терапии эпросартаном у 4 (3,3%) больных необходимо отметить появление головной боли, преходящие головокружения - у 6 человек (5,0%), общую слабость - у 4 (3,3%). Но эти побочные эффекты были нерезко выражены и только в одном случае из-за головной боли потребовали отмены препарата. Также мы не отметили ни одного случая появления сухого кашля.

Таблица 1

Гемодинамические параметры больных мягкой и умеренной АГ на фоне терапии эпросартаном в течение 12 недель

	До лечения	Недели лечения				
		3	6	8	10	12
<i>Все пациенты, включенные в статистический анализ (n=100)</i>						
САД, мм рт. ст.	168,6+14,0	155,4+17,6*	150,4+15,9*	148,0+16,0*	146,5+14,0*	144,8+14,2*
ДАД, мм рт. ст.	102,0+5,0	95,7+8,8*	92,0+8,7*	90,8+8,6*	89,2+8,2*	88,1+8,8*
ЧСС, уд. мин.	72,3+7,9	73,5+7,5	72,1+7,0	71,9+7,0	71,5+5,7	71,7+6,3
<i>Пациенты, ответившие на монотерапию эпросартаном (n=69)</i>						
САД, мм рт. ст.	168,9+14,1	155,2+18,6*	148,9+16,2*	145,2+15,9*	143,5+13,9*	141,7+14,5*
ДАД, мм рт. ст.	102,3+5,2	94,6+8,8*	90,3+8,2*	88,5+8,2*	86,5+7,4*	84,9+7,6*
ЧСС, уд. мин.	73,0+8,7	73,7+8,3	72,2+7,4	72,2+7,6	71,6+5,8	71,9+6,5
<i>Пациенты, не ответившие на монотерапию эпросартаном (n=31)</i>						
САД, мм рт. ст.	167,9+14,0	155,9+15,4*	154,0+14,7*	155,4+13,8*	154,5+10,7*	153,0+9,5*
ДАД, мм рт. ст.	101,4+4,5	98,1+8,3	96,0+8,7*	97,1+6,1*	96,6+5,5*	96,5+5,6*
ЧСС, уд. мин.	70,7+5,7	73,1+5,2	72,0+6,3	71,2+5,1	71,0+5,5	71,3+6,0

Примечание: -данные представлены в виде M±m* - p< 0,001

Изменений биохимических показателей в плазме крови, отрицательной динамики ЭКГ ни у одного из больных на фоне терапии эпросартаном выявлено не было.

Обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что монотерапия эпросартаном приводит к достоверному снижению ДАД в 69% случаев, при этом в 52% случаев ДАД снижается менее 90 мм рт.ст., у 17% больных – на 10 мм рт.ст., но не до 90 мм рт.ст. Эти данные согласуются с результатами международных клинических исследований эффективности эпросартана в сравнении с плацебо у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в дозе от 400 до 1200 мг однократно в сутки, где было показано, что достоверное снижение ДАД отмечается при приеме эпросартана в суточной дозе 600 мг и выше [3-5].

В нашем исследовании достаточное снижение ДАД было отмечено при однократном приеме эпросартана. Препараты длительного действия обладают несомненным преимуществом, поскольку в этом случае больным удобнее соблюдать режим приема лекарства. Максимальный антигипертензивный эффект отмечен через 3 часа после приема эпросартана. При однократном приеме эпросартана коэффициент остаточного к максимальному действию (through to peak) составляет 67% [3]. К препаратам пролонгированного действия, т.е. эффективным при однократном приеме, относят лекарства, имеющие коэффициент более 50%.

В последнее время отмечается повышенный интерес к лечению систолической гипертензии. Еще совсем недавно считалось, что систолическое АД повышается с возрастом, согласно формуле $(100 + \text{возраст})$ мм рт.ст., и предполагалось, что такое повышение является безобидным. Результаты Фремингемского и ряда других исследований подвергли сомнению данное положение, поскольку было выявлено, что развитие мозгового инсульта и инфаркта миокарда в большей степени связано с повышением систолического АД, чем диастолического [1,2].

Это положение получило дальнейшее подтверждение в ряде исследований, в том числе в Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), в котором было показано, что повышенное систолическое АД несет больший риск развития сердечной недостаточности и деменции. Снижение повышенного систолического АД может уменьшить или даже предотвратить появление этих осложнений даже при наличии нормального или пониженного диастолического АД [1,2].

В нашем исследовании эффективность терапии оценивалась по динамике ДАД. Однако на фоне терапии эпросартаном также отмечено достоверное снижение САД (табл. 1) и в группе больных, не ответивших на терапию.

Эпросартан обладает важным свойством: он блокирует пресинаптические АТ₁ рецепторы в симпатической нервной системе. Благодаря этому свойству, эпросартан тормозит высвобождение норадреналина из

окончаний симпатических нервных волокон и, тем самым, уменьшает стимуляцию адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов. Иными словами, у эпросартана имеется дополнительный механизм вазодилатирующего действия, как оказалось по результатам экспериментальных исследований, нехарактерный для других антагонистов ангиотензина II в терапевтических дозах [3,6].

В настоящее время проводится ряд исследований с целью выявления клинической значимости особенностей фармакокинетических и фармакодинамических свойств эпросартана [3,6]. Многоцентровое исследование STARLET посвящено выявлению преимуществ терапии эпросартаном у больных со стресс-индуцированной гипертонией. В исследование вовлечены 4,5 тыс. сотрудников крупных компаний. Длительность наблюдения составит 5 лет.

Экспериментально полученные данные позволили предположить, что лечение эпросартаном может снизить смертность у пациентов с артериальной гипертензией и клиническими проявлениями ишемии головного мозга. В настоящее время в Германии проводится исследование MOSES с целью оценки общей смертности, частоты госпитализаций, развития деменции на фоне терапии эпросартаном у больных с АГ, перенесших либо инсульт, либо динамическое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты нашего многоцентрового исследования показали, что в 69% случаев был достигнут уровень целевого ДАД. Как правило, при лечении ГВ в 30-40% случаев больным для достижения достаточного контроля АД необходимо сочетанное назначение лекарственных средств. Комбинированная терапия позволяет, в ряде случаев, достигнуть на фоне хорошей переносимости антигипертензивного эффекта без увеличения дозы препаратов. Получены данные по безопасности и эффективности сочетания эпросартана с такими препаратами, как гидрохлортиазид, ретардные формы нифедипина [3,7].

Следует отметить, что лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II сопровождается хорошей переносимостью. Результаты нашего исследования согласуются с данными многочисленных исследований [3-5]. Существенным преимуществом эпросартана является низкая частота нежелательных реакций, которая практически не отличается от плацебо. На фоне приема эпросартана, по результатам клинических исследований, отмечены такие побочные эффекты, как головная боль, вирусная инфекция верхних дыхательных путей и миалгии, но частота их развития была сравнима с плацебо. По сравнению с ингибиторами АПФ на фоне лечения эпросартаном достоверно реже появляется сухой кашель. При сравнении переносимости с эналаприлом у 269 пациентов кашель отмечался у 5% больных, получавших эналаприл, и только у 1,5%, принимавших эпросартан. Сравнение эпросартана и нифедипина пролонгированного действия показало, что частота появления головной боли и отеков была достоверно ниже при лечении эпросартаном [3,7].

У эпросартана (теветена) практически отсутствует

эффект первой дозы, нет влияния на углеводный и липидный обмен, а также на уровень электролитов в крови. Результаты нашего исследования также подтверждают эти наблюдения.

Эпросартан не оказывает влияния на активность ферментов цитохромной Р 450 системы и, таким образом, имеет меньшую возможность для взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Эти данные подтверждены клиническими исследованиями по дигоксину, варфарину, глибенкламиду, ранитидину и кетоконазолу [3-7]. Это имеет важное практическое значение, поскольку у больных с АГ, как правило, выявляется целый спектр сопутствующих заболеваний.

Противопоказанием для назначения эпросартана, как и других антагонистов рецепторов ангиотензина II, являются беременность, лактация и индивидуальная непереносимость.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kannel W. B. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile// Am. Heart J. - 1999, 138: S203-204.
2. He J., Whelton O. Elevated systolic blood pressure as risk factor for cardiovascular and renal disease// J. Hypertension - 1999, Vol. 17, Suppl. 2, S7-13.
3. Shusterman N. H. Safety and efficacy of eprosartan, a new angiotensin II receptor blocker// Am. Heart J. - 1999, Vol 138 : N3, Part 2, S238-245.
4. Hedner T. J. Management of hypertension: the advent of a new angiotensin II receptor antagonist// J. Hypertension - 1999; 17(Suppl.2):S21-25.
5. Weber M. Clinical efficacy of eprosartan// Pharmacotherapy - 1999; 19, S95-101.
6. Brooks D P, Eliot H., Ruffolo R R. Pharmacology of eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist: Exploring hypotheses from clinical data// Am. Heart J. - 1999, Vol 138 : N3, Part 2, S246-251
7. Gavras I., Gavras H. Safety and Tolerability of eprosartan// Pharmacotherapy - 1999; 19: S102-107.

ВЫВОДЫ

1. Монотерапия эпросартаном ("Теветеном") в дозе 600-800 мг однократно в сутки эффективна у 52% больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, у 17% больных было отмечено снижение ДАД более, чем на 10 мм рт.ст.

2. Гипотензивный эффект эпросартана развивается постепенно, что хорошо переносится больными и оказывается значимым к 3-й неделе лечения.

3. На фоне 12 недель монотерапии эпросартаном в суточной дозе 600-800 мг у больных ГБ не было отмечено ни одного случая появления кашля. Отмена терапии в связи с появлением нежелательных реакций зарегистрирована в 1,7% случаях.

В течение 12 недель непрерывного лечения эпросартаном отрицательного влияния исследуемого препарата на биоэлектрическую активность сердца, клинические и биохимические показатели крови не выявлено.

Поступила 26.03.2001

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРДАФЛЕКСА-РЕТАРД У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Кательницкая Л.И., Тренева Г.О., Лужецкая И.В., Махова Л.А., Кечеджиева С.Г., Елизаров А.Н., Елизаров Н.А.

Кафедра внутренних болезней №4 ФПК Ростовского государственного медицинского университета

Резюме

Изучена эффективность и безопасность применения антагониста кальция пролонгированного действия нифедипина-ретард у 30 больных артериальной гипертонией I–II степени. Исследование включало общее клиническое обследование, суточное мониторирование АД и ЧСС, оценку влияния на липидный и углеводный обмен, уровень гликозилированного гемоглобина. Нифедипин-ретард назначался в зависимости от исходного уровня АД в суточной дозе 40 мг в течение 24 недель. Показано не только гипотензивное действие со стабилизацией уровня АД, но и снижение величины и скорости утреннего подъема САД, а также увеличение степени ночного снижения САД и ДАД на фоне благоприятного влияния на типы суточных кривых. Данная динамика АД происходила на фоне благоприятного влияния на показатели липидного и углеводного обмена.

Ключевые слова: антагонисты кальция, кордафлекс-ретард, суточное мониторирование АД, липидный, углеводный обмен, артериальная гипертония.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний в России, а смертность от ее осложнений неуклонно росла за последние 20 лет [7,8]. Характерными особенностями эпидемиологии АГ в российской популяции являются плохая осведомленность больных, особенно мужчин, о наличии у них заболевания, нерациональное назначение медикаментозной и немедикаментозной терапии и ее катастрофически низкая эффективность [12,13]. В последние годы произошли существенные изменения в подходах к лечению больных АГ, в основу которых легли результаты крупных многоцентровых исследований [21]. По данным исследования HOT, при уровне АД ниже 139/83 мм рт. ст. наблюдается оптимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [20]. В настоящее время с позиций медицины, основанной на доказательствах, в лечении АГ отдается предпочтение препаратам длительного действия с достижением 24-часового эффекта, обеспечивающего более интенсивную защиту органов-мишеней и приверженность больного к лечению с минимизацией нежелательных проявлений [15,21]. Важным изменением в общей концепции лечения АГ стало введение понятия о стратификации больных по степени риска [21]. Известно, что АГ нередко сочетается с целым рядом других факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и во многих случаях может быть проявлением метаболического синдрома (синдрома X), включающего в себя гиперинсулинемию с резистентностью периферических тканей к действию инсулина, ожирение, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе вплоть до сахарного диабета II типа, иногда микроальбуминурию, гиперурикемию [11,25]. У таких больных АГ протекает более тяжело, с быстрым развитием атеросклероза мозговых и коронарных сосудов, нефро- и ретинопатией. При лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями необходимо учитывать влияние лекарственных средств на обменные нарушения [3,6,20]. Правильный выбор тактики лечения больных АГ с метаболическими нарушениями позволяет сохра-

нить трудоспособность, значительно продлить жизнь пациента и улучшить ее качество [1,2,5,20].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности длительного лечения больных АГ антагонистом кальция дигидропиридинового ряда нифедипином пролонгированного действия (препарат Кордафлекс-ретард, фармацевтический завод “Эгис” АО, Венгрия).

Материалы и методы.

В 24-недельное (6-месячное) исследование эффективности и безопасности Кордафлекса-ретард были включены 30 пациентов (8 женщин постменопаузального периода и 22 мужчины), страдающих АГ I–II степени (по классификации ВОЗ, 1999) [21]. Средний возраст пациентов составил $48,56 \pm 11,08$ лет, продолжительность заболевания АГ была $10,15 \pm 4,56$ года. Средний исходный уровень систолического АД (САД) составил $162,2 \pm 18,4$ мм рт. ст., ДАД – $105,2 \pm 6,18$ мм рт. ст. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, клапанными пороками сердца, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями (кроме инсулиннезависимого сахарного диабета II типа в стадии компенсации), бронхиальной астмой, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, недостаточностью кровообращения III–IV класса (NYHA), нестабильной стенокардией или стабильной стенокардией III–IV функционального класса, а также инфарктом миокарда, перенесенным менее чем за 3 месяца до начала исследования.

У большинства больных выявлялись те или иные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений: уже имеющиеся ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа, нарушенная толерантность к глюкозе, ожирение, гипертриглицеридемия. У 50% больных АГ отмечено сочетание 2-х и более факторов риска. Так, у 10 больных (33,3%) имело место сочетание АГ с ИБС, стенокардией напряжения ФК I–II., у 17 (56,7%) – зарегистрировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников в анамнезе. В 90% случаев АГ сочеталась с нарушением толерантности к глюкозе (27 больных), в 7% – с сахарным диабетом II типа (2 больных). У 15 больных

АГ (50 %) отмечена избыточная масса тела, в том числе у 6 (20%) – ожирение I степени и у 3 (10%) – ожирение II степени. Среди больных АГ 27 человек (90%) были курильщиками, у 15 (50%) имела место гиперурикемия, у 17 (56,67%) - гиперфибриногенемия. Дислиппротеинемия II а и II б типа была выявлена у 25 больных (83,3%), а гипертриглицеридемия – у 23 (76,7%). Наличие метаболического синдрома устанавливалось по сочетанию инсулинорезистентности (определялся на основании соотношения глюкоза/инсулин натощак и после пероральной нагрузки глюкозой < 6,0), АГ, избыточной массы тела, показателя ОТ/ОБ > 0,85, гипертриглицеридемии (ТГ>2,2 ммоль/л), снижения уровня ЛПВП ниже 0,90 ммоль/л.

Больным, получавшим ранее гипотензивную терапию, за 3 недели до включения в исследование (“отмывочный период”) отменяли все антигипертензивные препараты. Пациенты продолжали получать другие медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний. Всем больным, включенным в исследование, назначали нифедипин в виде лекарственной формы с пролонгированным контролируемым высвобождением активного вещества (Кордафлекс-ретард) в индивидуально подобранных дозах 20–40 мг в сутки при двукратном приеме (средняя эффективная доза составила $39,9 \pm 12,6$ мг/сут.). Критериями эффективности определены:

1. Динамика ДАД

- ◆ полный эффект – уровень ДАД при измерении традиционным методом в покое 90 мм рт. ст. и ниже;
- ◆ частичный эффект – снижение ДАД более чем на 10% от исходного (при ДАД выше 90 мм рт.ст.);
- ◆ недостаточный эффект – ДАД не достигло уровня 90 мм рт. ст. и снизилось менее, чем на 10% от исходных значений.

2. Наличие и степень выраженности побочных эффектов.

Исследование включало суточное мониторирование АД (СМАД) аппаратом АВРМ-02/М (фирма “Meditech”, Венгрия) в течение 24 часов с интервалом измерения 15 минут в дневное и 20 минут - в ночное время. Определяли показатели САД и ДАД за дневное, ночное время и сутки в целом, стандартное отклонение, индекс вариабельности, индекс площади, величину и скорость утреннего подъема АД, степень ночного снижения АД. В зависимости от исходного суточного профиля АД выделяли типы кривых суточного ритма АД: больные с нормальным суточным ритмом и адекватным снижением АД в ночное время (“dippers”) - 9 человек (суточный индекс, СИ = 10-20%), с отсутствием или недостаточным снижением АД в ночное время (“non-dippers”) – 13 больных (СИ<10%). Выделены больные с “ночной гипертонией”, у которых не было ночного снижения АД, а его уровень превышал дневные показатели (“night-reakers”) – 5 человек (СИ<10%) и больные с чрезмерным ночным снижением АД (“over-dippers”) – 3 больных (СИ>20%). Результаты мониторирования считали достоверными, если при автоматической обработке из анализа было исключено не более 20% измерений [14].

Индекс массы тела Кетле рассчитывали по формуле: вес (кг)/рост (м²). Индекс массы тела в начале программы лечения составлял $28,20 \pm 0,73$ кг/м². Определяли соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ): ОТ/ОБ. Отношение ОТ/ОБ в момент включения в исследование было равно $0,92 \pm 0,01$.

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли в сыворотке крови с помощью ферментных наборов фирмы “Randox” на автоанализаторе “Centrifichem-600”. ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald et al.: ХС ЛПНП (мг/дл) = ХС (ТГ/5+ХС ЛПВП). Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом на глюкометре “Эксан-Г” натощак и через 120 минут после приема 75 г глюкозы. Содержание иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли натощак и через 120 минут после приема 75 г глюкозы с использованием стандартных наборов “Рио-Инс-ПГ-125”. Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}) определяли методом колоночной хроматографии с использованием набора “Bio-Rad”.

Все исследования проводились до начала лечения, через 4-8 недель (при достижении стабильного гипотензивного эффекта), через 16 и 24 недели после начала приема Кордафлекса-ретард.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 8 недель терапии Кордафлексом-ретард (табл. 1) отмечено достоверное снижение САД и ДАД в течение дневного времени и суток в целом. В ночное время отмечено снижение этих показателей при отсутствии статистически значимых различий. Через 16 недель от начала лечения Кордафлексом-ретард во все анализируемые периоды суток зарегистрировано достоверное снижение АД. Через 6 месяцев монотерапии Кордафлексом-ретард показана возможность контроля АД во все периоды наблюдения в пределах стойко-нормальных значений, при этом полный или частичный эффект терапии был достигнут у 86 % больных. На фоне лечения Кордафлексом-ретард не только не наблюдалось так называемого феномена “ускользания” гипотензивного эффекта, но, напротив, было отмечено его усиление. Одновременно наблюдалась нормализация ЧСС с уменьшением индекса вариабельности.

Постепенное титрование доз Кордафлекса-ретард в течение 2-4 недель привело к снижению САД при случайных измерениях традиционным методом со $162,2 \pm 18,4$ мм рт. ст. до $142,12 \pm 10,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а ДАД - со $105,12 \pm 6,18$ мм рт.ст. до $86,14 \pm 6,28$ ($p < 0,05$). Увеличилась разница между дневными и ночными показателями САД с $9,31 \pm 0,06$ мм рт. ст. до лечения до $12,42 \pm 0,76$ мм рт. ст. после лечения.

Через 6 месяцев терапии Кордафлексом-ретард отмечено снижение вариабельности АД и ЧСС при одновременном уменьшении как времени, так и площади гипертонической нагрузки. Полученные результаты очень важны, так как исследования последних лет показали, что не только абсолютные значения АД, но и количе-

Динамика показателей суточного мониторирования АД у больных АГ до и после лечения Кордафлексом-ретард

Сроки и время исследования	Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.						Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.					
	До лечения	Через 8 недель	Через 16 недель	Через 24 недели	До лечения	Через 8 недель	Через 16 недель	Через 24 недели	До лечения	Через 8 недель	Через 16 недель	Через 24 недели
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	ЧСС уд.	
Показатели	мм рт. ст.											
Сутки	159,61±13,24	149,78±7,24*	141,24±1,67*^	125,18±1,81*^	105,12±6,13	90,09±6,13*	86,96±2,23*	76,52±1,14*	80,6±1,02	73,58±3,42*		
День	161,12±11,96	152,56±8,24*	139,27±2,53*^	125,11±1,81*^	104,02±5,13	91,56±7,84*	86,67±2,32*^	80,24±1,08*^	84,02±1,13	75,76±3,70*		
Ночь	152,12±11,18	143,11±8,16	119,12±2,43*^	100,12±2,13*^	101,06±3,24	90,04±6,15	83,03±2,03	69,12±1,56*^	69,81±1,42	65,88±2,93		
Стандартное отклонение (СО) мм рт. ст.												
Сутки	26,03±2,74	19,56±3,04*	17,24±1,52*	10,77±0,78*^	19,59±1,72	14,02±2,17*	8,48±0,52*^	10,77±0,78*^	14,87±0,54	10,26±0,34*^		
День	24,12±1,18	19,36±4,18*	16,05±2,14*	9,03±0,51*^	18,36±1,24	13,06±1,59*	7,61±0,74*^	9,43±0,41*^	13,39±0,71	11,56±0,64		
Ночь	16,04±3,07	13,52±2,12	10,96±1,02*	8,42±0,74*^	16,05±1,02	13,05±1,24*	6,02±0,74*^	8,48±0,66*^	9,59±0,63	7,13±0,13*		
Индекс вариабельности АД (%)												
САД												
Сутки	69,59±7,56	59,16±6,03*	49,60±5,85*^	49,60±5,85*^	27,42±3,62*^	27,42±3,62*^	62,86±8,54	56,04±5,12*	49,12±5,49	48,24±5,16		
День	73,25±8,91	65,04±7,44	63,74±5,12	51,24±6,02*^	56,21±4,59*^	31,56±7,02*^	70,36±8,03	60,00±5,16*	50,04±7,12	45,17±3,17		
Ночь	66,19±7,11	63,74±5,12	63,74±5,12	51,24±6,02*^	51,24±6,02*^	28,02±4,18*^	53,37±9,11	50,04±7,12	45,17±3,17	45,17±3,17		
Индекс площади												
САД												
Сутки	306,49±75,17	264,16±59,12*	214,17±27,13*	155,58±36,84*^	155,58±36,84*^	78,57±12,91*^	282,08±39,98	155,24±36,82*	104,82±7,10	120,45±16,10		
День	266,42±39,43	264,16±59,12*	264,16±59,12*	141,88±15,21*^	141,88±15,21*^	69,15±8,14*^	332,19±75,15	151,88±36,15*^	164,16±42,68*^	89,24±4,44		
Ночь	329,38±68,15	264,16±59,12*	264,16±59,12*	142,71±14,38*^	142,71±14,38*^	71,15±4,18*^	261,92±40,97	164,16±42,68*^	89,24±4,44	89,24±4,44		
Величина утреннего подъема САД (ВУП) мм рт. ст.												
САД												
	65,80±6,25	62,36±1,24	60,4±4,02	52,4±0,92*^	60,4±4,02	52,4±0,92*^	52,4±0,92*^	52,4±0,92*^	52,4±0,92*^	52,4±0,92*^		
Скорость утреннего подъема САД (СУП) мм рт. ст.												
	17,21±1,36	15,25±1,20	12,24±1,46*^	7,6±1,24*^	12,24±1,46*^	7,6±1,24*^	7,6±1,24*^	7,6±1,24*^	7,6±1,24*^	7,6±1,24*^		
Степень ночного снижения САД (СНС) мм рт. ст.												
	7,45±6,21	7,0±1,6	8,8±0,12*^	9,82±0,84*^	8,8±0,12*^	9,82±0,84*^	8,51±4,52	8,6±2,01	9,9±0,9	9,9±0,9		
Степень ночного снижения ДАД (СНД)												

Условные обозначения: * - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем;

Таблица 2
Типы суточных профилей АД (СПАД) при лечении Кордафлексом-ретард.

Тип СПАД	САД		ДАД	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Dippers	9	26	12	28
Over-dippers	3	0	3	0
Non-dippers	13	3	12	2
Night-pickers	5	1	3	0

ство эпизодов повышения АД в течение суток являются факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений [27,29].

Величина утреннего подъема АД так же претерпела положительную динамику. Однако достоверное ее снижение отмечено лишь через 24 недели после начала лечения. Скорость утреннего подъема АД достоверно снизилась через 16 недель от начала лечения. Отмечено также достоверное уменьшение показателей стандартного отклонения и амплитуды колебаний САД и ДАД, что говорит о нормализации вариабельности АД.

Следует отметить, что происходила не только стабилизация АД на нормальных цифрах, но отмечено и благоприятное влияние на типы суточных кривых (табл. 2). Как известно, при отсутствии или недостаточном снижении АД ночью почти в 10 раз чаще встречаются поражения органов-мишеней, связанные с перегрузкой давлением, в частности, гипертрофия миокарда левого желудочка, микропротеинурия, мозговые инсульты [19,29]. При чрезмерном снижении АД в ночные часы чаще имеют место ишемические расстройства: ухудшение течения коронарной болезни сердца, ишемические инфаркты мозга [20]. Через 6 месяцев от начала лечения Кордафлексом-ретард не было больных с чрезмерным повышением АД в ночное время (over-dippers). Лишь у одного больного ночные цифры САД превышали дневные (night-peakers). Достоверно снизилось число лиц, без снижения АД, как систолического, так и диастолического, в ночное время (non-dippers). Нормальный суточный ритм и адекватное снижение в ночное время, как САД, так и ДАД (dippers) отмечен у большинства больных (87% - по САД и 93,3% - по ДАД).

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии Кордафлекса-ретард на типы суточных

кривых при их определении по степени ночного снижения ДАД и САД. Полученная положительная динамика показателей СМАД отражает снижение степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней.

Наши результаты согласуются с результатами ряда исследователей по применению антагонистов кальция [9,16].

Известно, что почти у 50% больных АГ сочетается с резистентностью периферических тканей к действию инсулина (инсулинорезистентностью, ИР) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) в рамках метаболического синдрома [25]. В исследованиях, проведенных J. Yip et al., показано, что у каждого пятого пациента с инсулинорезистентностью в течение 5 ближайших лет развиваются тяжелые сердечно-сосудистые и метаболические заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и мозга, инсулиннезависимый сахарный диабет) [30]. К тому же, H.R. Blak, Y.M. Reaven в своих работах [18,25] продемонстрировали факты, доказывающие, что снижение АД не приводит к уменьшению риска ИБС, если антигипертензивная терапия не направлена на коррекцию инсулинорезистентности. В последние годы широко обсуждается вопрос о положительном влиянии антагонистов кальция на показатели липидного спектра и углеводного метаболизма [3,6,17,20]. Имеющиеся данные [5,6,22,24,28] позволяют полагать, что дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) продленного действия могут представлять собой препараты первого ряда при лечении АГ у больных с метаболическими расстройствами. Пролонгированные АК не оказывают неблагоприятного действия на углеводный обмен, уровень мочевой кислоты и липидов в крови [4,10].

В нашем исследовании у 80% больных были выявлены признаки метаболического синдрома. При оценке влияния терапии Кордафлексом-ретард на показатели липидного обмена достоверной положительной динамики в содержании ОХС через 8 и 16 недель от начала лечения отмечено не было. Анализ фактического материала, представленного в таблице 3, свидетельствует о том, что достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ОХС ($\Delta \text{ХС} = -1,04 \pm 0,55$ ммоль/л) произошло лишь через 24 недели от начала лечения Кордафлексом-ретард. Такая же закономерность была и в отношении динамики ЛПНП. Уровень ТГ к этому периоду снизился на 24,6%, а индекс атерогенности в 1,4 раза.

Таблица 3

Динамика показателей липидного метаболизма у больных АГ до и после лечения Кордафлексом – ретард (M±m)

Показатели	Сроки исследования			
	До лечения	через 8 недель	через 16 недель	через 24 недели
Холестерин (ХС, ммоль/л)	6,08±1,21	5,92±1,24	5,72±0,96	5,04±0,27*
ЛПВП (ммоль/л)	0,83±0,06	0,90±0,20	0,96±0,22	1,02±0,12*
ЛПНП(ммоль/л)	4,00±0,28	3,96±0,54	3,35±0,11	3,11±0,15*
ТГ (ммоль/л)	3,74±0,78	3,46±0,53	3,16±0,36	2,82±0,16*
Индекс атерогенности (ИА)	6,32±0,46	5,58±0,73	4,96±0,83	4,43±0,15*

Условные обозначения: * - достоверно отличающиеся значения сравниваемых показателей по отношению к их исходному уровню.

Таблица 4

Динамика показателей углеводного обмена у больных с АГ до и после лечения Кордафлексом - ретард (М ± m)

Показатели	Сроки исследования			
	до лечения	через 8 недель	через 16 недель	через 24 недели
1	2	3	4	5
Глюкоза натощак, мг/дл	99,60±4,81	92,54±3,79	89,21±5,32	82,31±1,92*
Глюкоза через 2 часа после нагрузки, мг/дл	122,50±7,31	121,36±6,05	109,51±8,11	98,99±4,93*
Инсулин натощак, мкед/мл	27,23±2,22	18,54±1,58	12,26±0,52*	6,21±0,21*
Инсулин через 2 часа после нагрузки, мкед/мл	76,44±7,45	60,99±6,37	40,23±5,74*	29,15±4,83*
Отношение глюкозы к инсулину натощак	4,21±0,33	6,55±0,84*	7,62±0,53*	13,51±0,45*
Отношение глюкозы к инсулину через 2 часа после нагрузки	1,96±0,22	1,99±0,21	4,27±0,65*	5,80±0,80*
Hb A _{1c} (%)	10,91±0,12	8,01±0,23	7,00±1,33*	5,42±0,51*

Условные обозначения: * - достоверно отличающиеся значения сравниваемых показателей по отношению к исходному уровню.

Одновременно уровень ЛПВП повысился на 22,9% (p<0,05).

В процессе лечения Кордафлексом-ретард (табл. 4) уровень глюкозы натощак оставался нормальным и средние цифры ее имели незначительное достоверное снижение ($\Delta -17,29 \pm 2,84$ мг/дл), при этом динамика была в пределах нормальных колебаний. На нагрузку 75 г глюкозы через 2 часа отмечался несколько меньший подъем глюкозы, но достоверные сдвиги отмечены лишь через 24 недели от начала лечения. Базальный уровень инсулина перед началом лечения был повышен, однако через 16 недель после начала лечения Кордафлексом-ретард он достоверно (p<0,05) снизился в 2,2 раза, а через 24 недели – в 4,38 раза. Подобная же закономерность отмечена и в отношении динамики уровня инсулина через 2 часа после нагрузки глюкозой: снижение ее в 1,9 и 2,6 раза, соответственно. Что касается соотношения глюкозы к инсулину натощак, то оно закономерно и достоверно увеличивалось и уже через 8 недель от начала лечения достигло уровня “6,0”, а через 16 и 24 недели было достоверно выше этой отметки. Через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы соотношение глюкоза/инсулин при достоверном (p<0,05) увеличении в сравнении с исходом, не достигало отметки “6,0”, а лишь приблизилось к ней через 24 недели от начала лечения Кордафлексом-ретард. Этот факт указывает, что при тенденции к нормализации показателей углеводного обмена при лечении Кордафлексом-ретард и через 6 месяцев не происходило восстановления нормальной чувствительности к инсулину.

У наших больных АГ обращал на себя внимание высокий уровень гликозироваанного гемоглобина (Hb A_{1c}) перед началом лечения, превышающий нормальные значения в 2,2 раза. Повышение малых гетерогенных форм гемоглобина, таких, как Hb A_{1c}, играет, по-видимому, очень важную роль в генезе тканевой гипоксии. Через 16 недель от начала лечения Кордафлексом-ретард уровень Hb A_{1c} достоверно снижался на 35,84% от исходного, а через 24 недели – на 50,32% (p < 0,05). Данные изменения можно рассматривать как показатель улучшения кислородтранспортной функции крови, отражающий благоприятное влияние Кордафлекса-ретард на процессы тканевого дыхания, способствующие уменьшению метаболических рас-

стройств.

Что касается безопасности применения Кордафлекса-ретард, то в нашем исследовании побочные эффекты отмечались крайне редко и ни в одном случае не потребовали отмены препарата: покраснение лица и чувство прилива было у 3-х больных (5%), головная боль – у 2-х (3,33%), пастозность лодыжек – у 1-го (1,67%) и сухой кашель – у 1-го (1,67%). Эти проявления были не столь выражены и потребовали лишь у 2-х больных уменьшения дозы.

Таким образом, 6-месячное лечение больных АГ с индивидуально подобранными дозами Кордафлекса-ретард является эффективным методом лечения, особенно у больных с метаболическими расстройствами, приводящим не только к нормализации и стабилизации цифр как систолического, так и диастолического давления, но и нормализации типов суточных профилей АД, уменьшению вариабельности АД и ЧСС, что указывает на снижение риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Длительное лечение Кордафлексом-ретард не только не оказывает отрицательного воздействия на липидный, углеводный обмен, но и способствует улучшению кислородтранспортной функции крови и уменьшению метаболических расстройств. Препарат хорошо переносится, что определяет его безопасность при длительном применении.

ВЫВОДЫ

1. Кордафлекс-ретард (“ЭГИС” АО, Венгрия) при двукратном приеме в дозе 20-40 мг в сутки эффективно снижает АД у больных АГ I-II степени, уменьшая подъем АД в утренние часы и повышенную вариабельность, способствует нормализации суточного профиля АД.

2. Наиболее благоприятное действие Кордафлекса-ретард оказывает при “ночной гипертонии”.

3. Кордафлекс-ретард не оказывает отрицательного действия на углеводный и липидный метаболизм, улучшает кислород-транспортную функцию крови, редко вызывает нежелательные действия, что делает его назначение оправданным при выборе в качестве препарата первой линии у больных АГ с метаболическими расстройствами и сопутствующими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А. Длительная медикаментозная терапия больных мягкой артериальной гипертензией (результаты 5-летнего наблюдения)//Тер. арх. – 1992.- № 9.- с. 94-97.
2. Арабидзе Г.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии //Тер. арх.-1997.- № 8.- с. 80-86.
3. Грацианский Н.А. Важнейшие исследования гипотензивной терапии и значение их результатов для практического лечения больных//Кардиология.-1997.- № 8.- с. 68-81.
4. Задонченко В.С., Хруленко С.Б., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. Применение эналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями//Кардиология-2000, 40, 10, 38-41.
5. Кобалава Ж.Д. Изменения суточного профиля АД и поражений сердца у больных гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями. Материалы Всероссийской научной конференции “Современные аспекты артериальных гипертензий”. Санкт-Петербург: Медицина, 1995, 142-143.
6. Кобалава Ж.Д. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертензией с сопутствующими факторами риска. Дис. доктора мед. наук. М. – 1997, 353 с.
7. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Значение факторов риска в распространенности ишемической болезни сердца у мужчин, проживающих в различных климато-географических зонах России, странах СНГ, Прибалтийских государствах (кооперативное исследование)//Кардиология, 1993, 35 (8), 48-52.
8. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертензии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах, зонах России, странах СНГ, Прибалтийских государствах//Тер. архив - 1994, 66 (1), 54-57.
9. Леонова М.В., Демонина А.А., Малышева Е.А., Белоусов Ю.Б. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД больных с артериальной гипертензией. //Российский кардиологический журнал - 1999.- № 3.- с. 12-13.
10. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Применение амлодипина у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией //Кардиология.- 2000.- № 40 (5).- с. 29-34.
11. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертонической болезни.// Тер. архив.- 1997.- 69 (16).- с. 24-31.
12. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология - 1996, 36 (3), 4-8.
13. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике.//Кардиология.- 1999.- № 39 (2).- с. 4-9.
14. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертензии.//Тер. арх.- 1994.- № 8.- с. 70-73.
15. Первый доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1)//Клиническая фармакология и терапия.- 2000.- № 9 (3).- с. 1-24.
16. Фахим Амир М., Павлова Т.С. Антиангинальная активность ретардных форм антагонистов кальция//Русский медицинский журнал.- 1997.- № 5 (6).- с. 4-8.
17. Хруленко С.Б., Задонченко В.С. Эффективность фелодипина (плендила) у больных артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями.//Клиническая фармакология и терапия.-1999.- № 6.- с. 28-30.
18. Blak M.R. - // J. Cardiovasc. Pharmacol - 1990. – N5, Suppl. 15. – p. 26-38.
19. Fargard R., Staessen J.A., Thijs L. The relationship between left ventricular mass and day-time: a meta-analysis of comparative studies//J. Hypertens., 1995.- N 1.- p. 823-829.
20. Hansson L., Zanchetti A. The Hypertensive Optimal Treatment Study//Blood Pressure.- 1993.- N 2.- p. 62-68.
21. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension//J. Hypertension.- 1999.- N 17 (2).- p. 151-183.
22. Lavie C. et al. How antihypertensives affect lipid levels.//Intern. Med.- 1991.- N 17.- p. 42-48.
23. Omvie P., Herland O.B., Thanlow E. Et al. Evaluation and quality of life assessment of amlodipin and enalapril in patients with hypertension. //J. Hum Hypertens.- 1995.- N 113.- p.1337-1343.
24. Rahn K. On behalf of the ELSA investigators. The European Lacidipin Study on Atherosclerosis (ELSA): prevalence of baseline carotid lesions and crelations with risk factors//J. Hypertens. - 1998. - 16 (suppl.).- S. 31-33.
25. Reaven .M. - // Diabetes Care. – 1991. – N 4, Suppl. 14. – p. 33-41.
26. Schroeder S.A. et al. Current medical diagnosis and treatment.- East Norwalk: Appleton and Lange.-1990.-p.821-830.
27. Staessen J., Fagard R., Thijs L., Amery A. Participants in Gourth international consensus conference on 24-hour blood pressure monitoring. A consensus view technique of ambulatory blood pressure monitoring //Hypertension - 1995.- N 26 (1).- p. 912-918.
28. Ursini F. Tissue protection by lacidipine: insights from redox behavior//J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1997.- N 30 (suppl. 2). - S. 28-30.
29. Verdecchia P., Porcellati C., Shillaci G et. al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension//Hypertension.-1994.- N 24.- p.793-801.
30. Yip J. et al. - //J. Clin. Endocrinol. Metabol. -1988. -N8/83.-. P. 2772-2779.

Resume

We studied the effectiveness and safety of administration of the extended-release calcium antagonist Nifedipin-Retard (Cordaflex-Retard, EGIS) in 30 patients with arterial hypertension of the 1st and 2nd degree. The study included general clinical examination, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, assessment of the effect on the lipid and carbohydrate metabolism, and of the glycosylated hemoglobin. Cordaflex-Retard was administered depending on the initial BP, in the daily dose of 20 to 40 mg during 24 weeks. We found not only hypotensive action with the BP level stabilization, but also reduction of the magnitude and the rate of the SBP morning rise, as well as a greater degree of the night dipping of the SBP and DBP against the background of a favorable effect on the indices of the lipid and carbohydrate metabolism.

Keywords: calcium antagonists, Nifedipin-Retard, Cordaflex-Retard, round-the-clock monitoring of the AP, lipid and carbohydrate metabolism, arterial hypertension.

Поступила 19.02.2001

* * *

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Евсеева М.Е.

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва.

Ставропольская государственная медицинская академия

Резюме

С помощью стереометрии и морфометрии изучено влияние трех видов предварительной адаптации на размеры очагов ишемии, некроза и состояние правого предсердия, как неишемизированной зоны, при экспериментальной коронароокклюзии. Оказалось, что, несмотря на отсутствие антиишемического эффекта, предварительная адаптация к кратковременному стрессу отличается наличием заметного положительного влияния на некротическую и неишемизированную зоны миокарда. Для животных, адаптированных к физической нагрузке, характерно сочетание умеренного антиишемического эффекта со значительным антинекротическим и еще более значительным положительным воздействием на неишемизированный участок сердечной мышцы. Адаптация же к легкой гипоксии отличается умеренным антиишемическим влиянием в сочетании с таким же умеренным эффектом на некротическую и неишемизированную зоны миокарда. Все виды адаптации оказывают положительное влияние на показатель смертности животных с коронароокклюзией.

Ключевые слова: миокард, ишемия, инфаркт, адаптация

Известно, что предварительная адаптация к различным факторам внешней среды способна в значительной степени предотвращать нарушения функциональных параметров деятельности сердца при разных сроках коронароокклюзии. Так, было обнаружено положительное влияние адаптации к ступенчатой гипоксии и физической нагрузке на сократительную функцию сердца у животных со сформированным инфарктом [7, 9]. Установлено также, что указанные формы адаптационного воздействия способны заметно уменьшать выраженность постинфарктных аритмий [12, 14]. Причем, адаптация к шадающей нагрузке обладает при этом более сильным антиаритмическим эффектом. Клинические данные также подтверждают возможность улучшения гемодинамических показателей у больных ИБС под влиянием физической реабилитации даже при наличии сердечной недостаточности [2, 13]. Еще в 70-х – начале 80-х гг. коллективом авторов во главе с профессором В.А. Кролом [5, 6] была показана возможность повышения работоспособности таких больных при использовании комплекса тренировочных реабилитационных мероприятий на клиническом и амбулаторном этапах. Эти данные были подтверждены в более поздних работах [1, 21], в которых было показано, что клинические и гемодинамические эффекты тренировок реализуются за счет повышения экстракции кислорода из крови, снижения продукции лактата в периферических мышцах, падения уровня анаэробного метаболизма и повышения активности ферментов аэробного метаболизма без каких-либо отрицательных воздействий на сократимость миокарда. Последние исследования Coats [17] говорят о том, что тренирующие мероприятия вызывают у пациентов с ИБС, в том числе осложненной сердечной недостаточностью, ослабление симпатической и усиление парасимпатической регуляции, что, в свою очередь, улучшает вариабельность ритма и снижает риск развития внезап-

ной смерти, то есть улучшает прогноз в целом.

Однако особенности структурного обеспечения такого кардиопротекторного эффекта от тренирующих воздействий тех или иных факторов внешней среды при коронарной патологии ни в клинике, ни в эксперименте глубоко не изучались. Экспериментаторы при этом обычно ограничивались исследованием особенностей воздействия какого-то одного вида адаптационного влияния на миокард при коронароокклюзии. Лишь в работе Ф.З. Меерсона и др. [10] проведено сравнение особенностей действия двух форм адаптации на модели сосудистой патологии миокарда. Но при этом указанные исследователи изучали лишь ишемическую и некротическую зоны, в то время как адаптивная перестройка заведомо неишемизированной зоны остается до сих пор не исследованной. А между тем, известно, что гемодинамический статус больного с острым инфарктом миокарда и его прогноз в целом в значительной степени определяется состоянием участков миокарда, удаленных от первичного некротического очага, в том числе и состоянием предсердий [19]. Доказано также, что, так называемая, интактная зона на самом деле далеко не так уж интактна, потому что отличается целым комплексом регионарных функциональных [15] и структурных [4] отклонений. Поэтому поиск новых, в том числе немедикаментозных, путей защиты всех зон поражения миокарда при коронарной патологии представляет большое практическое значение.

Цель работы состояла в сравнительном изучении влияния трех различных видов адаптации на ишемическую, некротическую и т.н., интактную зоны сердечной мышцы при экспериментальной коронароокклюзии разных сроков.

Материал и методы

Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар массой тела 220-240г в два этапа. На первом этапе изучали особенности воздействия трех форм предварительного

Таблица 1

Влияние различных видов адаптации на размеры зоны ишемии у крыс с пятиминутной коронароокклюзией

Группа	Показатель		
	Абсолютная масса сердца, мг	Абсолютная масса ишемизированной зоны, %	Относительная масса ишемизированной зоны, %
1. Ложная операция (n=8)	858 ± 31	-	-
2. Ишемия миокарда (n=8)	871 ± 42	512 ± 31	59,5 ± 3,5
3. Адаптация к стрессу + ишемия (n=9)	908 ± 52	520 ± 39	57,3 ± 3,1
4. Адаптация к физнагрузке + ишемия (n=9)	888 ± 50	359 ± 28	40,4 ± 2,8*
5. Адаптация к гипоксии + ишемия (n=10)	929 ± 65	390 ± 25	42,2 ± 2,7*

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$; ** - достоверность различий $p < 0,01$

адаптационного воздействия на размеры очага ишемического поражения миокарда, для чего воспроизводили перевязку нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне края ушка левого предсердия по методу Селье [20] продолжительностью 5 мин. При этом животные были разделены на пять групп: 1 – контроль; 2 – ишемия; 3 – адаптация к стрессу + ишемия; 4 – адаптация к гипоксии + ишемия; 5 – адаптация к нагрузке + ишемия. На втором этапе работы изучали особенности воздействия различных видов предварительной адаптации на размеры некротического очага и выраженность структурных изменений правого предсердия (ПП), как зоны, максимально удаленной от первичного очага поражения. При этом использовалась указанная методика Селье сроком 2 сут. Крысы были разделены также на пять групп: 1 – контроль; 2 – инфаркт миокарда (ИМ) 2 сут; 3 – адаптация к стрессу + ИМ; 4 – адаптация к гипоксии + ИМ; 5 – адаптация к нагрузке + ИМ. Контролем служили ложно оперированные крысы, у которых во время вмешательства лигатуру подводили под коронарный сосуд, но не перевязывали. При проведении адаптации к мягким стрессорным воздействиям животных помещали в

тесные домики, пребывание в которых проводилось по схеме: 1-й день – 15 мин; 2-й день – 30 мин; 3-й день – 45 мин и далее через день по 60 мин. Всего 10 сеансов. Адаптация к физической нагрузке осуществлялась путем принудительного плавания, время которого постепенно увеличилось с 15 до 60 мин и далее по 60 мин ежедневно. Всего 20 сеансов. Адаптацию к гипоксии моделировали с помощью фенилгидразина, который, как известно, вызывает гемолиз эритроцитов, но при этом сам по себе не повреждает внутренних органов при месячном сроке введения, что было доказано на модели фенилгидразинового гемолиза с одновременным введением совместимой эритромаcсы [16]. Адаптацию к гемической гипоксии моделировали созданием легкой гемолитической анемии введением этого препарата в течение 20 дней в дозе 30 мг/кг, что давало легкое снижение гемоглобина – со 160-170 г/л до уровня 120-130 г/л. Для выявления ишемизированной зоны миокарда сразу после наложения лигатуры на коронарную артерию наркотизированным животным в заранее отпрепарированную вену шеи вводили 0,8 мл 3% теплого раствора метиленового голубого. Через пять минут после



Рис.1. Срез миокарда крысы с пятиминутной ишемией. Прижизненная окраска синим Эванса.

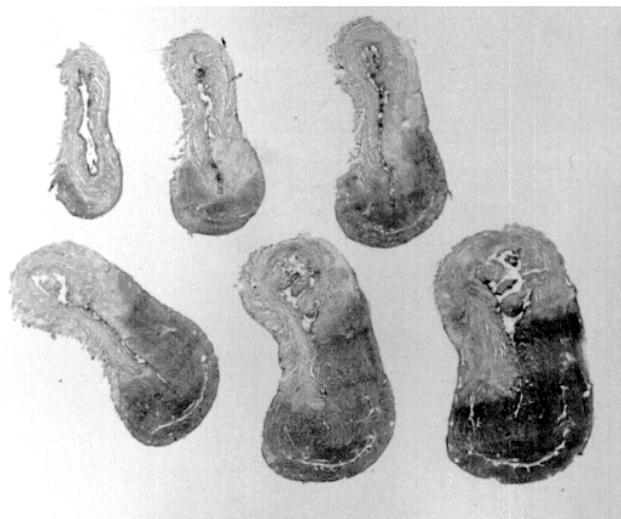


Рис.2. Срез миокарда крысы с двухсуточным инфарктом миокарда. Окраска на сукцинатдегидрогеназу нитросиним тетразолиевым.

Таблица 2

Влияние различных видов адаптации на размеры некротической зоны, выраженность структурных изменений правого предсердия и смертность крыс с инфарктом миокарда

Группа	Показатель				
	Абсолютная масса сердца, мг	Абсолютная масса некроза, %	Относительная масса некроза, %	Плотность повреждений правого предсердия, ед	Число погибших животных, %
1. Ложная операция (n=10)	858 ± 31	-	-	1,0 ± 0,08	-
2. Инфаркт миокарда (ИМ) (n=10)	874 ± 42	333 ± 24	38,1 ± 3,1	11,9 ± 0,72	3 (42%)
3. Адаптация к стрессу + ИМ (n=10)	881 ± 51	216 ± 17	24,4 ± 2,0*	6,2 ± 0,45*	-
4. Адаптация к нагрузке + ИМ (n=10)	912 ± 64	144 ± 10	15,8 ± 1,2**	3,5 ± 0,22**	-
5. Адаптация к гипоксии + ИМ (n=10)	870 ± 38	225 ± 18	25,9 ± 1,9*	8,1 ± 0,60*	1 (11%)

введения красителя животных выводили из опыта декапацией под эфирным наркозом. Сердца отмывали от крови, взвешивали, замораживали и затем из каждого изготавливали по 5-6 серийных топографических срезов (рис. 1-2). Аналогичные трансверзальные срезы изготавливали из миокарда крыс с двухсуточным инфарктом и проводили на них гистохимическую реакцию на сукцинатдегидрогеназу по Нахласу [11] для определения зоны некроза. Из правых предсердий (ПП), как заведомо неишемизированных участков при ИМ, изготавливали парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином, азокармином по Гейденгайну и фуксином по Селье. Автоматизированную стереометрию ишемической и некротической зон миокарда, а также морфометрию очаговых повреждений ПП проводили с помощью анализатора гистологических структур фирмы «Лейтц-ASM» (Германия). Статистическую обработку материала проводили с определением коэффициента Стьюдента.

Результаты исследования

Данные по изучению воздействия трех различных видов адаптации на размеры очага ишемического поражения миокарда в результате пятиминутной окклюзии ветви левой коронарной артерии представлены в таблице 1. Видно, что предварительная адаптация к замкнутому пространству никак не повлияла на относительную массу ишемизированного миокарда, в то время как адаптация к умеренной физической нагрузке и легкой гемической гипоксии привела к достоверному уменьшению размеров очага ишемии, соответственно, на 32,9% ($p < 0,05$) и 29,3% ($p < 0,05$). Результаты изучения особенностей воздействия указанных трех форм адаптации на размеры очага некроза и выраженность очаговых структурных повреждений ПП у крыс с двухсуточным инфарктом миокарда отражены в таблице 2. Видно, что относительная масса некротизированного участка миокарда у крыс, предварительно адаптированных к дозированному воздействию ограничительного стресса, оказалась на 35,9% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). В группе животных, адаптированных к легкой гемической гипоксии, эта разница составила 32,1% ($p < 0,05$). Более значительный антинекротический эффект - на 58,5% ($p < 0,01$) - был выявлен у крыс, предварительно адаптированных к дозированному плаванию.

Таким образом, сопоставление данных из двух

указанных таблиц свидетельствует о том, что адаптации к предварительному воздействию ограничительного стресса и к гемической гипоксии дают вполне достоверный и примерно одинаковый – на 30-35% - конечный антинекротический эффект, но при этом две указанные формы адаптации резко отличаются по предшествующему антиишемическому воздействию – если первая практически никак не влияет на зону первичной ишемии, то вторая приводит к четкому ее уменьшению в среднем на 1/3. Примечательно, что у животных, заранее адаптированных к легкой гемической гипоксии, степень уменьшения двух указанных зон миокарда практически совпадает. Такие сравнительные результаты дают основание считать, что кардиопротекция, достигнутая предварительной адаптацией к мягким стрессорным воздействиям реализуется исключительно за счет цитопротекторного механизма, а защита миокарда у животных, адаптированных к легкой гемической гипоксии осуществляется, в основном, за счет первоначального антиишемического эффекта. Эти наши данные согласуются с результатами работы, ранее выполненной Ф.З. Меерсоном с соавторами [10], которые изучали влияние предварительной адаптации к кратковременной иммобилизации и ступенчатой высотной гипоксии. Эффект адаптации к физической нагрузке на эти показатели изучен нами впервые. Так как такой вид адаптационного воздействия характеризуется наличием умеренного антиишемического влияния в сочетании со значительным антинекротическим эффектом, то можно сказать, что эта форма кардиопротекции носит смешанный характер, так как в её конечном результате присутствуют оба описанных компонента. Возвращаясь к упомянутой выше работе Ф.З. Меерсона с соавторами [10] и сравнивая их результаты с собственными, можно заметить, что, независимо от вида стресса, результаты адаптации к нему получились однотипными. Эти данные указывают на то, что адаптационные эффекты от различных мягких стрессорных воздействий достаточно хорошо воспроизводятся, независимо от того, какой вид стресса используется – иммобилизационный или ограничительный. То же самое можно сказать о влиянии предварительной адаптации к гипоксической и гемической гипоксии.

Проведенное морфологическое исследование заведомо неишемизированного при коронароокклюзии участка сердца – ПП – позволило получить следующие данные. Через двое суток после перевязки ветви левой коронарной

артерии в предсердии развивались явные нарушения микроциркуляции вплоть до образования мелких кровоизлияний. При окраске фоновыми красителями были выявлены изменения адсорбционных свойств кардиомиоцитов диффузного характера. Часто вокруг ядер обнаруживались обширные зоны просветления. Многие клетки имели набухшую гипозозинофильную цитоплазму. При окраске по Гейденгайну эти клетки окрашивались в бледно-розовый цвет. На таком фоне были диффузно рассеяны мышечные волокна с гомогенизированной цитоплазмой, палочковидными ядрами, которые окрашивались азокармином в кирпичный цвет. Выявлены также множественные очажки фуксинофильной дегенерации. Морфометрические данные, приведенные в той же таблице 2, позволяют количественно судить об особенностях адаптационной кардиопротекции интактной зоны, то есть ткани ПП. Видно, что предварительная адаптация крыс с ИМ к легким стрессорным воздействиям привела к снижению плотности структурных нарушений на 48,1% ($p < 0,01$), по сравнению с неадаптированными животными. Адаптация к легкой гемической гипоксии позволила сократить указанный показатель на 32,8% ($p < 0,05$), а адаптация к щадящему плаванию – вообще на 70,5% ($p < 0,01$).

В целом полученные данные позволяют следующим образом охарактеризовать каждую из трех изученных видов адаптации в плане особенностей воздействия на различные зоны поражения при экспериментальной коронароокклюзии. Несмотря на отсутствие антиишемического эффекта у животных, предварительно адаптированных к кратковременному ограничительному стрессу, у них отмечаются как достоверное антинекротическое, так и достоверное положительное влияние на ишемизированную зону. Для крыс, предварительно адаптированных к дозированной физической нагрузке, характерно сочетание умеренного антиишемического эффекта со значительным антинекротическим и еще более значительным положительным воздействием на ишемизированный участок сердечной мышцы. Адаптация же к легкой гемической гипоксии отличается умеренным антиишемическим влиянием в сочетании с таким же умеренным эффектом на некротическую и ишемизированную зоны. Такое сравнительное сопоставление результатов воздействия трех видов адаптации на различные участки миокарда при коронароокклюзии дает основание предполагать, что адаптационная кардиопротекция ишемизированных участков взаимосвязана с антинекротическим эффектом адаптации гораздо больше, чем с антиишемическим воздействием. Проведенный корреляционный анализ между размерами некротического очага и объемной плотностью очаговых повреждений ПП во всех экспериментальных группах животных свидетельствовал о наличии выраженной положительной корреляцион-

ной связи между указанными величинами с колебанием коэффициента корреляции от +0,71 до +0,92 ($p < 0,01$) в разных опытных группах. Иными словами, при экспериментальном ИМ, наряду с другими возможными факторами, именно размер некротического очага, сам по себе, определяет в значительной степени выраженность структурных повреждений в заведомо ишемизированной зоне миокарда, а предварительная адаптация к различным факторам внешней среды, способствуя уменьшению очага некроза, тем самым одновременно уменьшает выраженность повреждения участков миокарда, отдаленных от первичного очага. Иными словами, для защиты ишемизированных отделов сердца при инфаркте следует, в первую очередь, апробировать те адаптационные технологии, которые способствуют максимальному сокращению некротической зоны повреждения. Это существенно, так как между размерами некротического и первичного ишемического очагов прямая зависимость существует далеко не всегда [7].

Результаты анализа смертности крыс с двухсуточным ИМ, предварительно подвергнутых различным адаптационным воздействиям (табл. 2), указывают на наличие у адаптации такого свойства, как снижение показателей смертности вплоть до полного её устранения. Так, если из 10 неадаптированных животных, перенесших коронароокклюзию, в течение первых суток после операции погибли 3, то среди оперированных крыс, предварительно адаптированных к легкой гемической гипоксии пала только одна, а среди адаптированных к ограничительному стрессу и щадящему плаванию вообще все особи выжили.

Согласно современным представлениям к возможным механизмам реализации выявленной адаптационной защиты различных зон миокарда при коронароокклюзии, относятся усиленная экстракция кислорода из крови, активизация антиоксидантной системы, снижение кальциевой перегрузки кардиомиоцитов, накопление белков теплового шока, кристаллина-В и др. [3, 8, 18]. Указанный комплекс положительных сдвигов приводит, в свою очередь, к усилению структурной стабильности клеточных мембран. Вместе с тем, установлено, что для каждого вида адаптации характерен свой специфический набор указанных сдвигов [12]. Эта идея нашла свое отражение в высказывании профессора Ф.З. Меерсона о специфичности структурного следа адаптации [8]. Наши результаты с морфологических позиций подтверждают правильность этой мысли, так как кардиопротекторный эффект, присущий каждому из трех изученных видов адаптации, реализуется в каждом конкретном случае по-разному в плане воздействия на различные зоны поражения при коронароокклюзии. С другой стороны, полученные данные нацеливают на дальнейшую разработку таких, сознательно управляемых, адаптационных технологий, которые индуцируют включение наиболее эффективных протективных механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология, 1999, №4, с. 4-7.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сер-

дечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков // Серд. нед., 2000, №1, с. 4-9.

3. Голландцова Н.Е., Сазонтова Т.Г. Изменение резистентно-

- сти Са-транспортирующей системы саркоплазматического ретикула миокарда при «срочной» и «долговременной» адаптации к физической нагрузке//Бюл. exper. биол. мед., 1998, №1, с. 40-44.
4. Евсеева М.Е. Интактная зона при инфаркте миокарда по данным морфометрического и корреляционного анализов. В кн.: Здоровье и болезни как состояния человека. Ставрополь, 2000, с. 628-629.
5. Крол В.А., Насонова Т.И., Хамракулова Д.Н. Вопросы реабилитации и длительного лечения больных с сердечной недостаточностью//Кардиология, 1982, №8, с. 73-76.
6. Крол В.А., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. Выявление ранних признаков сердечной недостаточности с помощью дозированной физической нагрузки и эхокардиографии//Гер.арх., 1975, №10, с. 70-76.
7. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда/ М., Медицина, 1994.
8. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца/ М., Наука, 1993.
9. Меерсон Ф.З., Устинова Е.Е., Чинкин А.С. Влияние предварительной адаптации к физическим нагрузкам на электрическую стабильность и сократительную функцию сердца при экспериментальном инфаркте миокарда//Кардиология, 1987, №4, с. 78-82.
10. Меерсон Ф.З., Шнайдер А.Б., Устинова Е.Е. Сравнительная оценка защитного эффекта адаптации к периодической гипоксии и стрессорным воздействиям при инфаркте миокарда//Кардиология, 1990, №9, с. 67-69.
11. Пирс Э. Гистохимия/ М., Изд.ин.лит., 1962.
12. Пшеничкова М.Г. Сходство и различия адаптации к гипоксии и адаптации к физическим нагрузкам и их защитный эффект//Hypoxia Medical J., 1994, №3, с. 3-11.
13. Сумин А.Н., Варюшкина Е.В., Доронин Д.В., Талимзянов Д.Б. Статико-динамические тренировки в стационарной реабилитации больных с острой коронарной патологией//Кардиология, 2000, №3, с. 16-22.
14. Устинова Е.Е., Меерсон Ф.З. Предупреждение нарушений электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте с помощью адаптации к гипоксии//Бюл. exper. биол. мед., 1988, №4, с. 401-403.
15. Чарчоглян Р.А., Аношин В.В., Чепкий О.А., Пирогов М.В. Сократительная функция предсердий при остром инфаркте миокарда//Рос. кард. жур., 2000, №3, с. 4-8.
16. Ades I.Z., Cascarang J. Mitochondrial alterations in heart, kidney end liver of rate subjected to anemic hypoxia// Exp. Mol. Pathol., 1979, v.30, №1, p. 94-109.
17. Coats A. Optimizing exercise training for subgroups of patients with chronic heart failure//Eur. Heart J., 1998, v. 19, p. 29-31.
18. Golenhofen N., Htun P., Ness W. et al. Binding of the stress protein alpha B-crystallin to cardiac myofibrilles correlates with the degree of myocardial damage during ischemia/reperfusion in vivo// J. Mol. Cell. Cardiol., 1999, v. 31, №3, p. 569-580.
19. Matsuda V, Toma V, Ogawa H, Matsuzaki M. et al. Importance of left atrial function. In patients with myocardial infarction// Circulation, 1983, v. 6.
20. Selye H., Bajusz E., Irasso S., Mendell P. Simple Technique for the surgical occlusion of coronary vessel in the rat//Angiology, 1960, v. 11., p. 398-407.
21. Sullivan M., Hawthorn M., Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Heart failure: Churchill Livingstone 1997; 617-633

Abstract

We have used stereo- and morphometric studies to examine the influence of the three ways of preliminary adaptation on the size of ischemia and infarction foci, as well as the condition of right atrium and non-ischemic areas, in experimental coronary occlusion. We have found that despite a lack of anti-ischemic effect, preliminary adaptation to a short-lasting stress exhibits a marked beneficial impact at the necrotic and non-ischemic areas. In animals adapted to physical stress, a moderate anti-ischemic effect with a potent antinecrotic and an even more observed influence on the non-ischemic areas of the myocardium. Adaptation to mild hypoxia possesses a moderate anti-ischemic influence combined with a likewise moderate effect on the necrotic and non-ischemic areas. All kinds of adaptation exert a beneficial effect on mortality rates in animals with coronary occlusion.

Keywords: myocardium, ischemia, infarction, adaptation.

Поступила 17.08.2000

* * *

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиани Н.Г., Хамаганова Л.К., Сычева Е.Ю.

Кафедра клинической фармакологии Российской медицинской академии последипломного образования (зав. кафедрой - проф. В.А. Орлов)

В большинстве индустриально развитых стран хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой здравоохранения вследствие ее высокой распространенности, больших затрат на лечение и потребности в частых повторных госпитализациях [1,2]. Темпы летальности больных с ХСН даже при современных методах лечения составляют от 50% в течение 5 лет при небольшой выраженности симптомов до более, чем 50%, в течение 1 года при выраженной ХСН [3,4,5]. Улучшение выживаемости больных с ХСН становится одной из главных задач современной медицины. В то же время, ХСН присущи высокие показатели «болезненности» («morbidity»), которая характеризуется снижением толерантности к физическим нагрузкам [6], ухудшением качества жизни (КЖ) [7] и высокой потребностью в повторных госпитализациях [8]. Улучшение КЖ считается важной целью лечебных вмешательств у больных с ХСН [9,10,11].

КЖ – очень широкое понятие, точного определения которого пока не существует [12,13]. Медицинское понятие КЖ является более узким и включает в себя только те его аспекты, которые определяются состоянием здоровья и в англоязычной литературе обозначается как «health related quality of life». Показатели КЖ, определяемого состоянием здоровья, обычно отражают уровень функционирования пациента и субъективно воспринимаемое им состояние своего здоровья и/или благополучия [13].

Интерес к проблемам оценки КЖ и возрастающая роль этой оценки отражается в динамике числа публикаций с ключевым словосочетанием «quality of life». В 1973 г. только 5 статей с данным ключевым словосочетанием оказалось доступным в результате поиска в базе данных MEDLINE. К 1998 г. количество таких статей возросло до 16 256, а к 2000 г. – до 33 900. Таким образом, рост числа публикаций, в которых в той или иной степени отражаются результаты оценки КЖ, близок к экспоненциальному. Уже к 1990 г. было создано более 300 методик оценки КЖ [14], и все новые продолжают создаваться. [15,16]

По мнению многих авторов [17,18,19,20,21], оценка КЖ должна входить в стандартный арсенал методов оценки эффективности лечения различной патологии. Почему же так важны данные оценки КЖ при исследовании эффективности лечения именно больных с

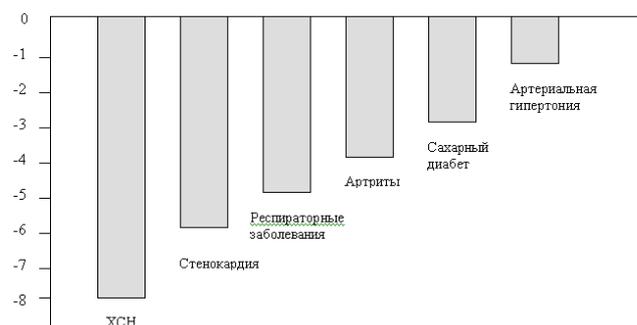


Рис. 1. Сравнительная оценка влияния хронических заболеваний на качество жизни пациентов [22]

ХСН?

Сравнительный анализ влияния наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний на КЖ говорит о том, что ХСН ухудшает КЖ пациентов в большей степени, по сравнению с другими патологическими состояниями (рис.1) [22]. Несмотря на успехи фармакотерапии ХСН, связанные с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторов, прогноз больных с выраженной ХСН III-IV функционального класса NYHA остается неблагоприятным, а КЖ неудовлетворительным [23]. При этом плохое КЖ при ХСН связывают не только с ограничивающим влиянием симптомов ХСН, но и неопределенностью жизненных перспектив после постановки диагноза ХСН [24]. Тем не менее, именно увеличение продолжительности жизни и ее качества считаются основными целями лечения больных с ХСН [25].

Как это ни парадоксально, терапия, временно улучшающая КЖ больных с выраженной ХСН, в частности, лечение препаратами с положительным инотропным действием, может приводить к увеличению темпов летальности [26,27,28,29] и, наоборот, терапия, достоверно увеличивающая продолжительность жизни, может неоднозначно влиять на КЖ. Так, применение бета-адреноблокаторов, достоверно увеличивающих выживаемость больных с ХСН более, чем на 30%, может приводить как к улучшению [30,31,32], так и ухудшению КЖ [33,34], особенно в начале терапии. Таким образом,

соотнесение влияния изучаемого медикаментозного препарата для лечения ХСН на продолжительность и КЖ пациентов становится обязательным условием изучения эффективности терапии [35].

Общие методические подходы к оценке КЖ больных с ХСН

КЖ больных с ХСН может определяться тремя основными факторами: степенью функциональных возможностей пациента, выраженностью симптомов ХСН и уровнем психосоциальной адаптации к заболеванию [36,37]. Для того, чтобы охватить параметры КЖ, определяемые этими факторами, необходимо применение методик, отражающих непосредственное влияние заболевания и/или его симптомов на КЖ, и методик, отражающих уровень общего благополучия пациента. В первом случае говорят о болезнью-специфических (disease-specific) методиках, а во втором – об общих (generic) методиках оценки КЖ [38,39]. Начнем с рассмотрения общих методик.

Общие методики оценки КЖ больных с ХСН

Общие методики оценки КЖ, определяемого состоянием здоровья, разработаны таким образом, чтобы они могли адекватно отражать КЖ пациентов, независимо от характера изучаемой популяции, вида заболевания и особенностей применяемых методов лечения [40]. В настоящее время для оценки КЖ чаще всего используют и/или цитируют в англоязычной литературе семь следующих общих методик: 1) «Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey» (SF-36) [41 – 45]; 2) «Sickness Impact Profile» (SIP) [46 – 48,49,137]; 3) «Nottingham Health Profile» (NHP) [50,51,52]; 4) «Quality of Well-Being Scale» (QWB) [53,54]; 5) «Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project Charts» (COOP) [55,56,57,58]; 6) «Health Utilities Index» (HUI) [59,60]; 7) «EuroQol Instrument» (EQ-5D) [1,40,61].

Среди этих методик, наиболее часто применяемых как для оценки КЖ больных с ХСН [45,62,63], так и другими заболеваниями [64,65], считается вопросник SF-36. В результате поиска в базе данных MEDLINE и EMBASE по ключевому словосочетанию «SF-36» оказались доступными 1086 статей, опубликованных в период с 1966 по 2000 г. Однако среди них преобладали статьи об оценке КЖ пациентов с другими заболеваниями и только 21 (1,9%) статья касалась оценки КЖ больных с ХСН.

Для методики SIP подобный анализ выявил следующую картину: общее число статей составило 909, а число статей, в которых оценивалось КЖ больных с ХСН – только 10 (1,1%). Подобный поиск в тех же базах данных для методики NHP выявил 401 статью, посвященную оценке КЖ больных с различной патологией с помощью вопросника NHP. При этом только в 9 (2,2%) работах с помощью NHP оценивалось КЖ больных с ХСН. Для других методик оценки КЖ соотношение между общим числом статей, посвященных различным аспектам применения этих методик, и статей, в кото-

рых рассматривалось их применение для оценки КЖ больных с ХСН, существенно не отличалось от такового для рассмотренных выше методик.

С другой стороны, имеется явное несоответствие между значительным числом публикаций, посвященных ХСН, и небольшим числом работ, в которых изучалось КЖ при этой патологии. Учитывая, что общее число статей в базе данных MEDLINE, выявленных при проведении поиска по ключевому словосочетанию «heart failure», составило 695 727, становится очевидным, что, несмотря на прокламируемую важность оценки КЖ больных с ХСН, на самом деле лишь в 48 публикациях такая оценка проводится с помощью наиболее валидизированных общих методик оценки КЖ. К сожалению, такая тенденция касается не только ХСН, но и других заболеваний. Анализ всех рандомизированных клинических исследований, содержащихся в базе данных Cochrane Controlled Trials Register, показал, что лишь не более чем в 5% этих исследований оценивалось КЖ больных [66].

Остановимся на краткой характеристике наиболее часто применяемых для оценки КЖ общих методик: SF-36, SIP, NHP и QWB (табл. 1). При этом постараемся ответить на ряд принципиальных вопросов, которые отражают преимущества и недостатки каждой из методик при оценке КЖ больных с ХСН: 1) насколько хорошо установлена валидность методики (то есть, ее способность оценивать те параметры КЖ, которые она должна оценивать); 2) различаются ли результаты оценки КЖ, проведенные с помощью данной методики у больных с разной выраженностью ХСН; 3) является ли методика достаточно чувствительной для того, чтобы оценить влияние терапии на КЖ?

Методика Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey (SF-36) была создана в США для оценки степени функционирования и благополучия в исследовании страхования здоровья (Rand Corporation, Santa Monica, California, USA) [67]. Вопросник SF-36 содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий КЖ (см. табл. 1). В результате расчетов получают показатели КЖ отдельно для каждой из 8 категорий КЖ, имеющие значение от 0 до 100, причем более высокий показатель указывает на более высокий уровень КЖ. Методика была тщательно валидизирована при исследовании лиц, относящихся к различным популяциям [41,68,69]. Наиболее крупным исследованием валидности SF-36 было исследование, проведенное на городской популяции Лондона и включавшее 13 042 человека [70]. При сравнении SF-36 и Nottingham Health Profile (NHP) у пациентов, обратившихся за помощью в учреждения первичного звена здравоохранения, отмечена более высокая чувствительность SF-36, по сравнению с NHP, для выявления даже небольших отклонений в КЖ [71]. В настоящее время SF-36 считается «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ. Подтверждением этому является большое число работ, в которых вновь созданные методики оценки КЖ сравниваются с SF-36

[16,72,73,74], а также работ, посвященных установлению валидности версий SF-36, переведенных на различные языки мира, в том числе: на французский [75], немецкий [43], итальянский [76], испанский [77], датский [78], японский [79] и китайский [80].

Тем не менее, методика SF-36 не лишена определенных недостатков. В частности, несмотря на общий характер SF-36, в ней не отражены некоторые важные аспекты КЖ, в частности - качество сна. К недостаткам методики относят относительную сложность ее заполнения, что может ограничивать ее применение у пожилых пациентов [81]. Предпринимались попытки создать на основе SF-36 еще более короткую версию вопросника Medical Outcomes Study 12-Item Short Form health survey (SF-12), содержащую всего 12 вопросов, которые отражают две категории КЖ: физические и психические аспекты КЖ [82]. Данная методика имеет сопоставимую с SF-36 валидность для соответствующих категорий КЖ, но не обладает достаточной чувствительностью для выявления изменений КЖ больных с ХСН при их динамическом наблюдении [83].

В рамках исследования Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) проводилась оценка КЖ с помощью несколько модифицированной методики SF-36 [84], и было показано, что восприятие пациентом состояния своего здоровья и степень эмоционального дистресса достоверно различались у больных ХСН, относящихся к I, II или III функциональному классу NYHA. В этом же исследовании было установлено, что КЖ больных с клиническими проявлениями ХСН, имеющих дисфункцию левого желудочка, на фоне терапии эналаприлом достоверно улучшается, по сравнению с плацебо [84]. Однако достоверность этих выводов снижается вследствие методических недостатков этой части исследования: у 40% больных, заполнивших вопросник в начале исследования, данные через 2 года наблюдения получены не были, причем у 24% из них - в связи с затруднениями при заполнении вопросника. В исследовании C. Jenkinson и соавт [58] не было выявлено достоверных изменений КЖ, оцениваемого с помощью SF-36, у пожилых больных с ХСН через 4 недели от начала лечения каптоприлом. Противоречивы и данные о возможности методики SF-36 выявлять изменения КЖ больных с ХСН, которые прошли курс терапевтического обучения. Только в 2 из 4 исследований, изучавших влияние терапевтического обучения пациентов с ХСН на качество их жизни с помощью SF-36, было выявлено улучшение КЖ у больных, прошедших обучение [137,144].

Таким образом, методика SF-36 обладает высокой валидностью, достаточной чувствительностью для выявления различий в КЖ больных с разной выраженностью ХСН, но достаточна ли ее чувствительность для выявления изменений КЖ, происходящих за счет фармакологических и нефармакологических вмешательств у больных с ХСН, необходимо уточнить в дополнительных исследованиях.

Nottingham Health Profile (NHP) состоит из 38 воп-

росов, охватывающих 6 категорий КЖ. В результате суммирования взвешенных значений положительных ответов в каждом разделе получают значение показателя КЖ для каждого раздела, имеющего значение от 0 до 100, но, в отличие от SF-36, более высокий показатель указывает на более низкий уровень КЖ. Методика хорошо валидизирована [85]. К недостаткам методики относят выявление лишь негативных изменений КЖ пациента, что, по мнению некоторых авторов [36], может влиять на результаты оценки. В NHP более подробно представлен раздел, отражающий болевые ощущения, по сравнению с разделом, отражающим физические ограничения, поэтому, по-видимому, данная методика в большей степени подходит для оценки КЖ больных с ишемической болезнью сердца [86] или с сочетанием ХСН и стенокардии [87]. Показатели КЖ, оцениваемого с помощью NHP, достоверно коррелируют с функциональным классом NYHA [50].

В плацебо-контролируемом исследовании терапии эналаприлом 132 больных, перенесших инфаркт миокарда [88], NHP не выявлял различий в КЖ между пациентами без ХСН и с ХСН, что не соответствовало данным анализа симптоматики. Причинами полученных результатов могут быть действительное отсутствие различий в КЖ пациентов с ХСН и без нее, малое число больных, участвовавших в исследовании, а также низкая чувствительность NHP. В плацебо-контролируемом исследовании эффективности эноксимола у 200 больных с выраженной ХСН [27], оценка КЖ с помощью NHP через 2 недели от начала терапии выявила ее улучшение по шкале «физическая активность» в группе лечения, по сравнению с группой плацебо. Однако это улучшение не сохранялось при оценке КЖ через 1 год терапии. Раннее улучшение КЖ в группе лечения эноксимоном по шкале «физическая активность» советуют интерпретировать с осторожностью [89], так как в исследовании не были представлены исходные данные о КЖ до начала лечения. Кроме того, более высокая летальность в группе лечения эноксимоном могла искусственно улучшать показатели КЖ за счет выбывания из исследования самых тяжелых больных, имеющих наихудшие показатели КЖ.

В двух исследованиях эффективности терапевтического обучения больных с ХСН [140,141], не было отмечено динамики КЖ, оцениваемого с помощью NHP, несмотря на то, что в одном из них [140] было установлено достоверное положительное влияние обучения на толерантность к физическим нагрузкам.

Тем не менее, NHP является достаточно распространенной методикой оценки КЖ, а свидетельством ее популярности можно считать наличие переведенных на различные языки (немецкий, французский, испанский, турецкий и русский) версий NHP, которые были тщательно валидизированы в специальных исследованиях [90-94].

Методика Sickness Impact Profile (SIP) состоит из 136 вопросов, которые отражают 12 категорий КЖ. Методика оценивает КЖ, соответствующее состоянию больно-

го на день обследования. В результате расчетов получают показатель для каждой категории КЖ и интегральный показатель КЖ. Как и в NHP, более высокие значения показателей КЖ соответствуют более низкому КЖ. Методика SIP хорошо валидизирована в исследовании с участием более 2000 человек [95]. По-видимому, SIP не обладает достаточной чувствительностью для выявления различий КЖ у пациентов с разной выраженностью ХСН. При исследовании 45 больных с ХСН значения шкал SIP не коррелировали достоверно с максимальным уровнем потребления кислорода при физической нагрузке (pV_{O_2}) и толерантностью к физической нагрузке [96].

Данные о способности SIP выявлять изменения КЖ больных с ХСН, происходящие за счет медикаментозной терапии, как и для других общих методик оценки КЖ, противоречивы. В исследовании эффективности веснаринона у больных с ХСН через 12 недель терапии в группе лечения по сравнению с группой плацебо отмечено достоверное улучшение КЖ, оцениваемого с помощью SIP [97]. В то же время в сравнительном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ингибиторов АПФ каптоприла и цилазоприла не было выявлено достоверных различий в КЖ, оцениваемом с помощью SIP, у пациентов, которые получали каптоприл, цилазоприл или плацебо [98]. Среди 7 исследований оценки влияния терапевтического обучения на КЖ пациентов с ХСН только в одном использовалась методика SIP [137]. Через 12 мес. наблюдения в группе обучаемых выявлено достоверно более высокое КЖ по психосоциальным шкалам SIP.

Таким образом, методика SIP является общепринятой и хорошо валидизированной методикой оценки КЖ больных с различными заболеваниями, но, по всей видимости, для выявления динамики КЖ больных с ХСН, происходящие за счет медикаментозной терапии, чувствительность SIP недостаточно высока.

Последней общей методикой оценки КЖ, заслуживающей более подробного рассмотрения, является методика Quality of Well-Being scale (QWB). В результате оценки КЖ с помощью QWB получают единый показатель КЖ, принимающий значения от 0 (наихудшее КЖ) до 1 (наилучшее КЖ). В методике QWB не предусмотрен анализ КЖ по отдельным категориям. Данная методика тщательно валидизирована в специальных исследованиях [99]. К недостаткам QWB относят необходимость участия в обследовании специально обученного персонала, проводящего интервьюирование. Мы не нашли ни одной работы, из которой можно было бы установить способность методики QWB различать КЖ пациентов, имеющих разную выраженность ХСН. Данная методика использовалась лишь в небольшом числе исследований для оценки изменений КЖ, происходящих за счет медикаментозной терапии. В одном из них [100] методика QWB не смогла выявить различия между КЖ пациентов, получавших милринон или плацебо. Таким образом, данные анализа литературы говорят о невысокой частоте использования QWB для оценки КЖ больных с

ХСН.

Как ни странно, не потеряли свою актуальность и совсем простые общие методики оценки КЖ, которые начали применяться еще в 60-е годы. К таким методикам относится «лестница жизни» («ladder of life») [101, 102]. При использовании этой методики больным предлагается оценить свое общее благополучие по шкале от 0, соответствующего наименьшему благополучию, до 10, соответствующего наибольшему благополучию. Считается, что данная методика обладает достаточно высокой валидностью при оценке общего благополучия пациентов с ХСН [103]. Эта методика особенно удобна при необходимости в ходе исследования мониторировать КЖ пациента по телефону [102].

Таким образом, из приведенного анализа данных литературы о применении общих методик для оценки КЖ больных с ХСН следует, что на сегодняшний день не существует такой общей методики оценки КЖ, которая бы обладала достаточно высокой чувствительностью для выявления изменений в КЖ пациентов с ХСН за счет фармакологических и нефармакологических вмешательств. Тем не менее, по-видимому, в наибольшей степени приближается к этим требованиям методика SF-36, которая при исследовании КЖ у больных с ХСН все равно должна использоваться в сочетании с болезнью-специфическими методиками [36].

Болезнь-специфические методики оценки КЖ больных с ХСН

Болезнь-специфические методики оценки КЖ больных с ХСН условно можно разделить на две большие группы: методики для определения функционального состояния и методики, которые более широко отражают КЖ у пациентов с данной патологией.

Наиболее простым и широко распространенным методом определения КЖ больных с ХСН является использование классификации Нью-Йоркского общества кардиологов (New York Heart Association – NYHA). Эта методика уже более 30 лет применяется как в научных исследованиях, так и в практической деятельности [104, 105]. Однако простота и распространенность этой классификации не сопровождаются ее высокой надежностью и воспроизводимостью. Это обусловлено тем, что определение функционального состояния пациента в данной методике опирается на оценку возможности выполнения им «обычной физической активности», однако очевидно, что разные пациенты и даже врачи под обычной активностью понимают нагрузки разной интенсивности и продолжительности. Такая неопределенность критериев функционального состояния NYHA объясняет, почему при интервьюировании одних и тех же пациентов двумя врачами совпадение функционального класса было отмечено только в 55% случаев, а корреляции с результатами объективного теста с физической нагрузкой в 50% случаев [106]. Наибольшие трудности и расхождения при использовании NYHA отмечают при необходимости различения больных II и III функциональных классов [107].

В связи с несовершенством классификации NYHA предпринимались попытки создания других методик для субъективного определения функционального состояния больных с ХСН, которые основывались на возможности выполнения больным определенных видов повседневной активности. Среди этих методик можно выделить следующие: Specific Activity Scale (SAS) [107], Duke Activity Status Index (DASI) [108, 109], Stanford Physical Activity Recall [110], Specific French Scale of Activity [111]. Несмотря на значительно более высокую валидность и воспроизводимость этих методик, их применение вследствие относительной сложности, вероятно, будет ограничено лишь научными исследованиями. Таким образом, стремление к созданию все новых методик определения функционального состояния больных с ХСН в значительной степени отражает неудовлетворенность существующими методиками.

Самым популярным болезнью-специфическим вопросником для оценки КЖ больных с ХСН с более широким охватом аспектов КЖ считают методику Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). В настоящее время она используется в большинстве исследований ХСН, в которых изучается КЖ [47, 112, 113, 114]. Minnesota Living with Heart Failure считается «золотым стандартом» для болезнью-специфических вопросников при ХСН – то есть, при создании новых болезнью-специфических вопросников их валидность определяется путем сравнения с MLHFQ [115]. Этот короткий вопросник состоит всего из 21 вопроса, которые охватывают различные аспекты КЖ больного с ХСН. Ответ на каждый вопрос дается с использованием 6-пунктовой шкалы Ликерта. Вопросник отражает КЖ в течение последнего месяца. Он может заполняться самим пациентом. Хотя вопросник не разделен на категории и в результате его применения вычисляется общий показатель КЖ, получающийся в результате простого суммирования показателей всех ответов, тем не менее анализ вопросов позволяет разделить их на 6 категорий: симптомы ХСН (5 вопросов), ограничения в повседневной жизни из-за ХСН (6 вопросов), качества сна (1 вопрос), социальные последствия заболевания (4 вопроса), сексуальные нарушения (1 вопрос), психологические последствия заболевания (4 вопроса). Наихудшему КЖ соответствует общее значение 105, а наилучшему – 0. Существует русская версия данного вопросника, которая представлена в литературе [116].

Валидность MLHFQ была установлена в специальной части исследования SOLVD, посвященной оценке КЖ, а также в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пимобиндана (препарата с положительным инотропным действием), которое включало 198 пациентов с ХСН III функционального класса NYHA [117]. В частности, в последнем исследовании была установлена достоверная корреляция показателей MLHFQ с продолжительностью теста с физической нагрузкой на тредмиле, а также с VO_2 . В исследовании SOLVD было доказано, что MLHFQ обла-

дает достаточно высокой чувствительностью для характеристики КЖ больных с разной выраженностью ХСН. Методика MLHFQ оказалась также достаточно чувствительной и для установления изменений КЖ пациентов с ХСН на фоне терапии эналаприлом по сравнению с плацебо в исследовании SOLVD. В то же время, в исследовании Vasodilator Heart Failure Trial II (V-He-FT II) при оценке КЖ с помощью MLHFQ не было выявлено достоверных различий между группами лечения эналаприлом и группой лечения комбинацией гидралазина и изосорбида динитрата [5]. В исследовании же Vasodilator Heart Failure Trial III (V-He-FT III) [118], где сравнивалась эффективность добавления фелодипина к стандартной терапии ХСН диуретиком и ингибитором АПФ у пациентов с ХСН II-III функционального класса NYHA, выявлено достоверно менее значимое ухудшение КЖ, оцениваемого с помощью MLHFQ, в группе терапии фелодипином к концу исследования.

С помощью методики MLHFQ оценивали и нефармакологические подходы к лечению ХСН. В одном из них КЖ, измеренное с помощью MLHFQ, не менялось в результате программы физических тренировок у 32 больных с умеренной и выраженной ХСН, несмотря на увеличение физической работоспособности пациентов, увеличение максимальной VO_2 , анаэробного порога и мышечной массы [119]. В двух исследованиях нефармакологического вмешательства другого типа [144, 156] – терапевтического обучения больных – также не выявлено достоверной динамики показателей КЖ, оцениваемой с помощью MLHFQ, в то время как в одном из этих исследований [144] было установлено достоверное улучшение КЖ по шкалам SF-36 – физическое и социальное функционирование, а также энергичность. Таким образом, чувствительность даже специально созданного вопросника для оценки КЖ больных с ХСН, каким является MLHFQ, оказывается недостаточной для выявления динамики КЖ, происходящей под влиянием некоторых фармакологических и нефармакологических вмешательств.

Вопросник для оценки КЖ больных с ХСН Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ) [120], разработанный в Университете McMaster, США, состоит из 16 вопросов. Данная методика охватывает три параметра: выраженность одышки по время повседневной активности (5 пунктов), выраженность утомляемости (4 пункта) и эмоциональное состояние (7 пунктов). Измерение выраженности каждого показателя производится с помощью 7-пунктовой шкалы Ликерта, и для каждого из трех разделов показатели суммируются. Соотношение наихудших и наилучших показателей будет следующим: для «одышки» 5/35, для «утомляемости» 4/28 и для «эмоционального состояния» 7/49. Методика была валидизирована в рамках плацебо-контролируемого исследования дигоксина у больных с ХСН [121]. В этом исследовании применение дигоксина по сравнению с плацебо улучшало КЖ только по шкале «выраженность одышки», но не влияло на утомляемость и эмоциональное

состояние. В исследовании мультидисциплинарного подхода к лечению ХСН с использованием терапевтического обучения пациентов через 3 мес. в группе вмешательства отмечено достоверное улучшение КЖ по всем шкалам CHFQ [145].

Среди недавно созданных болезнь-специфических вопросников для оценки КЖ больных с ХСН, обусловленной кардиомиопатией, заслуживает внимания методика Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) [16]. Этот вопросник состоит из 23 пунктов, которые отражают следующие аспекты КЖ: физические ограничения, симптомы ХСН, удовлетворенность степенью выполнения физических нагрузок в повседневной жизни, социальные взаимоотношения. Возможно, данный вопросник окажется более чувствительным для оценки изменений КЖ под влиянием фармакологических и нефармакологических вмешательств, но для подтверждения этого предположения необходимо проведение рандомизированных клинических исследований. Краткие характеристики наиболее популярных болезнь-специфических методик для оценки КЖ больных с ХСН представлены в табл. 2.

Недавно создан и специальный вопросник для оценки КЖ больных с ХСН на фоне дисфункции левого желудочка The Left Ventricular Dysfunction questionnaire (LVD-36). В специальном исследовании с участием 60 пациентов с дисфункцией левого желудочка доказана валидность и вос-

производимость данной методики, а также высокая корреляция ее шкал с соответствующими шкалами SF-36 и Minnesota Living With Heart Failure questionnaire, а также результатами теста с физической нагрузкой [122].

Имеется также специальный вопросник для оценки КЖ больных с выраженной ХСН – Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure [123]. Данный вопросник состоит из 26 вопросов, ответы на которые даются по шкале Ликерта для оценки физической активности пациента и с помощью визуальной аналоговой шкалы для оценки удовлетворенности жизнью, а также оценки социальных и эмоциональных параметров КЖ. В результате расчетов оценка КЖ представляется в виде единого показателя. Более высокое значение показателя говорит о более худшем КЖ. Методика была валидизирована в специальном исследовании, включавшем 51 больного с выраженной ХСН [124].

К наиболее простым болезнь-специфическим методикам оценки КЖ при ХСН можно отнести методики, основанные на использовании так называемых визуальных аналоговых шкал (Visual Analogue Scale). Эти шкалы представляют собой отрезки прямой, обычно протяженностью 10 см, начало которых соответствует минимальной выраженности соответствующего признака (0), а конец – максимальному его значению (100). Пациенту предлагается отметить на отрезке прямой точку, соответствующую выраженности изучаемого признака или симптома. К болезнь-специфическим методикам, применяемым при ХСН и ис-

Таблица 1

Основные характеристики четырех общих методик оценки КЖ, наиболее часто применяемых для оценки КЖ больных с ХСН

Характеристика	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey (SF-36)	Sickness Impact Profile (SIP)	Nottingham Health Profile (NHP)*	Quality of Well-Being Scale (QWB)
Количество пунктов	36	136	38	50
Количество шкал	8	12	6	5
Шкалы	–Физическое функционирование –Физическая ролевая –Эмоциональная ролевая –Социальные компетентность –Психическое здоровье –Болевые ощущения –Энергичность –Общее восприятие состояния здоровья	– Психосоциальные: эмоциональное поведение, социальные взаимодействия, настороженность, общение. – Физические: способность к самообслуживанию и передвижению, мобильность, качество передвижения пешком. – Другие: сон и отдых, ведение домашнего хозяйства, трудовая деятельность, активный отдых, прием пищи.	– Энергичность – Болевые ощущения – Эмоциональные реакции – Сон – Социальная изоляция – Физическая активность	– Способность к самообслуживанию – Мобильность – Социальная активность – Симптомы заболевания – Психологические показатели
Способ ответов на вопросы	Шкала Ликерта	Ответ типа "да / нет"	Ответ типа "да / нет"	Ответ типа "да / нет"
Способ заполнения	Заполнение пациентом	Интервью	Заполнение пациентом	Интервью
Типы показателя	Раздельные показатели каждой из шкал	Интегральный показатель и показатели каждой из шкал	Раздельные показатели каждой из шкал	Интегральный показатель без возможности анализа показателей по шкалам

* - в исследованиях КЖ применяется только I часть Nottingham Health Profile, в которой предусмотрена количественная оценка КЖ.

Основные характеристики наиболее популярных болезнь-специфических методик для оценки КЖ больных с ХСН

Характеристика	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)	Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ)	Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
Количество вопросов	21	16	26	23
Категории КЖ	Симптомы ХСН, ограничение в повседневной жизни, качество сна, социальные последствия ХСН, психологические последствия ХСН, сексуальные нарушения	Выраженность одышки во время повседневной активности, выраженность утомляемости и эмоциональное состояние	Физическая активность, удовлетворенность жизнью, социальные и эмоциональные параметры	Физические ограничения, симптомы ХСН, удовлетворенность степенью выполнения физических нагрузок в повседневной жизни, социальные взаимоотношения.
Способ ответов на вопросы	Шкала Ликерта	Шкала Ликерта	Шкала Ликерта и визуальная аналоговая шкала	Шкала Ликерта
Способ заполнения	Заполнение пациентом	Заполнение пациентом	Заполнение пациентом	Заполнение пациентом
Типы показателя	Интегральный показатель	Интегральный показатель и показатели каждой категории	Интегральный показатель	Интегральный показатель и показатели каждой категории

пользующим этот способ оценки, относится методика Визуальная аналоговая шкала одышки (Visual Analogue Scale of Breathlessness) [140]. Более сложным методом оценки выраженности одышки и утомляемости больных с ХСН является Dyspnea-Fatigue Index [125, 126], который позволяет оценить степень функциональных нарушений, выраженность нагрузки, вызывающей одышку, и выраженность физического усилия, вызывающего одышку, как в момент первого обследования, так и в динамике.

В исследованиях КЖ больных с ХСН предпринимаются также попытки в количественной форме представить выраженность симптомов ХСН [37]. Для этой цели используют вопросник, позволяющий установить количество симптомов ХСН, их выраженность и степень дистресса, вызываемого каждым из этих симптомов. Учитывают наличие следующих 6 симптомов: отеки лодыжек, нарушения сна, потеря аппетита, утомляемость, одышка и кашель. Значение общей шкалы симптомов получают простым суммированием числа имеющихся у пациента симптомов (минимальное значение 0, максимальное значение 6). Кроме того, пациенту предлагается определить выраженность симптомов и степень вызываемого ими дистресса по 10-пунктовой шкале Ликерта. Значение шкалы выраженности симптомов и дистресса вычисляется как среднее из соответствующих значений для каждого симптома [37].

Таким образом, существует несколько десятков болезнь-специфических методик для оценки КЖ больных с ХСН. Вряд ли обилие методик упрощает задачу широкого внедрения подобных методик в повседневную научную и практическую деятельность. Остается актуальным мнение

одного из ведущих теоретиков в области изучения КЖ W.O. Spitzer [127] о том, что большое число методик затрудняет сравнение результатов, полученных при оценке КЖ больных с определенным заболеванием, а также установление достоверности полученных результатов.

«Утилитарный» подход к оценке КЖ больных с ХСН

Оценка эффективности вмешательства при заболеваниях, характеризующихся высокими темпами летальности и значительным ухудшением КЖ (а именно к такой патологии относится ХСН), должна проводиться с учетом влияния лечения на оба показателя. В настоящее время считается, что оценка эффективности лечения, основанная на показателе, объединяющем данные о продолжительности жизни и ее качестве, является оптимальным методическим подходом [128]. Он носит название «утилитарной» оценки КЖ. Название метода определяется тем, что в его основе лежит выбор больным предпочтительных, или «утилитарных», состояний своего здоровья и продолжительности жизни. В результате вычислений получают «показатель продолжительности жизни, соотношенный с его качеством» («quality adjusted life years» – QALY), отражающий изменения продолжительности жизни («life years») и ее качества, которых можно добиться с помощью данного метода лечения [129].

Выбор пациентом оптимального, с его точки зрения, утилитарного показателя, представляет собой динамическую модель принятия решения больным о наиболее приемлемом для него соотношении продолжительности и качества жизни, достигаемом за счет применения метода лечения при данном исходном состоянии

Таблица 3

Результаты оценки качества жизни на фоне медикаментозной терапии в сравнении с нефармакологическими вмешательствами у больных ХСН

Препарат	Методика оценки КЖ	Результат оценки КЖ	Другие конечные точки	Результат по другим конечным точкам
Enalapril	–Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	↔	– Летальность	↓
Enalapril	–Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey	↑	– Летальность – Госпитализации	↓ ↓
Felodipin	–Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	↔	– Летальность – Госпитализации – Толерантность к физ. нагр. – ФИ ЛЖ	↔ ↔ ↔ ↔
Flosequinan	–Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	↑	– Летальность – Толерантность к физ. нагр.	↑ ↑
Pimobendan	–Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	↑	– Летальность – Толерантность к физ. нагр. – ФИ ЛЖ	↑ ↑ ↔
Carvedilol	–Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	↔	– Летальность – Толерантность к физ. нагр. – ФИ ЛЖ	↓ ↔ ↑
Metoprolol	–Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure	↑	– Летальность – Госпитализации – Толерантность к физ. нагр. – ФИ ЛЖ	↓ ↓ ↑ ↑
Терапевтическое обучение больных (Goodyer LI, 1995)	– Nottingham Health Profile – Visual Analogue Scores of breathlessness	↔ ↑	– Толерантность к физ. нагр.	↑
Терапевтическое обучение больных (Rich MW, 1995)	–Chronic Heart Failure Questionnaire	↑	– Летальность – Госпитализации	↓ ↓
Терапевтическое обучение больных (Weinberger M, 1996)	–Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey	↔	– Госпитализации	↑
Терапевтическое обучение больных (Cline CMJ, 1998)	–Nottingham Health Profile –Patients' global self assessment –Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure	↔ ↔ ↔	– Летальность – Госпитализации	↔ ↓
Терапевтическое обучение больных (Varma S, 1999)	– Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey – Minnesota Living with Heart Failure questionnaire	↑ ↔	– Летальность – Госпитализации –Толерантность к физ. нагр.	↔ ↓ ↔
Терапевтическое обучение больных (Stewart S, 1999)	– Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey – Minnesota Living with Heart Failure questionnaire	↔ ↔	– Летальность – Госпитализации	↔ ↓

здоровья [130]. Существует три основных метода определения пациентом утилитарного показателя: «шкала рейтинга» («rating scale»), метод «временных уступок» («time trade-off») и метод «стандартного риска» («standard gamble») [130].

Значение QALY, равное 1,0, присваивается продолжительности жизни в 1 год при КЖ, соответствующем абсолютному здоровью. Соответственно, 1 году жизни с КЖ, менее хорошим, чем таковое при абсолютном здоровье, присваивается значение QALY меньше 1,0.

Приводят следующий пример расчета QALY [130]. Допустим, после постановки диагноза определенного заболевания продолжительность жизни пациента без лечения составит 1 год, но его КЖ в течение этого года будет оставаться хорошим (утилитарный показатель КЖ будет равен 1,0). Лечение данного заболевания позволит продлить больному жизнь до 4 лет, но при этом за счет побочного действия терапии КЖ снизится до 0,6 в течение всего оставшегося периода жизни. Исходя из этих данных, расчет QALY можно представить следующим образом:

(1) Четыре года жизни после терапии с утилитарным значением КЖ $0,6 \times 4 = 2,4$

(2) Потеря в КЖ в течение 1 года с 1,0 (без лечения) до 0,6 (при лечении) $= 1,0 - 0,6 = 0,4$

(3) Показатель QALY, достигаемый в результате лечения $= 2,4 - 0,4 = 2,0$

Получив показатель QALY для данного метода лечения, на следующем этапе анализа обычно совмещают утилитарный метод оценки КЖ с экономической оценкой эффективности лечения с помощью стоимостно-утилитарного анализа («cost-utility analysis») [131, 132]. Сумму денег, необходимую для оплаты данного метода лечения, делят на показатель QALY, рассчитанный у данного пациента. В результате получают стоимость 1 QALY, то есть стоимость 1 года жизни с КЖ, соответствующим абсолютному здоровью. В настоящее время существуют следующие градации экономической эффективности лечения, рассчитанной на основании показателя QALY: стоимость лечения менее \$20 000/QALY является экономически эффективной, стоимость от \$20 000/QALY до \$40 000/QALY – приемлемой (большинство методов лечения имеют именно такую стоимость), от \$40 000/QALY до \$60 000/QALY – пограничной, от \$60 000/QALY до \$100 000/QALY – дорогой. Стоимость лечения более \$100 000/QALY считается слишком дорогой [133, 134]. Вероятно, по мере увеличения стоимости медицинских услуг и инфляции эта условная граница приемлемой стоимости лечения будет постоянно перемещаться вправо.

Одним из важных достоинств данной методики считают возможность сравнения с помощью универсального показателя «стоимость 1 QALY» экономическую эффективность совершенно различных методов лечения одного и того же заболевания, а также экономическую эффективность лечения больных с разнообразной патологией [132]. Однако, несомненно, что для широкого практического

применения этой методики необходимо усовершенствование и упрощение процедуры ее проведения.

Влияние медикаментозной терапии на КЖ больных с ХСН

Рассматривая общие задачи оценки КЖ при ХСН в начале обзора, мы говорили о том, что оценка любого вмешательства при ХСН должна включать соотношение изменений продолжительности и качества жизни, происходящих на фоне лечения. Одной из важных методических задач оценки КЖ у больных с ХСН является создание таких методик, которые обладали бы достаточно высокой чувствительностью для выявления изменений КЖ, происходящих под влиянием медикаментозной терапии, составляющей основу лечения больных с ХСН. К сожалению, как это вытекает из проведенного нами анализа методик оценки КЖ, данная задача полностью пока не решена. Тем не менее, попытаемся обобщить данные оценки КЖ, проводимой во время рандомизированных клинических исследований медикаментозной терапии у больных ХСН. Эти данные представлены в табл. 3.

Данные табл. 3 указывают на методическую неоднородность подходов к оценке КЖ в различных исследованиях. Это значительно затрудняет сравнение полученных результатов и приводит к получению неоднозначных выводов при оценке КЖ даже одного препарата, в частности эналаприла, который, в зависимости от вида применяемой методики оценки КЖ, либо не влиял на КЖ больных с ХСН, либо улучшал его. Неоднородность подходов к оценке КЖ затрудняет также сравнение фармакологических и нефармакологических подходов к лечению.

Тем не менее, если принять, что все, представленные в табл. 3 данные отражают реальные изменения КЖ, то одновременный анализ данных о КЖ и, так называемых, «твердых конечных точек» (летальность, потребность в госпитализации) мог бы служить алгоритмом выбора оптимальной терапии у больных с ХСН. При этом приоритетным критерием, естественно, является влияние препарата на летальность.

Однако для использования этого алгоритма необходимо быть уверенным в методической безупречности и однородности оценки КЖ в исследованиях, служащих материалом анализа. По-видимому, эти соображения могут служить доводом в пользу выработки унифицированных подходов к оценке КЖ больных с ХСН. Нам кажется, что в некоторой степени такая тенденция прослеживается. Так, из данных той же табл. 3 видно, что в работах последних лет оценку КЖ больных с ХСН стараются проводить с помощью двух методик: общей методики – Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey и болезнь-специфической методики – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

Влияние терапевтического обучения больных с ХСН на качество их жизни

Структурированное терапевтическое обучение больных в настоящее время считается одним из эффективных средств приближения уровня лечения больных

Основные характеристики и результаты 7 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалось влияние обучения на качество их жизни

Фамилия автора, год исследования	Clark NM, 1992 [137]		Goodyer LJ, 1995 [140]		Rich MW, 1995 [145]		Weinberger M, 1996 [155]		Cline CMJ, 1998 [141]		Varma S, 1999 [141]	
	основная	контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная	контроль
Число больных, основная группа/контроль	139/116		50/50		142/140		249/255		80/110		42/41	
Средний возраст, годы ±SD	70,4		84,0±4,5		80,1±5,9		63,0±11,1		75,1±5,1		75,5±6,44	
Доля больных женского пола, %	41,0		76,0		59,0		2,0		48,2		63	
Средний ФК NYHA	Данные не представлены		Данные не представлены		2,4±1,0		2,5±0,9		2,6±0,7		2,12±0,9	
Длительность вмешательства, мес	12		3		3		6		12		12	
Общие методики оценки КЖ	-Sickness Impact Profile		-Nottingham Health Profile		Не использовались		- Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey		-Nottingham Health Profile -Patients' global self assessment		- Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey	
Результаты в конце исследования – общие методики оценки КЖ	В основной группе КЖ лучше по психосоциальным шкалам по сравнению с контрольной группой		Отсутствие динамики		Не использовались		Не отмечено достоверных различий между основной и контрольной группами исходно и в конце исследования		Не отмечено достоверных различий между основной и контрольной группами исходно и в конце исследования		В основной группе КЖ достоверно (высокое по шкале физическое функционирование социальное функционирование энергичность)	
Болезнь-специфические методики оценки КЖ	Не использовались		Visual Analogue Scores of 'breathlessness'		Chronic Heart Failure Questionnaire		Не использовались		Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure		- Minnesota Liv with Heart Failure questionnaire	
Результаты в конце исследования-болезнь-специфические методики	Не проводился		Улучшение		Улучшение в обеих группах, но в основной группе достоверно более высокое КЖ		Не проводился		Различия между основной и контрольной группами достоверны		Различия между основной и контрольной группами достоверны	
Тест с физической нагрузкой	Не проводился		6-минутный тест		Не проводился		Не проводился		Не проводился		2- минутный тест	
Результаты теста с физической нагрузкой	Не проводился		Улучшение		Улучшение		Не проводился		Не проводился		Различия между основной и контрольной группами достоверны	

с наиболее распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями, включая ХСН, сахарный диабет и бронхиальную астму, в условиях практического здравоохранения, к тому уровню, который определяется «медициной, основанной на доказанных фактах» («evidence-based medicine») [135]. Под терапевтическим обучением больных понимают структурированное обучение медицинским персоналом пациентов с определенными (обычно распространенными) заболеваниями, целью которого является улучшение качества лечения за счет повышения степени выполнения больными врачебных рекомендаций, основанных на доказанных медицинских фактах [136].

Проведенный нами поиск в базах данных MEDLINE и EMBASE по ключевым словосочетаниям «patient education», «heart failure», «randomized clinical trial» позволил найти 13 источников с описанием рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность терапевтического обучения больных с ХСН. Наиболее часто в этих исследованиях использовались следующие темы обучения пациентов: медикаментозная терапия при ХСН – в 12 [136–145, 155, 156]; диета для больных ХСН – в 6 [136, 137, 139, 144, 145, 146] общие сведения о ХСН – в 4 [141, 143, 144, 145] и симптомы ХСН – в 4 [136, 139, 141, 144].

Показатели КЖ использовались для оценки эффективности вмешательства в 7 [137, 140, 141, 144, 145, 155, 156] исследованиях (табл. 4). Анализ результатов этих исследований затруднен вследствие их методической неоднородности. Улучшение КЖ, оцениваемого с помощью общих методик КЖ, отмечено только в двух [137, 144] ис-

следованиях. По-видимому, не случайно, оба исследования, в которых обучение сопровождалось улучшением КЖ, были длительными и продолжались в течение 12 мес., и только в одном 12-месячном исследовании не выявлено такого влияния. Однако в этом исследовании использовалась методика оценки КЖ Nottingham Health Profile, обладающая значительно меньшей чувствительностью по сравнению с SF-36, что ранее было доказано в специальном исследовании [147]. При оценке КЖ, проводимой с помощью болезнеспецифических методик, тоже только в двух, но других, исследованиях [140, 145] отмечено достоверное улучшение. Таким образом, существующие на сегодняшний день данные не позволяют однозначно ответить на вопрос о влиянии терапевтического обучения больных с ХСН на КЖ.

Заключение

Таким образом, оценка КЖ больных с ХСН является важной проблемой современной кардиологии. Несмотря на общепризнанное мнение о необходимости включения оценки КЖ в перечень обязательных методов исследования при изучении эффективности фармакологических и нефармакологических вмешательств у больных с ХСН, методическое качество этой оценки требует значительного улучшения. По-видимому, будет продолжен поиск более чувствительных методик оценки КЖ у данной категории пациентов, которые станут стандартным аппаратом для измерения этого важного параметра оценки эффективности лечения больных с ХСН. От этого во многом зависит, останется ли «КЖ» модным слоганом или станет аппаратом оценки лечебных вмешательств у больных с ХСН [148].

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Albanese MC, Plewka M, Gregori D, Fresco C, Avon G, Caliendo D, Grassi L, Rossi P, Udina P, Bulfoni A, Colle R, Cuzzato AL, Fioretti PM. Use of medical resources and quality of life of patients with chronic heart failure: a prospective survey in a large Italian community hospital. *Eur J Heart Failure*. 1999; 1(4): 411-417
- 2 O'Driscoll G Chronic heart failure. A guide for practical management. *Aust Fam Physician* 2000; 29(5):423-7
- 3 CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435
- 4 SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left-ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302
- 5 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310
- 6 Patterson JA, Naughton J, Pietras RJ. Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 1972; 30; 757-762
- 7 Wenger NK. Quality of life: can it and should it be assessed in patients with chronic heart failure. *Cardiology* 1989; 76: 391-398
- 8 Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States 1973-1986: evidence for screening population prevalence. *Arch Intern Med* 1992; 150: 769-73
- 9 Murray MD, Bennett SJ, Ferguson JA, Adams LD, Forthofer MM, Minick SM, Brater D C, Tierney WM. Improved health-related quality of life for heart failure by using a completely and predictably absorbed loop diuretic. *J Gen Int Med*. 1998; 13(suppl.1): 19
- 10 Cohn JN Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in Heart Failure Trial. *Cardiology* 1999; 91 Suppl 1: 19-22
- 11 Cohen-Solal A, Bouhour JB, Thebaut JF. The management of patients with heart failure in France. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(2): 223-226
- 12 Glaser A., Walker D. Quality of life. *Lancet*. 1995; 346: 444
- 13 Muldoon MF, SD Barger, Flory JD, Manuck SB. What are quality of life measurements measuring? *BMJ* 1998;316:542-545
- 14 Spilker B, Molinek FR Jr, Johnson KA. Quality of life bibliography and indexes. *Med Care*. 1990; 28(suppl.): 1-77
- 15 Skevington SM. Measuring quality of life in Britain: introducing the WHOQOL-100. *J Psychosomatic Res*. 1999; 47(5): 449-459
- 16 Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5):1245-55
- 17 Patrick DL, Bergner M. Measurement of health status in the 1990s. *Ann Rev Public Health* 1990; 11: 165-183

- 18 Guyatt G, Feeny D, Patrick D. Issues in quality of life measurement in clinical trials. *Control Clin Trials* 1991; 12: 81-90S.
- 19 Boer JB, Dam FSAMV, Sprangers MAG. Health-related quality of life evaluation in HIV-infected patients. *Pharmacoeconomics*. 1995; 8(4): 291-304
- 20 Gandhi SK, Kong SX. Quality of life measures in the evaluation of antihypertensive drug therapy: reliability, validity, and quality of life domains. *Clin. Ther.* 1996; 18: 1276-1295
- 21 Midgley DE, Bradlee TA, Donohoe C, Kent KP, Alonso EM. Health-related quality of life in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2000 May;6(3):333-9
- 22 Cleland JGF, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? lessons from trials. *Am J Cardiol.* 1999; 83(5B): 112-119
- 23 Daubert JC, Cazeau S, Leclercq C. Do we have reasons to be enthusiastic about pacing to treat advanced heart failure? *Eur.J.Heart Failure.* 1999; 1(3): 281-287
- 24 Winters CA. Heart failure: living with uncertainty. *Prog Cardiovasc Nurs* 1999; 14(3): 85-91
- 25 Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 1997; 349 (9058): 1050-1053
- 26 Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al., for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
- 27 Cowley AJ, Skene AM, on behalf of the Enoximone Investigators. Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial of enoximone. *Br Heart J* 1994;72:226-30.
- 28 Krell MJ, Kline EM and Bates ER et al. Intermittent, ambulatory dobutamine infusion in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986, 112:787-791.
- 29 Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet.* 1997; 349: 971-977
- 30 CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1994; 90: 1765-1773
- 31 Metra M., Nardi M., Giubbini R., Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1678-1687
- 32 Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 1225-1231
- 33 Doughty RN. Beta-blockers for advanced heart failure — how far can you go? *Eur J Heart Failure.* 1999; 1(3): 259-262
- 34 Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Circulation.* 1995; 92: 212-218
- 35 Feenstra J, Lubsen J, Grobbee DF, Stricker BH. Heart failure treatments: issues of safety versus issues of quality of life. *Drug Saf* 1999; 1: 1-7
- 36 Berry C, McMurray J A review of quality-of-life evaluations in patients with congestive heart failure. *Pharmacoeconomics* 1999 Sep;16(3):247-71
- 37 Jaarsma T., Halfens R., Huijter Abu-Saad H., Dracup K., Stappers J., van Ree J. Quality of life in older patients with systolic and diastolic heart failure *Eur J Heart Failure.* 1999; 1(2): 151-160
- 38 Brown J, Klapow J, Doleys D, Lowery D, Tutak U Disease-specific and generic health outcomes: a model for the evaluation of long-term intrathecal opioid therapy in noncancer low back pain patients. *Clin J Pain* 1999 Jun;15(2):122-31
- 39 Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, Wexner SD, Bliss D, Lowry AC. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000 Jan;43(1):9-16; discussion 16-7
- 40 Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000;17(1): 13-35
- 41 Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 903-12
- 42 Ware JE Jr, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M, Thunelborg K. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1167-70
- 43 Quittan M, Sturm B, Wiesinger GF, Pacher R, Fialka-Moser V. Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program. *Scand J Rehabil Med* 1999; 31(4): 223-8
- 44 Chin MH; Goldman L. Gender differences in 1-year survival and quality of life among patients admitted with congestive heart failure. *Med Care* 1998; 36(7): 1033-46
- 45 Blyth FM, Lazarus R, Ross D, Price M, Cheuk G, Leeder SR. Burden and outcomes of hospitalisation for congestive heart failure. *Med J Aust* 1997; 167(2): 67-70
- 46 Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Medical Care* 1981; 19: 787-805
- 47 Bulpitt CJ. Quality of life with ACE inhibitors in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 Suppl 2: S31-5
- 48 Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976; 14(1): 57-67
- 49 de Bruin AF, de Witte LP, Stevens F, Diederiks JP. Sickness Impact Profile: the state of the art of a generic functional status measure. *Soc Sci Med* 1992; 35(8): 1003-14
- 50 Cline CM, Willenheimer RB, Erhardt LR, Wiklund I, Israelsson BY. Health-related quality of life in elderly patients with heart failure. *Scand Cardiovasc J* 1999;33(5):278-85
- 51 Jones BM, Taylor F, Downs K, Spratt P. Longitudinal study of quality of life and psychological adjustment after cardiac transplantation. *Med J Aust* 1992 6;157(1):24-6
- 52 Lukkarinen HRN, Hentinen M. Assessment of quality of life with the Nottingham Health Profile among women with coronary artery disease. *Heart & Lung The Journal of Acute and Critical Care* 1998; 27(3): 189-199
- 53 Ganiats TG, Browner DK, Dittrich HC. Comparison of Quality of Well-Being scale and NYHA functional status classification in patients with atrial fibrillation. New York Heart Association. *Am Heart J* 1998; 135(5 Pt 1): 819-24
- 54 Sevick MA, Magovern J, Kamlet MS, Rawson I, McCall M, Locke C. Health-related physical function and quality of well-being prior to and following cardiomyoplasty. A preliminary report. *Panminerva Med* 1998; 40(1): 8-12
- 55 Van Weel C. Functional status in primary care: COOP/WONCA charts. *Disabil Rehabil* 1993; 15(2): 96-101
- 56 McBride JL, Pilkington L, Arthur G. Development of brief pictorial instruments for assessing spirituality in primary care. *J*

- Ambulatory Care Manage* 1998; 21(4): 53-61
- 57 Wasson JH, Kairys SW, Nelson EC, Kalishman N, Baribeau P A short survey for assessing health and social problems of adolescents. Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project (The COOP). *J Fam Pract* 1994; 38(5): 489-94
- 58 Jenkinson C, Jenkinson D, Shepperd S, Layte R, Petersen S. Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (SF-36 and COOP charts). *Age Ageing* 1997; 26(1): 7-13
- 59 Neumann PJ, Zinner DE, Wright JC Are methods for estimating QALYs in cost-effectiveness analyses improving? *Med Decis Making* 1997; 17(4): 402-8
- 60 Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics* 1999;15(2): 141-55
- 61 Roset M, Badia X, Mayo NE. Sample size calculations in studies using the EuroQol 5D. *Qual Life Res* 1999; 8(6): 539-49
- 62 Недошивин АО, Петрова НН, Кутузова АЕ, Перепеч НБ. Влияние милдроната на качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. *Тер. архив* 1999; 71(8): 10-1
- 63 Rector TS, Ormaza SM, Kubo SH Health status of heart transplant recipients versus patients awaiting heart transplantation: a preliminary evaluation of the SF-36 questionnaire. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12(6): 983-6
- 64 Birrell FN, Hassell AB, Jones PW, Dawes PT. How does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):195-9
- 65 Lyons RA, Lo SV, Littlepage BN Comparative health status of patients with 11 common illnesses in Wales. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48(4): 388-90
- 66 Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ* 1998;317:1191-1194
- 67 Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF 36): conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-485
- 68 Stansfeld SA, Roberts R, Foot SP Assessing the validity of the SF-36 General Health Survey. *Qual Life Res* 1997; 6(3): 217-24
- 69 Keller SD, Ware JE Jr, Bentler PM, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner JB, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Sullivan M, Gandek B. Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 Health Survey in ten countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998 Nov;51(11):1179-88
- 70 Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993;306: 1437-1440
- 71 Brazier JE, Harper R, Jones NMB. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160-164
- 72 Edelman D, Williams GR, Rothman M, Samsa GP A comparison of three health status measures in primary care outpatients. *J Gen Intern Med* 1999; 14(12): 759-62
- 73 Perneger TV, Leplege A, Guillaing H, Ecosse E, Etter JF COOP Charts in French: translation and preliminary data on instrument properties. *Qual Life Res* 1998; 7(8): 683-92
- 74 Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP The EQ-5D-a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 Jul;69(1):67-73
- 75 Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1013-23
- 76 Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1025-36
- 77 Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998; 111(11): 410-6
- 78 Bjorner JB, Thunedborg K, Kristensen TS, Modvig J, Bech P The Danish SF-36 Health Survey: translation and preliminary validity studies. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 991-9
- 79 Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1045-53
- 80 Lam CL, Gandek B, Ren XS, Chan MS Tests of scaling assumptions and construct validity of the Chinese (HK) version of the SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1139-47
- 81 Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI. The SF 36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ* 1993; 306: 1440-1444
- 82 Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1995; 34: 220-233
- 83 Ni H, Nauman DJ, Burgess D. Comparison of SF-12 and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire regarding their sensitivities to the effect of program interventions on restoring quality of life [abstract 212]. *Heart Failure Soc* 1998; 212: 13-16
- 84 Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S. Quality of life among 5025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 393-400
- 85 Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34(4): 281-6
- 86 Mitchell RA, Imperial E, Kelleher P, Brunner P, Gass G Perceived health problems in subjects with varying cardiovascular diagnoses. *J Behav Med* 1991 Oct;14(5):505-12
- 87 Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(3): 750-8
- 88 Ekeberg O, Klemsdal TO, Kjeldsen SE. Quality of life on enalapril after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994; 15(8): 1135-1139
- 89 Harwood R. Quality of life in heart failure treated with enoximone [letter]. *Br Heart J* 1994; 72: 584
- 90 Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation. *Soz Praventivmed* 1997;42(3):175-85
- 91 Pouchot J, Guillemin F, Coste J, Bregeon C, Sany J Validation of the French version of the arthritis impact measurement scales 2 and comparison with the french version of the Nottingham Health Profile. «Quality of Life in Rheumatology» Task Force. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63(6): 389-404
- 92 Prieto L, Alonso J, Viladrich MC, Anto JM Scaling the Spanish version of the Nottingham Health Profile: evidence of limited value of item weights. *J Clin Epidemiol* 1996;49(1):31-8
- 93 Kucukdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gursel Y, Whalley

- D, Arasil T The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000; 23(1): 31-8
- 94 Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Оценка качества жизни больных ревматическими митральными пороками сердца: методические подходы. *Кардиология* 1992; 32(6): 49-53
- 95 Bergener M, Bobbitt RA, Carter WB. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787-805
- 96 Rector TS, Francis GS, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. *Heart Fail* 1987; 3: 198-209
- 97 Rector TS. Usefulness of OPC-8212, a quinolone derivative, for chronic congestive heart failure in patients with ischaemic heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68(11): 1203-1210
- 98 Bulpitt CJ, Fletcher AE, Dossenger L. Quality of life in chronic heart failure: cilazapril and captopril versus placebo. *Heart* 1998; 79: 593-598
- 99 Anderson JP, Kaplan RM, Berry CC. Interday reliability of function assessment for a health status measure: the Quality of well-being scale. *Med Care* 1989; 27: 1076-1084
- 100 Tandon PK, Stander H, Dyke SH. Assessment of quality of life of patients with heart failure: a randomized, controlled drug trial. *Heart Fail* 1988; 4: 39-54
- 101 Cantril H. The pattern of human concerns. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1965.
- 102 Philbin EF, Rocco TA Jr., Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Clinical outcomes in heart failure: report from a community hospital-based registry. *Am J Med.* 1999; 107(6): 549-555
- 103 Senten CMS. The well being of patients having CAB surgery: a test of Orem's self-care nursing theory [dissertation]. University of Limburg, Maastricht, 1991.
- 104 The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels; nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little, Brown, 1964.
- 105 Harvey RM, Doyle EF, Ellis K, et al. Major changes made by the Criteria Committee of the New York Heart Association. *Circulation* 1974;49:390.
- 106 Goldman L. Classification systems for the serial assessment of cardiac functional status. *Pract. Cardiol.* 1983; 9(4): 40-57
- 107 Goldman L, Hashimoto B, Cook E, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64(6): 1227-1234
- 108 Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* 1989; 64: 651-654
- 109 Hamilton DM, Haennel RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20(3): 156-64
- 110 Williams E., Klesges RC, Hanson CL, Eck LN. A prospective study of the reliability and convergent validity of three physical activity measures in a field research trial. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42(13): 1161-1170
- 111 Gibelin P, Aumont M-C, Aupetit J-F, Bareiss P, Bouhour J-B, Desnos M, Dubourg O, Hagege A, Jondeau G, Komajda M. Evaluation d'une echelle d'activite specifique francaise de l'insuffisance cardiaque chronique. Etude multicentrique nationale. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux (France)* 1999; 92(9): 1175-1180
- 112 Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, Bank AJ, Francis GS, McDonald KM, Keeler CA, Silver MA Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail* 1995; 1(3): 201-6
- 113 Klaus L, Beniaminovitz A, Choi L, Greenfield F, Whitworth GC, Oz MC, Mancini DM. Pilot study of guided imagery use in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2000; 86(1): 101-104
- 114 Auricchio A, Klein H, Spinelli J. Pacing for heart failure: selection of patients, techniques and benefits. *Eur J Heart Failure* 1999; 1(3): 275-279
- 115 Ni H, Toy W, Burgess D, Wise K, Nauman DJ, Crispell K, Hershberger RE Comparative responsiveness of Short-Form 12 and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in patients with heart failure. *J Card Fail* 2000; 6(2): 83-91
- 116 Либис ПА, Коц ЯИ, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Качество жизни как критерии успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. *ПМЖ.* 2000; 2:
- 117 Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *A Heart J* 1992; 124: 1017-1025
- 118 Cohn JN, Ziesche S, Smith R. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *Circulation* 1997; 96: 856-63
- 119 Wilson JR, Groves J, Rayos G. Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 94: 567-72
- 120 Guyatt GH; Nogradi S; Halcrow S; Singer J; Sullivan MJ; Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J General Internal Medicine.* 1989; 4(2):101-7.
- 121 Guyatt GH, Sullivan MJJ, Fallen E. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 371-5
- 122 O'Leary CJ, Jones PW. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart* 2000; 83(6): 634-40
- 123 Gundersen T, Wiklund I, Swedberg K, Amtorp O, Remes J, Nilsson B Effects of 12 weeks of ramipril treatment on the quality of life in patients with moderate congestive heart failure: results of a placebo-controlled trial. Ramipril Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995 Aug;9(4):589-94
- 124 Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. *Scand J Psychol* 1987; 28: 220-5
- 125 Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758.
- 126 Feinstein AR, Fisher M, Pigeon J. Changes in dyspnea-fatigue ratings as indicators of quality of life in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989, 64:50-55
- 127 Spitzer WO. State of science 1986: Quality of life and functional status as target variables for research. *J Chron Dis.* 1987; 40(6): 465-471
- 128 Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996
- 129 Mark DB, Simons TA. Fundamentals of economic analysis. *Am Heart J.* 1999; 137(5): S38-40
- 130 Investigating Health and Health Services.—Research Methods in Health.—4. Costing health services: health economics/with Ian Rees Jones.—Buckingham—Philadelphia: Open University Press, 1997.— P.79-98.
- 131 Palmer S, Byford S, Raftery J. Types of economic evaluation. *BMJ* 1999; 318: 1349-1349
- 132 Brown GC; Sharma S; Brown MM; Garrett S. Evidence-based medicine and cost-effectiveness. *J Health Care Finance* 1999;

- 26(2): 14-23
- 133 Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, et al. Cost and health implications of cholesterol lowering. *Circulation*. 1992;85:1960-1968.
- 134 Mark DB. Economics of treating heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 80(8B): 33H-38H.
- 135 Clark N.M., Gong M. Management of chronic disease by practitioners and patients: are we teaching the wrong things? *BMJ* 2000; 320: 572-575.
- 136 Jaarsma T., Halfens R., Huijter Abu-Saad H., Dracup K., Gorgels T., van Ree J., Stappers J. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur. Heart J*. 1999; 20: 673-682
- 137 Clark NM, Janz NK, Becker MH, Schork MA, Wheeler J, Liang J, Dodge JA, Keteyian S, Rhoads KL, Santinga JT. Impact of self-management education on the functional health status of older adults with heart disease. *Gerontologist*. 1992; 32(4): 438-443.
- 138 Schneider JK, Hornberger S, Booker J, Davis A, Kralicek R. A medication discharge planning program. *Clinical Nursing Research*. 1993; 2(1): 41-53.
- 139 Rich MW, Vinson JM, Sperry JC, Shah AS, Spinner LR, Chung MK, Davila-Roman V. Prevention of readmission in elderly patients with congestive heart failure. *J. Gen. Intern. Med*. 1993; 8: 585-590.
- 140 Goodyer LI, Miskelly F., Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients' clinical condition in heart failure? *Br.J.Clin.Pract.* 1995; 49(4): 173-176
- 141 Cline C.M.J., Israelsson B.Y.A., Willenheimer R.B., Broms K., Erhardt L.R. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart* 1998; 80: 442-446
- 142 Gattis WA, Hasselblad V., Whellan DJ, O'Connor CM. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. *Arch.Int.Med*. 1999; 159(16): 1939-1945
- 143 Rainville EC. Impact of pharmacist interventions on hospital readmissions for heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56(13): 1339-1342
- 144 Varma S., McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M. Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: Interventions and outcomes. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(7): 860-869
- 145 Rich MW, Beckham V., Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N.Engl.J.Med*.1995; 333(18): 1190-1195.
- 146 Kostis JB, Rosen RC, Cosgrove NM, Shindler DM, Wilson AC. Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. *Chest*. 1994; 106: 996-1001.
- 147 VanderZee KI, Sanderman R, Heyink J. A comparison of two multidimensional measures of health status: the Nottingham Health Profile and the RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Qual Life Res* 1996;5(1): 165-74
- 148 Gaul GB. Quality of life - therapieziel oder schlagwort? *Journal für Kardiologie* (Austria) 1999; 6(12): 617-621
- 149 Rector TS, Johnson G, Dunkman WB. Evaluation by patients with heart failure of the effects of enalapril compared with hydralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life. *Circulation* 1993; 87 Suppl.VI: 71-76
- 150 Massie BM, Berk MR, Brozena SC, Elkayam U, Plehn JF, Kukin M. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin, and an angiotensin converting enzyme inhibitor? *Circulation* 1993, 88:492-501
- 151 Kubo SH, Gollub S, Bourge R, et al. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure: results of a multicenter trial. *Circulation* 1992;85:942-9
- 152 Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231
- 153 Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2793-9
- 154 Wiklund I, Waagstein F, Swedberg K. Quality of life on treatment with metoprolol in dilated cardiomyopathy: results from the MDC trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 361-8
- 155 Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions. *N Engl J Med*. 1996; 334(22): 1441-1447
- 156 Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of multidisciplinary, home-based intervention on planned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomized controlled study. *Lancet* 1999; 354(9184): 1077-1083

Поступила 25.09.2000

* * *

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Кассирский Г. И.

Институт кардиохирургии им. В. И. Бураковского НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва

Актуальность проблемы реабилитации больных после хирургического лечения врожденных пороков сердца определяется постоянно возрастающим числом операций. Так, по данным Л. А. Бокерия и Р.Г. Гудковой [1] в 1999 г. в нашей стране произведено более 6000 операций при врожденных пороках сердца, из них более 3000 с искусственным кровообращением. Число больных, нуждающихся в хирургическом лечении, значительно больше. Социальная значимость проблемы определяется тем фактом, что причиной инвалидности у 26 тысяч детей до 15 лет включительно в 1998 г. были врожденные пороки сердца.

За последние три десятилетия проведенные исследования позволили накопить значительный опыт по различным аспектам реабилитации больных после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца на санаторном и поликлиническом этапах реабилитации, а также разработать ряд принципиальных методических подходов при исследовании кардиохирургических больных с целью обоснования программы реабилитации и контроля за её эффективностью [4].

Что касается реабилитации больных, оперированных по поводу врожденного порока сердца, то в отношении исследований по этой проблеме и практической реализации имеется существенное отставание. Каковы причины его? Их несколько. Прежде всего, надо учитывать, что в подавляющем большинстве случаев речь идет об операциях у детей. В социально-экономическом плане это как бы снижает «сиюминутную» значимость проблемы, хотя общество должно учитывать отдаленные последствия отсутствия системы реабилитации этого контингента (будущие трудовые резервы). Весьма существенным обстоятельством является и то, что взрослый человек осознанно определяет свое отношение к необходимости реабилитации, у детей же это решение зависит от родителей и педагогов, от их понимания значения реабилитации, желания и возможности ее проведения. Следует оговориться, что реализация программы реабилитации в её полном объеме возможна лишь при понимании ребенком указаний врача во время выполнения велоэргометрической пробы и занятий лечебной гимнастикой (обычно, начиная с возраста 7-8 лет). Что касается организационной стороны реабилитации детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, то на сегодня не существует регламентированной системы санаторного и поликлинического этапа. Педиатрическая служба страны не участвует в решении этих вопросов. Лишь в некоторых детских кардиоревматологических санаториях осуществляются отдельные реабилитационные мероприятия.

Рассмотрим прежде всего медицинский аспект реабилитации оперированных больных. При этом целесооб-

разно выделить две группы. I группа: больные после хирургической коррекции «бледных» неосложненных пороков сердца (открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, неполная форма атриовентрикулярной коммуникации, изолированный стеноз легочной артерии). У большинства больных этой группы нет выраженных признаков недостаточности кровообращения. II группа: больные после хирургической коррекции «синих» (цианотических) пороков сердца, сложных врожденных пороков сердца (тетрада Фалло, аномалия Эбштейна, атрезия трикуспидального клапана, транспозиция крупных сосудов, атрезия легочной артерии и др.), а также пороков, осложненных легочной гипертензией. У больных этой группы имеются признаки недостаточности кровообращения.

Пациенты I группы после хирургической коррекции порока практически не нуждаются в каких-либо специальных медицинских мерах. При этом имеется в виду именно реабилитационная направленность, так как в ближайшем послеоперационном периоде могут иметь место некоторые особенности течения, требующие соответствующего лечения. В этом периоде, а также в последующем действует общее правило: наличие осложнений является препятствием для проведения программы реабилитации. Она может проводиться только после ликвидации этих осложнений.

Больные II группы нуждаются в лечении недостаточности кровообращения, которое осуществляется по общетерапевтическим принципам на стационарном и санаторном этапах и в последующем на поликлиническом этапе в виде поддерживающей или профилактической терапии. Причинами сохраняющейся недостаточности кровообращения являются изменения в миокарде: дистрофические, кардиосклеротические, гипертрофия. При ряде сложных пороков невозможна полная анатомическая коррекция. Так, например, при атрезии трикуспидального клапана выполняется операция Фонтена - гемодинамическая коррекция, при которой выключается из функции правый желудочек или даже все правое сердце. Такие больные нуждаются в кардиальной терапии.

Важнейшим аспектом реабилитации больных после операции при врожденном пороке сердца является физический аспект. Прежде всего, следует остановиться на методике исследования пациентов для установления их физической работоспособности и реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную нагрузку, что лежит в основе определения программы физической реабилитации и оценки её эффективности. Оптимальной следует признать велоэргометрическую пробу, которую на распространенных моделях велоэргометров можно прово-

дять детям, начиная с возраста 7-8 лет (рост 130-140 см). Принципы проведения пробы у кардиохирургических больных были изложены нами ранее [4]. Особенностью пробы для детей является определение уровня субмаксимума. Наш опыт позволяет считать приемлемым и безопасным уровнем для больных в раннем периоде после операции (до 1-3 мес., с учетом состояния) частоту сердечных сокращений (ЧСС) 150 в 1 мин (PWC 150), а в отдаленные сроки после операции - ЧСС 170 в 1 мин (PWC 170). Не останавливаясь на других изложенных нами ранее критериях оценки пробы, отметим, что особое значение мы придаем исследованию гемодинамической реакции на нагрузку, определяемой нами неинвазивным методом тетраполярной грудной импедансметрии с помощью автоматизированной компьютерной системы «Импекард». При этом получаемые нами показатели насосной и сократительной функции сердца в покое и на ступенях нагрузки (ЧСС, УИ, СИ, УПСС и ДНЛЖ) оцениваются по своим абсолютным величинам (в сравнении с нормами, полученными у здоровых детей) и по их динамике. Последняя позволяет выявить важный показатель - уровень миокардиального резерва (нагрузка, при которой прекращается рост сердечного выброса). Интегральным показателем является физическая работоспособность на субмаксимальном или пороговом уровне, которая у здоровых детей составляет 2,0-2,5 Вт. кг. Все эти данные позволяют обосновать уровень тренировочной нагрузки. При этом мы используем алгоритм, изложенный нами в соответствующей работе [3]. Принцип заключается в том, что тренирующая нагрузка устанавливается на одну ступень ниже пороговой или субмаксимальной нагрузки с учетом показателей сердечного выброса и сократимости миокарда. Объем статьи не позволяет нам останавливаться на методах физической реабилитации, в основе которой лежит лечебная гимнастика, спортивные игры и занятия физкультурой в школе.

В качестве примера эффективности реабилитации приведем данные исследований, проведенных нашей сотрудницей Т.Н. Татариновой, у больных после радикальной коррекции тетрады Фалло. 62 из них прошли 2-х годичную реабилитацию (основная группа) и 20 больных не проходили реабилитацию (контрольная группа) и обследовались также через 2 года после операции. Физическая работоспособность - этот важный интегральный показатель велоэргометрической пробы в основной группе был: 2,0 Вт.кг (100% от уровня здоровых) у 48% пациентов; 1,5 Вт.кг (75% от уровня здоровых) у 52% пациентов. В контрольной группе эти данные были существенно хуже: 2,0 Вт.кг - лишь у 25% пациентов, 1,5 Вт.кг - у 75% пациентов. Не останавливаясь на конкретных показателях насосной и сократительной функции сердца при велоэргометрической пробе (УИ, СИ, миокардиальный резерв и индекс сократимости), отметим, что гемодинамическое обеспечение физической нагрузки, особенно высокого уровня - 2,0 Вт.кг было более адекватным в реабилитационной группе.

Большое значение в программе реабилитации больных после хирургического лечения врожденных пороков

сердца имеет психологический аспект. Он находится в стадии научной и практической разработки и нуждается в отдельном рассмотрении. Имеющийся у нас опыт позволяет выделить основные моменты. К ним относятся: изучение познавательной деятельности и эмоционально-личностной сферы, влияния соматического состояния на формирование психических особенностей, определение социальной адаптации-дезадаптации, роли семейных и детско-родительских отношений в формировании психологического статуса, разработка методики психодиагностики и поиск основных направлений психокоррекционной работы.

Исследованиями, проведенными Т. Г. Горячевой с соав. [2,5] было установлено: что пациенты, оперированные по поводу врожденных пороков сердца, отличаются рядом особенностей, обусловленных как самим пороком, так и пред- и послеоперационным состоянием. Изменения в сфере познавательной деятельности характеризуются нарушением памяти и внимания, инертностью, трудностью переключения, повышенной истощаемостью. В эмоциональной сфере: незрелостью, инфантильностью, неуверенностью в своих силах, несамостоятельностью и неадекватной самооценкой. Большое значение в процессе реабилитации имеют детско-родительские отношения, которые должны быть направлены на формирование адекватного отношения к состоянию ребенка, поддержки его активности и преодолению неблагоприятных последствий болезни. Все это способствует полноценной социальной адаптации. Особо следует подчеркнуть тот факт, что, чем раньше проведено хирургическое лечение, тем меньше психология ребенка отличается от психологии здоровых сверстников.

У оперированных детей не стоит вопрос о трудовой реабилитации и экспертизе трудоспособности. Его решение в последующем должно проводиться не только с учетом характера проведенной операции, её результата по данным клинко-инструментального исследования, но и на основе показателей велоэргометрической пробы, позволяющей наиболее точно решить вопрос о трудовой нагрузке. В период реабилитации, как показали наши данные, подавляющее большинство оперированных детей имеют инвалидность, которая определяется не в соответствии с их состоянием, а вследствие современных социально-экономических условий в нашей стране (материальные пособия, льготы на медикаменты и пр.). На сохранении инвалидности, в частности, настаивают, как правило, родители ребенка.

В заключение мы хотели бы подчеркнуть, что проблема реабилитации больных после хирургического лечения врожденных пороков сердца, учитывая большое число таких пациентов и постоянный рост операций в связи с существующей потребностью в них, имеет важное социальное и гуманное значение. Необходимы определенные организационные меры и дальнейшее научное изучение медицинского, физического и психологического аспектов реабилитации, обоснование и разработка реабилитационных программ, их практическая реализация.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1999 г/М.- Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева.- 2000.- с.30.
2. Горячева Т. Г., Трофимчук О. Н., Чернова М.П. Психологические особенности и социально-психологическая адаптация больных, перенесших кардиохирургическую операцию в раннем возрасте// Кардиология. - 1994. - № 6. - с. 134-156.
3. Кассирский Г. И., Грошева Т. В. Определение уровня тренировочной нагрузки у больных после протезирования аортального клапана с учетом показателей насосной и сократительной функции сердца// Кардиология. - 1996. -№7. - с. 57-60.
4. Кассирский Г. И., Дегтярева Е. А., Грошева Т. В., Горячева Т. Г. Реабилитация больных после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца// М. -1998.
5. Султанова А. С., Васина А. Н., Горячева Т. Г., Кокшенев И. В., Амиркулов Б. Д. Социальная адаптация детей, перенесших хирургическую коррекцию врожденного порока сердца синего типа// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. -1997. -№2.- с. 155-156.

Поступила 13.11.2000

* * *

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ АЛЬТЕРНАТИВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ?

Гуревич М.А.

Кафедра терапии ФУВ (зав.- проф. Н.Р. Палеев), МОНИКИ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - первичное заболевание сердца неизвестной этиологии, характеризующееся гипертрофией стенок, увеличением регидности тканей миокарда и повышением конечно-диастолического давления. В общей популяции, по данным Maron В. J. (1997), ГКМП составляет 0,2% (или 1 случай на 500 человек). По-видимому, ГКМП - самое распространенное наследственное заболевание сердечно-сосудистой системы.

Смертность больных ГКМП в специализированных центрах составляет 3-6% в год, в общей популяции она значительно ниже - 0,5-1,5%, существенно не отличаясь от смертности взрослого населения в целом (Maron В. J. et al., 1996). Приведенные сведения и немалый собственный опыт (более 100 пациентов ГКМП) делают «агрессивную» тактику лечения многих больных данным заболеванием недостаточно убедительной. В свете сказанного, следует, прежде всего, подвергнуть анализу возможные факторы риска и неблагоприятного прогноза у пациентов ГКМП.

ГКМП, наряду с длительным стабильным состоянием, может осложняться внезапной смертью, развитием острой и хронической сердечной недостаточности, жизнеопасными расстройствами сердечного ритма и др.

Высокий риск внезапной смерти и неблагоприятно прогноза имеют следующие категории пациентов ГКМП: с частыми и длительными эпизодами нестойкой желудочковой тахикардии при холтеровском мониторинге ЭКГ, с остановкой сердца или стойкой желудочковой тахикардией в анамнезе, с несколькими эпизодами внезапной смерти в семейном анамнезе, с повторными синкопальными состояниями, выраженной гипертрофией левого желудочка (толщина стенок ≥ 35 мм), прогрессирующей диастолической дисфункцией ЛЖ (повышение конечного диастолического давления в полости ЛЖ с объемной перегрузкой и дилатацией левого предсердия с митральной регургитацией).

ХСН при ГКМП развивается по диастолическому типу (средние значения ФВ превышали 60%) с рестриктивным компонентом. Однако, по мере естественного течения заболевания, возможно присоединение систолической дисфункции с дилатацией полостей сердца, мерцательной аритмией, что сопровождается нарастанием ХСН (на нашем материале, включающем 116 больных ГКМП, было лишь 7 пациентов с СН III-IV ФК по NYHA, у 5 из которых отмечалось мерцание или трепетание предсердий).

В консервативном и хирургическом лечении прежде всего нуждаются пациенты ГКМП с факторами риска вне-

запной смерти и неблагоприятным прогнозом.

Лекарственная терапия ГКМП традиционно проводится бета-адреноблокаторами (БАБ), антагонистами кальция (АК), а в последние годы - и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

БАБ и АК обладают отрицательным инотропным и хронотропным эффектом, что сопровождается увеличением продолжительности диастолы, улучшением заполнения ЛЖ, препятствуют негативным изменениям гемодинамики при физической и психоэмоциональной нагрузке; учитывается также их антиаритмическое действие,

При ГКМП нами использовались, в основном, неселективные БАБ. От применения БАБ с частичной симпатомиметической активностью и выраженным сосудорасширяющим действием (метопролол, карведилол и др.) воздерживались. Использовались малые и средние дозы БАБ (пропранолол - 40 мг 2-3 раза в сутки).

При назначении АК давались препараты (верапамил), имеющие меньшие вазодилатирующие и гипотензивные эффекты. Дигидропиридиновые АК способны вызывать рефлекторную тахикардию, гипотонию, что может привести к резкому увеличению внутрижелудочкового градиента давления, развитию отека легких. Доза верапамила (верапамил-ретард) не превышала 120-160 мг/сут.

Эффективность БАБ и АК не зависела от возраста пациентов, тяжести заболевания, выраженности гипертрофии миокарда, наличия обструкции. Они достоверно не изменяли систолическую и диастолическую функцию, размеры ЛЖ. Однако, эти препараты улучшали клиническую симптоматику - сокращались кардиалгии, одышка, предсинкопальные состояния, головокружения и др.

В последние годы в лечении ГКМП начали использовать иАПФ. При их применении рассчитывали на влияние этих препаратов на регресс гипертрофии миокарда, позитивное воздействие на сократительную способность сердца и диастолическую функцию левого желудочка. Нами использовались два пролонгированных иАПФ - периндоприл (престариум) и эналаприл (энап) в дозах, соответственно, 4 мг/сут и 10 мг/сут.

Наряду с улучшением клинической симптоматики, принципиально такой же, как и при назначении БАБ и АК, обнаружена тенденция к улучшению диастолической функции ЛЖ, некоторому (статистически недостоверному)

уменьшению гипертрофии миокарда ЛЖ, межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка; при доплер-эхокардиографии отмечено улучшение отношения максимальных скоростей трансмитрального потока в период раннего и позднего наполнения (Е/А), что свидетельствовало о позитивном воздействии на диастолическую функцию ЛЖ. Существенного влияния на параметры систолической функции ЛЖ иАПФ не оказывали. Следовательно, иАПФ в терапевтических дозах приводят не только к улучшению клинического состояния больных ГКМП, но и способствуют тенденции к уменьшению гипертрофии миокарда ЛЖ, положительно влияют на диастолическую функцию.

Большой интерес представляют новые и модифицированные методы хирургического лечения ГКМП. В настоящее время хирургическая коррекция ГКМП считается весьма эффективным способом лечения и профилактики прогрессирования заболевания, внезапной смерти, всевозможных ее осложнений. В России и за рубежом накоплен значительный положительный опыт хирургического лечения ГКМП.

Заслуживает внимания оригинальный способ хирургической коррекции обструктивной формы ГКМП, разработанный Л.А.Бокерия, К.В.Борисовым и А.Ф.Синевым (1999). Он заключается в иссечении или рассечении ассимметрично гипертрофированной межжелудочковой перегородки, обуславливающей обструкцию выводного отдела ЛЖ и/или ПЖ, которую производят в верхней трети межжелудочковой перегородки через конусный отдел правого желудочка, соответственно зоне обструкции. Иссечение (рассечение) производят не через всю толщу межжелудочковой перегородки, т.е. без проникновения в полость ЛЖ. Данная методика позволяет избежать повреждения фрагментов проводящей системы и коронарных артерий, способствует устранению двунаправленной обструкции в выходных отделах ПЖ

и ЛЖ, приводит к улучшению показателей диастолической функции.

Следует также отметить методику одновременной хирургической коррекции обструктивной ГКМП и сопутствующей митральной недостаточности доступом через левое предсердие (Г.М. Соловьев, И.И. Алишин, 1998).

Международный опыт указывает на определенные преимущества хирургических методов лечения перед медикаментозными в плане отдаленной выживаемости (10 лет) больных ГКМП. Однако, эти преимущества касаются только пациентов с обструктивной формой ГКМП.

При наличии жизнеопасных желудочковых аритмий, особенно частых пароксизмов желудочковых тахикардий и коротких пароксизмов фибрилляции желудочков, зарегистрированных при холтеровском мониторировании ЭКГ (желательно при 48-часовой записи!), возможно использование метода двухкамерной синхронной кардиостимуляции правого предсердия и правого желудочка (режим DDD). Эффект кардиостимуляции связывают с аномальным распространением фронта деполаризации желудочков (от верхушки к основанию), при котором проксимальные отделы межжелудочковой перегородки охватываются возбуждением и сокращаются в последнюю очередь. Внутрижелудочковый градиент давления при кардиостимуляции в режиме DDD, в отличие от оперативного лечения, устраняется лишь частично, данный метод неэффективен при необструктивной форме ГКМП (Betocchi S. et al, 1996); не происходит значимого улучшения диастолической функции сердца.

Разумное сочетание консервативного и хирургического методов лечения ГКМП, а не их противопоставление, является наиболее оправданным в настоящее время подходом к рациональной терапии этого, еще достаточно грозного, заболевания.

Поступила 10.10.2000

* * *

**ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ О РОССИЙСКОМ НАЦИОНАЛЬНОМ
КОНГРЕССЕ КАРДИОЛОГОВ
«ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ»**

Глубокоуважаемые коллеги!

9-11 октября 2001 года в Москве состоится Российский Национальный Конгресс Кардиологов «Эффективность и безопасность диагностики и лечения».

Организаторы Конгресса:

Всероссийское научное общество кардиологов

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ

Оргкомитет конгресса:

Председатель Организационного Комитета: Чазов Евгений Иванович

Заместители Председателя:

Оганов Рафаэль Гегамович, Кухарчук Валерий Владимирович,

Люсов Виктор Алексеевич, Поздняков Юрий Михайлович

Председатель научной комиссии:

Перова Наталья Владимировна

Ответственный секретарь:

Молостов Олег Константинович: тел. (095) 924-45-93, факс (095) 928-50-63,

E-mail: oganov@online.ru

Для участия во II Российском Национальном Конгрессе Кардиологов ВНОК необходимо до 15 мая 2001 года направить в Оргкомитет регистрационную форму с копией об уплате оргвзноса (300 руб.) или оплаты тезисов (80 руб.)

Взносы переводить на расчетный счет ВНОК или почтовым переводом по адресу Правления ВНОК :

**101990, Москва, Петроверигский пер. 10, Оргкомитет Конгресса Кардиологов ,
Родзинской Елене Михайловне**

с указанием «регистрационный взнос» или «публикация тезисов» и обязательно **Фамилии И.О.** отправителя (информация о правилах напечатания тезисов и сроках их представления в Оргкомитет - : Кардиология № 12 - 2000 г., стр. 11).

Иногородним участникам бронируется место в гостинице на основании отметки в регистрационной форме и оплаты брони (300 руб.). Квитанцию выслать в адрес Оргкомитета с пометкой «за гостиницу»

Новые банковские реквизиты ВНОК:

ИНН 7720029912 / 77200100

Всероссийское научное общество кардиологов

ФАКБ МинБ «Перовский»

Р/сч. № 40703810200140002543

Кор.сч. № 30101810300000000600

БИК 044525600

АКБ «Московский индустриальный банк» г. Москва

Адрес:

101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ,
Оргкомитет Конгресса Кардиологов.

Контактные телефоны : (095) 924-45-93, (095) 925-45-44

факс (095) 928-50-63

E-mail: oganov@online.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Пропафенон - сильнодействующий антиаритмический препарат, эффективный как при наджелудочковых, так и при желудочковых тахикардиях. Некоторые важные фармакологические аспекты рассматриваются у этого препарата особо: нелинейная фармакокинетика; неспособность отдельных пациентов окислять лекарство в печени («плохие» или медленные метаболизаторы); существование, по крайней мере, одного активного метаболита (5-гидроксипропафенон); способность проявлять умеренную бета-адреноблокирующую активность.

Пропафенон, блокируя быстрые натриевые каналы, вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации и «овершута» (угнетает фазу O) потенциала действия, поэтому замедляется проведение по пучку Гиса и волокнам Пуркинье, а также происходит расширение комплекса QRS. Блокада натриевых каналов, развивающаяся в течение каждого потенциала действия и частично угасающая (восстановление от блока) во время диастолы, возрастает при увеличении частоты сердечных сокращений («частотнозависимая» блокада). При применении пропафенона происходит значительное удлинение интервала P-Q и расширение комплекса QRS, а также интервалов АН («предсердие - пучок Гиса») и НВ («пучок Гиса - желудочек»). Замедляя проведение, препарат удлиняет эффективный рефрактерный период в предсердиях, в атриовентрикулярном узле, в дополнительных пучках и, в меньшей степени, в желудочках.

Подобно другим антиаритмическим средствам, в редких случаях пропафенон может вызывать побочные эффекты и оказывать проаритмическое действие. По этой причине его применение должно основываться на точном, взвешенном анализе «профиля» пациента (например, наличие или отсутствие у него ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса), вида аритмии и ее прогностического значения.

В целом, пропафенон производит впечатление очень эффективного препарата, который с успехом применяется при лечении всех наджелудочковых аритмий. В частности, он эффективен для восстановления синусового ритма и профилактики рецидивов при мерцательной аритмии, а также при аритмиях, вызванных дополнительными путями проведения - например, при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. Пропафенон подавляет желудочковую экстрасистолию и «пробежки» желудочковой тахикардии.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы более четко разграничить «сферы влияния» антиаритмических препаратов, в частности, пропафенона, и нефармакологических воздействий, главным образом – кардиоверсии/дефибрилляции, особенно при «злокачественных» желудочковых аритмиях.