



**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.

Задонченко В.С.

Колпаков Е.В.

Куимов А.Д.

Оганов Р.Г.

Орлов В.А.

Поздняков Ю.М.

Шабалкин Б.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)

Александровский А.А. (Саранск)

Аникин В.В. (Тверь)

Арлеевский И.П. (Казань)

Бобров В.А. (Киев)

Волкова Э.Г. (Челябинск)

Габинский Я.Л. (Екатеринбург)

Гросу А.А. (Кишинев)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Калев О.Ф. (Челябинск)

Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)

Либензон Р.Т. (Владивосток)

Лецинский Л.А. (Ижевск)

Медведев О.С. (Москва)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревитович 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)

Gabinsky V. (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

Roman Šerbak (Брно, Чехия)

Ruthishaar V. (Женева, Швейцария)

Lyime 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

№ 2 (28)
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 MED1.RU - <http://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

LEADING ARTICLE

- 5** Рыбак О.К., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Шамьюнов М.Р., Аверьянова А.П., Морозов И.А.
Длительность и дисперсия интервала QT у больных стенокардией и инфарктом миокарда

Rybak O.K., Dovgalevsky P.Y., Furman N.V., Shamyunov M.R., Averyanova A.P., Morozov I.A.
QT duration and dispersion in angina and myocardial infarction

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 10** Хачумова К.Г.
Эластазная активность крови и гемостаз у больных острым инфарктом миокарда на фоне лазеротерапии

Hachumova K.G.
Blood elastase activity and hemostasis in patients with acute myocardial infarction with laser treatment

- 14** Болдueva С.А., Бурак Т.Я., Жук В.С., Леонова И.А., Самохвалова М.В., Шабров А.В.
К вопросу о дисперсии интервала QT у больных острым инфарктом миокарда

Boldueva S.A., Burak T.Y., Zhuk V.S., Leonova I.A., Samohvalova M.V., Shabrov A.V.
Regarding QT dispersion in acute myocardial infarction

- 18** Бебешко С.Я., Ардаматская Т.Н., Рождественская Т.В., Бурлака А.Н., Иванова И.А.
Динамика уровня миоглобина сыворотки крови у больных гипертонической болезнью с эпизодами безболевого ишемии миокарда

Bebeshko S.Y., Ardamatskaya T.N., Rozhdestvenskaya T.V., Burlaka A.N., Ivanova I.A.
Serum myoglobin dynamics in patients with essential hypertension and episodes of silent myocardial ischemia

- 22** Борисенко А.П., Савватеев К.Л., Протодьяконова Н.В., Сычев В.К., Сошин Л.Д., Селиванова Г.Б.
Диагностика характера изменений в миокарде при его коронарном повреждении

Borisenko A.P., Savvateev K.L., Protodyakonova N.V., Sychev V.K., Soshin L.D., Selivanova G.B.
Diagnosing the nature of myocardial changes in its coronary lesion

- 25** Костин В.И., Мурашковский А.Л., Ефремов С.Д., Богданов О.Ю., Кротиков Ю.В., Клименкова А.В., Стихурова М.В., Шибанова И.А., Карпов Р.С.
Сравнительная характеристика функционального коронарного резерва и риска развития инфаркта миокарда у больных с кардиологическим синдромом Х и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий

Kostin V.I., Murashkovsky A.L., Efremov S.D., Bogdanov O.Y., Krotikov Y.V., Klimenkova A.V., Stihurova M.V., Shibanova I.A., Karpov R.S.
Comparative characteristics of functional coronary reserve and myocardial infarction risk in patients with the cardiac X syndrome and stenotic coronary atherosclerosis

КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

CLINIC AND PHARMACOLOGY

- 29** Палеев Н.Р., Джанашия П.Х., Шуганов Е.Г., Распонина Н.А.
Применение триметазидина в комплексной терапии сердечной недостаточности

Paleev N.R., Janashya P.H., Shuganov E.G., Rasponina N.A.
The usage of trimetazidine in complex treatment of heart failure

- 32** Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А., Метельская В.А., Гомазков О.А.
Значение исходного уровня активности ангиотензин-превращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов

Aparina T.V., Britov A.N., Dilakyan E.A., Metelskaya V.A., Gomazkov O.A.
Significance of baseline ACE activity in patients with metabolic syndrome when administration of ACE inhibitors and imidazoline agonists is considered



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 38** Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И.
Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью
- 42** Столярова В.В.
Исследование кардиопротекторного действия эмоксипина у больных с острым нарушением мозгового кровообращения
- 44** Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Щекина О.В., Перова Н.В., Винницкая Н.Л., Оганов Р.Г.
Изучение метаболических эффектов моксонидина у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа
- 47** Упницкий А.А., Маношкина Е.М., Кorableва Н.А., Белоусов Ю.Б.
Влияние длительного лечения карведилолом на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования
- Gurevich M.A., Sanina N.P., Hohlova T.F., Buvalcev V.I.*
Evaluating the clinical and hemodynamical action of Nebivolol in chronic heart failure
- Stolyarova V.V.*
A study of Emoxin's cardioprotective properties in patients with acute impairment of cerebral blood flow
- Nebieridze D.V., Britov A.N., Shekina O.V., Perova N.V., Vinnitskaya N.L., Oganov R.G.*
A study of Moxonidine's metabolic effects in patients with arterial hypertension and NIDDM
- Upnitsky A.A., Manoshkina A.A., Korableva N.A., Belousov Y.B.*
The influence of long-term treatment with Carvedilol on life quality in chronic heart failure, as assessed by a double blind placebo-controlled study

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

NEW IN DIAGNOSTICS

- 50** Иванов А.П., Трусова Г.С., Сдобнякова Н.С.
Дополнительные возможности определения состояния коронарного резерва при проведении ЧПЭС
- Ivanov A.P., Trusova G.S., Sdobnyakova N.S.*
Additional opportunities for evaluating the condition of coronary reserve in transesophageal stimulation test

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 54** Смирнов В. М.
Исследования в хронических экспериментах роли тонуса симпатического нерва в регуляции деятельности сердца
- Smirnov V.M.*
Chronic experiments studying the role of sympathetic tone in regulating heart activity

ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ

NEWS FROM ABROAD

- 59** Степура О.Б., Томаева Ф.Э., Гаджиев А.Н., Иванова С.В.
Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (По материалам XIX-XXII конгрессов европейского общества кардиологов)
- Stepura O.B., Tomayeva F.E., Gajiev A.N., Ivanova S.V.*
Heart rate variability in chronic heart failure (after the XIX-XXII Congresses of the European Society of Cardiology)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

HELPING A PRACTICING DOCTOR

- 62** Маренич А.В.
Пропафенон в лечении сердечных аритмий
- Marenich A.V.*
Propafenone in treating cardiac arrhythmias



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 68** Царегородцев Д.А.
Проблема медикаментознорезистентных аритмий
- 76** Маянская С.Д., Куимов А.Д.
Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром

- Tsaregorodcev D.A.*
The problem of drug-resistant arrhythmias
- Mayanskaya S.D., Kuimov A.D.*
Endothelial dysfunction and acute coronary syndrome

ЛЕКЦИЯ

LECTURE

- 85** Фатенков В.Н., Шукин Ю.В., Фатенков О.В.
Новое в фазовой структуре сердечного цикла

- Fatenkov V.N., Shukin Y.V., Fatenkov O.V.*
New about the phase structure of the heart cycle

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И ДИСПЕРСИЯ ИНТЕРВАЛА QT У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Рыбак О.К., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Шамьюнов М.Р., Аверьянова А.П., Морозов И.А.

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии МЗ РФ

Резюме

Под нашим наблюдением находилось 176 мужчин, из них больных острым инфарктом миокарда - 84 человека (средний возраст $59,2 \pm 2,2$ лет), стенокардией различных функциональных классов - 92 человека (средний возраст $49,2 \pm 3,5$ лет). Всем обследованным проводилась регистрация ЭКГ в покое синхронно в 12 отведениях ($V=50$ мм/сек.). Дисперсию интервала QT и QTc определяли как разницу между максимальной и минимальной величиной этих интервалов, рассчитанной по всем 12 отведениям. В группе больных стенокардией прогностическая роль оценки дисперсии интервала QT, как маркера развития потенциально опасных нарушений ритма сердца, является недостаточной. У больных острым инфарктом миокарда, в отличие от больных хронической ИБС, прогностическая роль оценки временных параметров интервала QT в распознавании потенциально опасных нарушений ритма сердца значительно возрастает; чувствительность и специфичность дисперсии QT (при пороговом значении >50 мс), соответственно, составили 82,2% и 85,8%, а QTc (при пороговом значении ≥ 70 мс) - 88,1% и 94,5%.

Основной причиной внезапной смерти у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и, особенно, у больных инфарктом миокарда (ИМ) являются фатальные нарушения ритма. Актуальной проблемой кардиологии остается своевременное предсказание электрической нестабильности миокарда, которое является ключевым для прогнозирования возможного развития потенциально опасных и угрожающих жизни аритмий сердца [8].

В настоящее время особое внимание уделяется прогностической роли дисперсии интервалов QT, как маркера развития фатальных аритмий и внезапной коронарной смерти у больных с ИБС и, в частности, при инфаркте миокарда, как в остром, так и в подостром периодах [2,5,7,9,11].

Вопрос о патофизиологических механизмах увеличения дисперсии интервала QT нельзя считать решенным. Экспериментальные, фармакологические и клинические исследования с использованием групп сравнения позволили установить наиболее частые причины увеличенной дисперсии интервала QT, распространенность которой в большинстве случаев не связана с одновременным удлинением интервала QT [6,10].

Сегодня достаточно убедительно показано, что возрастание дисперсии интервала QT является предиктором развития ургентных видов аритмий [4,6,9]. Однако, основная масса исследований посвящена информативности оценки этого показателя у больных инфарктом миокарда.

Целью нашего исследования было изучение влияния тяжести течения ИБС на длительность и дисперсию интервала QT у больных с различными функциональными классами стенокардии напряжения, выделение группы факторов, оказывающих влияние на увеличение дисперсии интервала QT, определение прогностической значимости временных параметров интервала QT, как маркеров возникновения нарушений ритма сердца у больных инфарктом миокарда.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 176 мужчин, из

них больных острым инфарктом миокарда (ОИМ)- 84 человека (средний возраст - $59,2 \pm 2,2$ лет), стенокардией различных функциональных классов - 92 человека (средний возраст - $49,2 \pm 3,5$ лет)

В группу ОИМ вошли больные только с наличием зубца Q (QS) на ЭКГ с давностью развития ИМ не более одних суток к моменту госпитализации. Передняя локализация ИМ была в 61,3% случаев, задняя - в 38,7% случаев.

Диагноз ИМ ставился по результатам комплексного клинико-инструментального обследования: жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, электрокардиографии, зарегистрированной при поступлении и в динамике течения заболевания, оценке уровня активности ферментов крови (МВ-КФК, КФК, ЛДГ).

В исследование не включались больные с признаками хронической недостаточности кровообращения выше II стадии по классификации Т. Killip, а также со стойкими нарушениями ритма сердца и нарушениями проводимости (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, полная АВ блокада).

Из группы больных острым ИМ нами выделена подгруппа в 45 чел., имевших потенциально опасные нарушения ритма сердца (ПОНРС), к которым мы отнесли: частую желудочковую экстрасистолию - более 6 в 1 мин., политопную желудочковую экстрасистолию, желудочковую экстрасистолию типа «R на T», групповую желудочковую экстрасистолию и пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Количественная и качественная диагностика перечисленных видов желудочковой аритмии проводилась как с использованием холтеровского мониторирования ЭКГ (первые сутки пребывания в стационаре) - у 72 больных, так и по серийным записям ЭКГ (3 мин.) или под контролем с помощью прикроватных мониторинговых систем.

В группе больных хронической ИБС диагноз устанавливали на основании жалоб больных и данных инструментального обследования (ЭКГ, велоэргометрическая проба, коронароангиография). Функциональный класс определялся в соответствии с Канадской классификацией.

Всего в исследование было включено больных с I функциональным классом стенокардии (ФК) -4 человека (средний возраст $39,0 \pm 2,0$ лет), II ФК -16 человек ($45,6 \pm 2,4$ лет), III ФК -41 человек ($47,6 \pm 1,3$ лет), IV ФК -31 человек ($52,8 \pm 1,6$ года).

Потенциально опасные нарушения ритма сердца (ПОНРС) при холтеровском мониторировании ЭКГ были зарегистрированы у 37 больных со стабильной стенокардией.

Всем обследованным проводилась регистрация ЭКГ в покое синхронно в 12-ти отведениях ($V=50$ мм/сек.). Использован аппаратно-программный цифровой двенадцатиканальный кардиокомплекс «Волготех 8/12-01» («Волготех», Россия). Запись проводилась в утренние часы до приема лекарственных препаратов. Длина записи составляла 5 минут, точность измерения интервалов RR - 4,4 мс.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось в течение 24-х часов с использованием системы Premier Holter System-IV (фирма «Scale Engineering Co. Inc.», USA). Анализировался основной ритм и нарушения сердечного ритма; средняя, максимальная и минимальная ЧСС; динамика изменений сегмента ST; некоторые показатели временного анализа вариабельности ритма сердца: SDNN, SDANN, pNN50, rMSSD.

Велоэргометрическая проба проводилась с использованием электрокардиографа ЕК53R и велоэргометра ES-1200 фирмы «Hellige» по стандартной методике [1] с регистрацией ЭКГ в отведениях по Небу. Результаты пробы считали положительными, если в любом отведении фиксировалось горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мВ и более и/или приступ стенокардии.

Эхокардиография проводилась с использованием аппарата Sonoline SI – 450 (фирма «Siemens»), выполнялось двухмерное, m- модальное импульсное доплеровское исследование. Оценивали степень гипертрофии левого желудочка, состояние глобальной и регионарной сократимости левого желудочка.

Коронарная ангиография во всех случаях выполнялась по методике M. Judkins на аппарате Polidiagnost-C фирмы «Philips». По результатам коронароангиографии были выделены 3 группы больных в зависимости от степени поражения коронарных артерий.

У всех больных для оценки степени дисперсии (вариативности) реполяризации миокарда желудочков определяли временные характеристики интервала QT. Нами использована оценка пространственной дисперсии интервала QT [6,8].

Измерение длительности интервала QT проводилось визуально. За начальную точку QRS принималось место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ(R) в зубец Q(R), а конечной точкой – максимально поздняя точка зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию T-P. Измерения проводились в синхронных кардиоциклах по всем отведениям в 3-х соседних кардиоциклах с измерением предшествующих им интервалов RR.

Проверку «достоверности» измерения длительности интервала QT мы провели следующим образом.

По описанной выше методике, независимо 3 кардио-

логами, специалистами по функциональной диагностике, было проведено измерение длительности фактического интервала QT у 30 больных ИБС. Сравнительный анализ показал, что средняя величина «ошибки» в измерении длительности интервала QT составила только $14,0 \pm 3,0$ мс. А максимальная ее величина (в 13,3%) достигала 25 мс. Это позволило нам отказаться от расчета средних значений длительности интервала QT по 3 соседним кардиоциклам, что, по нашему мнению, снижает эффективность индивидуальной оценки степени пространственной дисперсии интервала QT.

Расчет средних значений длительности интервала QT по трем соседним кардиоциклам мы не проводили. Расчет величины фактического интервала QT, длительность максимального (QT_M) и минимального (QT_m) интервала QT находили в ряду синхронных кардиоциклов по всем 12-ти отведениям.

Величину скорректированного интервала QT определяли согласно выражению H. Bazett: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ (QT - фактическое значение QT, RR – длительность предыдущего интервала между кардиоциклами). Для интервала QT_c определяли временные параметры: QT_c(M) – максимальную величину скорректированного интервала QT_c и минимальную величину - QT_c(m).

Величину дисперсии для фактического интервала QT находили как разницу между QT(M) и QT(m): $QT_d = QT(M) - QT(m)$; величину дисперсии скорректированного интервала QT (QT_c), соответственно, как разницу - QT_c(M) и QT_c(m), которая обозначалась как QT_cd.

Результаты и обсуждение

Нами была выявлена статистически достоверная разница между дисперсией реполяризации миокарда желудочков в группах больных с различным функциональным классом стенокардии (табл. 1).

Так, статистически достоверная разница средних значений QT_d и QT_cd имела место между группами больных с I – II ФК и III ФК ($p < 0,01$) и между группами с III ФК и IV ФК ($p < 0,05$). Разница средних значений величины QT_d и QT_cd между больными, имеющими стенокардию I – II ФК и IV ФК оказалась недостоверной ($p > 0,05$).

Таблица 1

Среднее значение величины временных характеристик интервала QT в группах больных с различными функциональными классами стенокардии

QT (мс)	Функциональный класс стенокардии		
	I-II	III	IV
QT _c (M)	$377,8 \pm 8,1$	$386,4 \pm 6,3$	$385,6 \pm 9,0$
QT _c (m)	$343,3 \pm 10,5$	$330,7 \pm 7,0$	$348,9 \pm 7,7$
QT _c d	$37,7 \pm 6,31$	$55,7 \pm 5,0^{1,2}$	$36,7 \pm 4,4^2$
QT _d	$26,6 \pm 6,61$	$47,1 \pm 3,1^{1,2}$	$31,1 \pm 3,5^2$

Примечание: ¹- $p < 0,01$, ²- $p < 0,05$

Такие результаты, казалось бы, противоречат логическому представлению о клинической значимости функционального класса стенокардии. Однако, мы предлагаем следующее объяснение этому факту – нельзя исключить, что в этом играет роль характер распределения степени поражения коронарных сосудов внутри функциональных классов стенокардии. Специальный анализ показал, что в группе больных ИБС с I–II ФК преобладали случаи «средней тяжести» поражения КА (в 3,5 раза чаще), при IV ФК одинаково часто встречалось как тяжелое, так и средней тяжести поражение КА. В группе больных с III ФК тяжелое поражение встречалось чаще в 1,5 раза, чем поражение КА средней тяжести. Кроме этого, при III ФК, по сравнению с группой больных с IV ФК, также было преобладание больных с тяжелой степенью поражения КА (более, чем в 1,5 раза).

В отличие от этого, поражение коронарных артерий средней степени тяжести встречалось практически одинаково в группах больных с I–II ФК (25,0%), с III ФК (37,5%) и IV ФК (35,5%). Вероятно, такая асимметрия в распределении различных вариантов тяжести поражения атеросклерозом коронарных сосудов по группам больных с различными ФК стенокардии и сочетание ФК и степени поражения коронарных сосудов, могут играть определенную роль в формировании полученного нами результата.

В свою очередь, В.В. Попов с соавт. [7] нашли, что снижение ФВЛЖ менее 40% может приводить к увеличению длительности интервала QT ($p < 0,05$), но не оказывает влияние на дисперсию интервала QT ($p > 0,05$).

У больных хронической ИБС нами наблюдалась достоверная корреляционная связь между QTcd и ФВЛЖ ($r = -0,484$; $p < 0,05$) и QTd и ФВЛЖ ($r = -0,401$; $p < 0,05$).

Анализ собственного материала показал, что статистически достоверных различий в средних значениях величин QTc(M), QTc(m), QTd и QTcd, вычисленных отдельно в группах больных ИБС с наличием потенциально опасных нарушений ритма сердца (ПОНРС) и без них, нет ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Среднее значение величин различных временных характеристик интервала QT у больных хронической ИБС, сравнительно в группах с отсутствием и наличием ПОНРС

QT	Хроническая ИБС	
	Без ПОНРС	С ПОНРС
	$M \pm m$ (мс)	$M \pm m$ (мс)
QTc(M)	$382,0 \pm 9,7$	$380,0 \pm 9,3$
QTc(m)	$338,0 \pm 9,2$	$336,7 \pm 15,0$
QTcd	$44,0 \pm 3,7$	$43,3 \pm 8,4$
QTd	$38,4 \pm 3,2$	$40,0 \pm 8,9$

Примечание: ПОНРС – потенциально опасные нарушения ритма сердца.

Дополнительный гистографический анализ характера распределения различных величин QTd и QTcd отдельно по группам позволил выявить определенную закономерность. Так, в группе больных ИБС, не имевших ПОНРС, все значения величины QTd находились в диапазоне от 0 до 60 мс, но в этот же диапазон попали 83,3% больных, у которых были зафиксированы ПОНРС. У остальных больных (16,7%) величина QTd была более 60 мс.

Приблизительно такая же картина наблюдалась и в отношении распределения величины QTcd – в диапазоне более 75 мс находилось только 4,0% больных, не имевших ПОНРС и 16,7% больных, у которых они были зарегистрированы.

Таким образом, вероятно, значения величины дисперсии реполяризации миокарда желудочков (QTd и QTcd), превышающие 60 и 75 мс, соответственно, позволяют ожидать развития ПОНРС; малые значения этих величин – не исключают возможность развития ПОНРС у больных хронической ИБС.

При корреляционном анализе временных параметров интервала QT наблюдалась положительная связь между QTd и QTcd ($r = 0,628$; $p < 0,05$) и QTc(M) и QTc(m) с $r = 0,789$ ($p < 0,01$).

Анализ собственного материала в группе больных ИМ (табл. 3) показал, что длительность QTc(M) менее 450 мс была в 95,5% случаев у больных ОИМ с благоприятным исходом заболевания и в 53,3% случаев у умерших. Величина QTc(M) равная или превышающая 450 мс среди умерших встречалась в 10,2 раза чаще, чем в группе выживших, а 500 мс и более – только в группе умерших (19,9%). Необходимо отметить, что величина QTc(M), определяемая в первые сутки заболевания, статистически достоверно ($p < 0,05$) различалась внутри группы больных ИМ с летальным исходом, в зависимости от сроков наступления смерти на госпитальном этапе. Так, среднее значение QTc(M) в

Таблица 3

Частота (%) встречаемости различных величин QTc(M) в группе больных острым инфарктом миокарда в первые сутки заболевания в зависимости от его исхода

Величина QTc(M), мс	Исход заболевания	
	Выжившие	Умершие
300-349	7,0	4,6
350-399	39,0	25,4
400-449	50,5	23,7
450-499	4,5	26,4
500-549	-	10,0
550-599	-	2,0
600-649	-	1,3
650-700	-	6,6

Таблица 4

Величина QTd и QTcd (мс) у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от его локализации и исхода

QT	Локализация инфаркта миокарда			
	Передняя		Задняя	
	Исход ИМ		Исход ИМ	
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
QTd	121,1±5,1*	140,7±4,3*	93,2±3,0**	111,3±4,5**
QTcd	80,3±4,7*	110,6±5,0*	70,2±1,7**	78,4±2,6**

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

группе умерших в первые трое суток от начала заболевания было наибольшим 468,4±9,1 мс. Среди больных, умерших на 4-10-е сутки – 427,8±7,6 мс, а в более поздние сроки госпитального периода – 410,0±10,0 мс. Статистически достоверная разница средних значений QTc(M) имела место при сравнении первой и второй групп больных ($p < 0,05$), первой и третьей группы ($p < 0,05$).

Таким образом, можно считать, что величина QTc(M), определяемая в первые сутки заболевания, в основном является предиктором летального исхода в первые трое суток от развития ИМ. Кроме того, нами выявлено, что в группе погибших от фибрилляции желудочков величина QTc(M) была максимальной 520,4±12,0 мс, а при других причинах смерти – только 430,0±6,8 мс. Величина QTc(M) была значительно выше при передней локализации ИМ, чем при задней. Это особенно выражено в группе умерших больных.

Нами изучена раздельная взаимосвязь между QTd и QTcd с локализацией инфаркта миокарда и его исходом (табл. 4).

Как видно из таблицы, величина обеих дисперсий интервала QT имеет достоверную разницу между группами с благоприятным и неблагоприятным исходом ИМ. Сохраняется и достоверность различий этих величин в зависимости от локализации ИМ ($p < 0,05$). При этом они значительно больше при передней локализации ИМ ($p < 0,01$).

Как видно из табл. 5, имеется достоверное ($p < 0,01$) различие между дисперсией реполяризации желудочков у

Таблица 5

Сравнительная величина QTd и QTcd в группах больных ИМ без нарушений ритма сердца и с потенциально опасными видами нарушений ритма сердца

QT	Характер ритма	
	Без нарушений	ПОНРС
QTd	98,7±3,6*	128,8±4,3*
QTcd	69,9±2,4*	92,4±3,5*

Примечание: * - $p < 0,001$

больных инфарктом миокарда как при определении величины QTd, так и QTcd, в группах без и с нарушениями ритма сердца, причем разница была статистически достоверной ($p < 0,001$). Последнее показывает, что оба эти признака могут играть самостоятельную клинко-прогностическую роль предикторов развития потенциально опасных нарушений ритма сердца у больных инфарктом миокарда.

При QTd, имеющей пороговое значение > 50 мс, чувствительность и специфичность предсказания возможного развития ПОНРС у больных ОИМ, соответственно, составили 82,2% и 85,8%. При пороговой QTcd, равной и превышающей 70 мс, чувствительность и специфичность в распознавании ПОНРС, соответственно, составили 88,1% и 94,5%. Чувствительность длительности интервала QTc(M) при ее пороговой величине, равной или превышающей 430 мс, как предиктора развития ПОНРС, оказалась низкой – 64,3%.

Полученные нами результаты в целом совпадают и с данными других авторов [6].

При корреляционном анализе (табл. 6) наиболее тесная положительная связь ($r = 0,982$) выявлена между величинами QTcd и QTd.

Достоверная положительная корреляция выявлена также между максимальной (QTc(M)) и минимальной (QTc(m)), величинами скорректированного интервала QT ($r = 0,693$), между QTc(M) и дисперсией скорректированного интервала QT (QTcd) ($r = 0,689$). Максимальная величина скорректированного интервала QT (QTc(M)) достоверно коррелировала с величиной дисперсии интервала QT (QTd) ($r = 0,581$), а связь между QTc(m) и QTd была недостоверной. Необходимо отметить, что величина $r = 0,982$ (для QTcd и QTd) практически указывает на взаимозаменяемость этих параметров при оценке дисперсии реполяризации желудочков у больных ИМ.

В литературе имеются сведения, что повышение синхронизации функциональных связей многоуровневой системы регуляции приводит к достоверному увеличению суммы коэффициентов корреляции (Σr), а при рассогласовании регуляторных систем показатель Σr , наоборот, имеет тенденцию к уменьшению [3]. Поэтому, хотя изучаемые параметры QT, такие как QTc(M), QTc(m), QTd и QTcd, чаще всего рассматриваются как самостоятельные временные характеристики процесса реполяризации миокарда желу-

Таблица 6

Степень корреляции между величинами QTc(M), QTc(m), QTcd и QTd по всей группе обследованных

QT	QTc(M)	QTc(m)	QTcd	QTd
QTc(M)		0,693*	0,689*	0,581**
QTc(m)			0,649*	0,321
QTcd				0,982*

Примечание: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$

дочков, мы предположили, что они могут являться физиологически связанными элементами единой регуляторной системы и определили коэффициенты их взаимной корреляции с определением средних значений величины U_T раздельно по группам обследованных.

В группе больных ИБС без зарегистрированных ПОНРС величина Σr составила 0,57, а в группе с наличием ПОНРС она значительно возрастала – $\Sigma r=0,81$. Максимальной эта величина становится в группе больных ОИМ с наличием ПОНРС – 0,90.

Полученные данные указывают на возможность «управляемости» процесса дисперсии реполяризации миокарда желудочков. Учитывая, что степень синхронизации отдельных элементов, участвующих в формировании процесса реполяризации миокарда желудочков в группе больных ИБС с наличием потенциально опасных нарушений ритма сердца является максимальной, то величину (Σr) можно рассматривать, вероятно, как самостоятельный индикатор электрической нестабильности миокарда желудочков и, следовательно, аритмогенности.

Выводы

1. У больных хронической ИБС выраженность атеросклероза коронарных артерий (по данным коронароангиографии) не является фактором, определяющим степень

дисперсии реполяризации миокарда желудочков. При этом, однако, выявлено статистически достоверная разница между средними значениями величины дисперсии интервала QT у больных хронической ИБС с различным функциональным классом стенокардии.

2. В целом по всей группе больных хронической ИБС обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь между QTd ($r=-0,401$; $p<0,05$), QTcd ($r=-0,484$; $p<0,05$) и фракцией выброса левого желудочка. Это может свидетельствовать о том, что снижение фракции выброса левого желудочка способствует увеличению реполяризации миокарда желудочков, то есть электрической нестабильности миокарда.
3. В группе больных хронической ИБС прогностическая роль оценки дисперсии интервала QT, как маркера развития потенциально опасных нарушений ритма сердца, является недостаточной. При пороговой величине QTd больше 60 мс и QTcd больше 75 мс, прогнозируется не более 16,7% случаев развития потенциально опасных нарушений ритма сердца.
4. У больных острым инфарктом миокарда, в отличие от больных хронической ИБС, прогностическая роль оценки временных параметров интервала QT в распознавании потенциально опасных нарушений ритма сердца значительно возрастает.

Литература

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы с физической нагрузкой: Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей в 4-х томах. Под ред Е.И. Чазова. М.: Медицина-1992-1-С. 292-311
2. Каретникова В.Н., Бернс С.Д., Гуляева Е.Н., и др. Клиническая значимость и взаимосвязь замедленной желудочковой активности, продолжительности интервала QT и его дисперсии у больных инфарктом миокарда на госпитальном этапе.// Вестник аритмологии. – 1999. - №11. – С. 19-22
3. Клецкин С.З., Математический анализ ритма сердца. – М., 1979. - 116 с.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. - СПб.: ИКФ «Фолиант», 1998. - 640 с.
5. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э. и др. Динамика дисперсии интервала QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение.// Кардиология. – 1988. - №7. – С. 43-46
6. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT (Обзор).// Кардиология. - 1998. - №5. – С. 58-63
7. Попов В.В., Копица Н.П., Иванов Г.Г. Параметры вариационной пульсометрии, дисперсия интервала QT и частота регистрации поздних потенциалов при остром инфаркте миокарда.// Клиническая медицина. - 1998. - №12. – С. 35-39
8. Потапова Н.П., Иванов Г.Г., Буланова Н.А. Современные неинвазивные методы оценки и прогнозирования развития потенциально опасных и угрожающих жизни аритмий: состояние проблемы и перспективы развития. (Обзор).// Кардиология. - 1997. - №2. – С. 70-75
9. Higham P.D., Cambell R.W.F. QT dispersion. // Br. Heart J – 1994; 71: 508-510
10. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W.F. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. // Br. Heart J. – 1995. - №73. – p. 32-36
11. Statters D.J., Malik M., Ward D.E., Camm A.J. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1994. - №5. - p.672-685

Abstract

We have studied 176 men, including 84 with acute myocardial infarction (mean age $59,2 \pm 2,2$), 92 (mean age $49,2 \pm 3,5$) with angina of various functional classes. We have registered 12-lead ECG at rest (50 mm/sec) to all simultaneously. QT and QTc dispersion were calculated as the difference between their maximal and minimal durations in all the 12 leads. The prognostic role of QT dispersion as a marker of potentially life-threatening arrhythmias, is insufficient in the angina group. Unlike those, patient with acute myocardial infarction demonstrate a far greater role QT time parameters in predicting potentially life-threatening arrhythmias; with QT dispersion sensitivity and specificity (threshold > 50 msec) proved 82,2% and 85,8% respectively, and for QTc (threshold ≥ 70 msec) – 88,1% and 94,5%.

Поступила 19/02-2001

* * *

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭЛАСТАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ И ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ

Хачумова К.Г.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1

Резюме

У 97 пациентов ОИМ были исследованы гемореологические показатели, у 20 больных определялась эластазная активность крови, уровень A_1AT . 67 больным проведена лазеротерапия. Установлено, что низкоинтенсивная лазеротерапия у больных ИМ снижает частоту развития постинфарктной стенокардии, недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца, уменьшает количество рецидивов ИМ и летальность. Отмечено снижение агрегации тромбоцитов на 23% ($p < 0,01$), уровня ГДФ на 18% ($p < 0,01$), повышение количества антитромбина III на 18% ($p < 0,01$), удлинение ТВ и АЧТВ. Эластазная активность крови у больных ИМ превышала нормальные показатели в 2 раза. Лазеротерапия не оказала непосредственного влияния на данный показатель, однако достоверно возрос уровень A_1AT , который является основным ингибитором лейкоцитарной эластазы. Снижение комплекса эластаза- A_1AT на фоне лазеротерапии коррелировало с улучшением гемореологических свойств крови.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, эластазная активность крови, альфа-1-антитрипсин, лазеротерапия.

Инфаркт миокарда занимает одно из первых мест по числу ранней инвалидизации больных и высокой смертности. Ведущая роль гемореологических нарушений в патогенезе возникновения ОИМ неоднократно отмечалась рядом авторов [3, 12]. Исследования специалистов показали, что тромбгеморрагические осложнения и развитие ДВС-синдрома связаны с высоким уровнем эластазы и снижением количества альфа-1-антитрипсина (A_1AT) в крови [1].

В последнее время внимание исследователей привлекают возможности лазеротерапии в лечении ИБС [4, 5]. Простота в применении инфракрасных лазеров (ИКЛ), отсутствие аллергических реакций, возможность изолированного и сочетанного использования лазерного облучения с медикаментозной терапией позволили включить данный метод в комплекс лечения больных ОИМ.

Целью данной работы была оценка возможности применения ИКЛ у больных в острый период инфаркта миокарда, коррекция гемореологических нарушений и содержания комплекса эластаза- A_1AT в плазме крови исследуемых.

Материал и методы

Всего было обследовано 97 больных с острым инфарктом миокарда. Диагноз ОИМ был установлен на основании жалоб больного, анамнеза, клинических симптомов болезни, типичных ЭКГ изменений, повышения активности сывороточных ферментов. В исследование включались больные от 6 часов до 3-х суток от начала развития ИМ.

Все больные были разделены на 3 группы. Первую группу (контрольную) составили 30 больных ОИМ, получавших традиционную медикаментозную терапию, во 2-ю группу вошли 32 больных, которым проводилась лазеротерапия и назначались нитраты, по показаниям - антиаритмики, анальгетики, исключались антикоагулянты и дезагреганты, 3-ю группу составили 35 больных, которым проводилось комплексное лечение, включающее

лазеротерапию и медикаментозные средства.

Лечение проводили отечественным аппаратом «Узор-2К» на арсениде галлия с длиной волны 0,89 мкм. Режим работы задавался импульсный. Максимальная мощность в импульсе - 4 Вт. Проводили облучение контактным воздействием на область абсолютной тупости сердца сканирующими движениями с частотой 150 Гц в течение 10 мин., на область сосудистых пучков - с частотой 80 Гц - 5 мин. Курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур.

У всех больных наряду с общеклиническими данными изучались реологические свойства крови, показатели системы гемостаза. Эластазная активность крови, уровень A_1AT исследовались у 20 больных ОИМ по методике Г.А. Яровой [14]. Агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином, исследовалась фотометрическим методом по Born с графической записью по Brien. Венозный гематокрит определялся на спиральной центрифуге, уровень фибриногена - по методу Claus наборами фирмы «Boehringer Ingelheim» (Германия), содержание фибронектина, антитромбина III (АТ III), продуктов деградации фибриногена (ПДФ) - иммуноферментным методом, тромбиновое время (ТВ) и активированное частично-тромбопластиновое время (АЧТВ) на коагулометре с помощью тест-наборов фирмы «Boehringer Ingelheim». Все лабораторные исследования выполнялись до начала лечения, на 5-е и 10-е сутки.

Результаты исследования

На фоне проводимой терапии уменьшилось число ангинозных приступов, количество приступов постинфарктной стенокардии, снизилось число рецидивов ИМ. Недостаточность кровообращения на фоне ЛТ отмечена в меньшем числе случаев, положительное влияние ИКЛ зарегистрировано при желудочковой, наджелудочковой экстрасистолии (рис. 1). Наблюдалось уменьшение потребления больными нитратов во 2-й и 3-й группах на 18% и 36%, соответственно, по сравнению с контрольной группой.

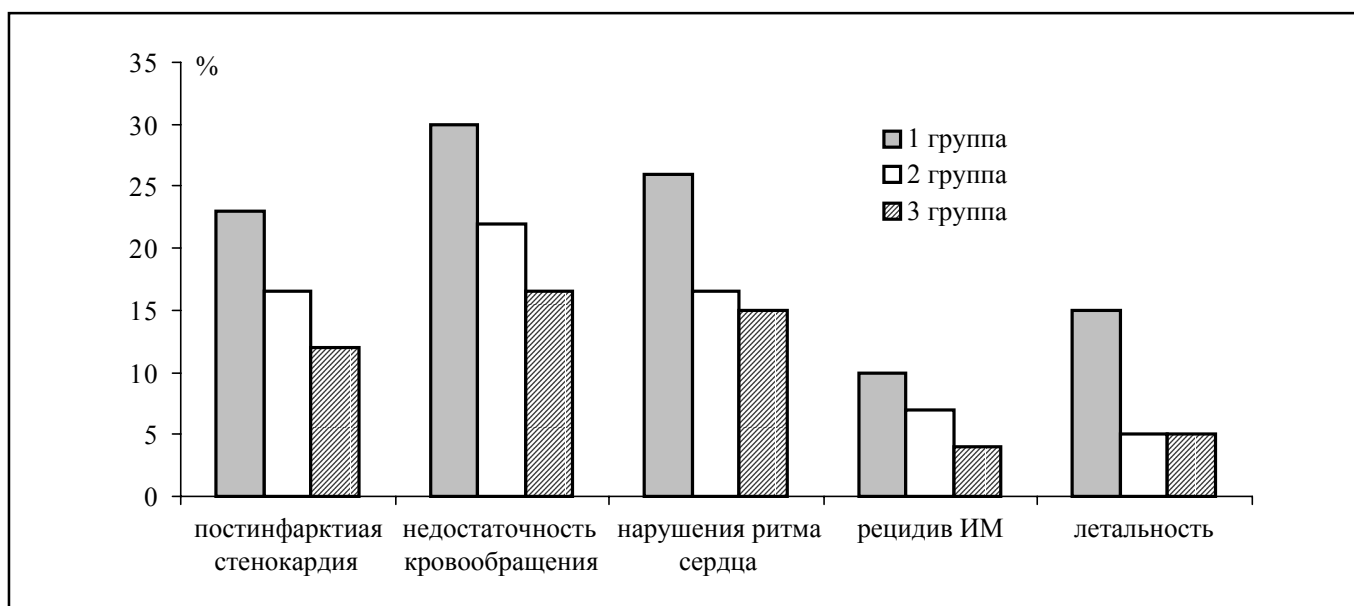


Рис. 1 Осложнения ОИМ на фоне проводимой терапии

Лабораторные показатели менялись в соответствии с клинической картиной. У больных ИМ до проведения лечения отмечались изменения, свидетельствующие о гиперкоагуляции крови. Тромбиновое время было укорочено до $12,6 \pm 0,76$ сек по сравнению с группой здоровых лиц - $18,24 \pm 3,4$ сек ($p < 0,001$). Аналогичное укорочение было и с АЧТВ - $20,64 \pm 1,84$ сек, по сравнению с $27,04 \pm 1,33$ сек ($p < 0,01$). Уровень фибриногена в 1,5 раза превышал нормальные значения. В 3,3 раза было повышено содержание ПДФ в крови. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов крови превышала уровень здоровых лиц на 75% ($p < 0,001$). Количество АТ III составило $66,1 \pm 2,7\%$, что на 22% ниже уровня здоровых лиц ($p < 0,001$). Колебания концентрации фибронектина (ФН) в плазме крови больных ИМ незначительно отличались от таковых в группе здоровых лиц и

составили $349,2 \pm 7,09$ нг/мл и $335,31 \pm 11,16$ нг/мл ($p > 0,05$), соответственно.

Содержание А₁АТ значительно не отличалось от таковых значений в группе здоровых лиц - $44,72 \pm 1,9$ и $38,61 \pm 2,4$ ед. Уровень эластазы в плазме крови превышал нормальные значения в 2,5 раза и составил $420,1 \pm 23,7$ ед по отношению к $180,61 \pm 11,2$ ед в норме ($p < 0,05$).

Во 2-й группе отмечалось снижение болевого синдрома на фоне ЛТ. Нарушения ритма при поступлении зафиксированы у 25% больных. Применение ЛТ способствовало восстановлению правильного ритма, иногда без дополнительного назначения антиаритмиков.

В случае назначения антиаритмической терапии, купирование приступов достигалось быстрее и меньшей дозой препарата по сравнению с аналогичной ситуацией в контрольной группе. Развитие осложнений на фоне лечения медикаментозной и ЛТ наблюдались реже, чем в 1-й группе.

Исходные показатели системы гемостаза в данной группе не отличались от аналогичных в других группах исследования. В процессе лечения уровень гематокрита не изменялся (табл. 2). Возрастные параметры ТВ с $12,1 \pm 0,75$ сек до $15,71 \pm 0,7$ сек ($p < 0,01$) характеризовало нормализацию данного показателя. Уровень фибриногена уменьшился с $4,51 \pm 0,16$ г/л до $3,36 \pm 0,12$ г/л ($p < 0,001$). В контрольной группе за тот же период этот показатель возрос на 10%. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов снизилась в процессе лечения на 23% ($p < 0,01$).

Снижение уровня ПДФ на 18% ($p < 0,01$) и возрастание количества АТ III на 18% ($p < 0,01$) указывало на положительное влияние лазерного излучения на течение ДВС-синдрома.

В 3-й группе на фоне проводимой терапии отмечалось снижение потребления наркотических и ненаркотических анальгетиков. Возникновение аритмических осложнений, по сравнению с контрольной группой, уменьшилось в 1,87

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у больных ОИМ, получающих традиционную медикаментозную терапию

Фг, г/л	$4,44 \pm 0,17$	$4,9 \pm 0,14$	$4,7 \pm 0,16$
ТВ, сек	$12,6 \pm 0,76$	$13,1 \pm 0,83$	$14,6 \pm 0,86$
АЧТВ, сек	$20,61 \pm 1,84$	$21,9 \pm 1,82$	$23,6 \pm 1,86$
Агрегация тромбоцитов, %	$36,4 \pm 1,78$	$41,9 \pm 2,1^*$	$36,6 \pm 1,82$
АТ III, %	$66,1 \pm 2,7$	$64,4 \pm 3,1$	$59,6 \pm 4,3$
ПДФ, мкг/мл	$65,44 \pm 2,34$	$71,24 \pm 1,9^*$	$68,7 \pm 1,5$
ФН, нг/мл	$349,21 \pm 7,09$	$327,2 \pm 9,62$	$345,6 \pm 8,03$
Эл, ед	$420,11 \pm 23,7$	$385,6 \pm 4,9$	$401,44 \pm 9,27$
А ₁ АТ, ед	$44,72 \pm 1,9$	$47,77 \pm 1,43$	$49,46 \pm 1,3$

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к исходным данным

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей у больных ОИМ, получающих ИКЛ и нитраты

Исследуемые показатели	Сутки развития инфаркта миокарда		
	1 сутки	5 суток	10 суток
Нг, %	40,8±0,56	42,8±0,96	41,0±0,8
Фг, г/л	4,5±0,16	3,7±0,12*	3,82±0,14**
ТВ, сек	12,1±0,75	13,8±0,62*	15,7±0,7*
АЧТВ, сек	20,1±1,7	22,4±1,79	24,8±1,82
Агрегация тромбоцитов, %	36,2±1,9	37,6±2,1	32,3±2,3
АТ III, %	66,5±3,0	68,5±2,4	72,0±4,3 ⁺
ПДФ, мкг/мл	65,5±2,1	62,4±2,01 ⁺	58,6±2,3**
ФН, нг/мл	351,1±7,2	377,3±7,4	359,6±8,0

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к исходным данным, ⁺ - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля.

раза. Симптомы развивающейся сердечной недостаточности за время наблюдения были выявлены у 17,1% больных, что оказалось ниже, чем в 1-й и 2-й группах. По данным УКГ, внутрисосудистой тромбоз отмечен у 11,42% больных 3-й группы и у 18,8% - 2-й.

При проведении ЛТ в первые 6 часов от начала развития ИМ регистрировалось снижение сегмента ST, при начале лечения в более поздние сроки данный эффект не наблюдался.

По данным лабораторного исследования отмечено достоверное удлинение АЧТВ, ТВ, повышение содержания АТ III. Уменьшился уровень фибриногена, ПДФ, адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (табл 3).

На эластичность крови лазеротерапия не оказала значительного непосредственного влияния. Однако, достоверно вырос уровень А₁АТ после проведения ЛТ, который является основным регулятором активности лейкоцитарной эластазы. В группе контроля динамика эластичности и повышение уровня А₁АТ не носило достоверный характер.

Обсуждение результатов

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что низкоинтенсивная инфракрасная лазеротерапия у больных ОИМ снижает частоту развития постинфарктной стенокардии, недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца, уменьшает количество рецидивов ИМ и летальность.

Подобный клинический эффект, по данным авторов [3,5], связан с положительными сдвигами в микроциркуляции, усилением кровотока в микрососудах, уменьшением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и эритроцитов, повышением утилизации кислорода тканями, стабилизацией вязко-эластических свойств мембран эритроцитов, нормализацией количества циклических нуклеотидов, перекисного окисления липидов, ферментативной и протеолитической систем крови.

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у больных 3-й группы

Исследуемые показатели	Сутки развития инфаркта миокарда		
	1 сутки	5 суток	10 суток
Нг, %	40,8±0,56	41,7±0,8	40,8±0,6
Фг, г/л	4,5±0,15	4,0±0,18*	3,36±0,12**
ТВ, сек	11,8±0,7	14,3±0,15*	15,4±0,7*
АЧТВ, сек	19,7±1,7	22,7±1,8	25,7±1,8*
Агрегация тромбоцитов, %	36,4±1,89	38,7±2,3	28,6±2,0**
АТ III, %	65,4±2,9	71,5±2,8	73,8±3,2**
ПДФ, мкг/мл	66,1±2,0	62,2±2,4	55,5±1,9**
ФН, нг/мл	348,6±6,7	354,4±6,9	351,1±7,0
Эл, ед	363,5±11,6	344,0±5,34	365,0±9,07
А ₁ АТ, ед	34,76±1,2	44,9±3,86*	48,3±2,67**

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к исходным данным, ⁺ - $p < 0,05$ по отношению к группе контроля.

Симптомы недостаточности кровообращения в процессе лечения были отмечены у 30% больных 1-й группы, 21,8% больных 2-й группы и 17,1% - 3-й группы. Картина отека легких наблюдалась в группе с применением ЛТ в 2-3 раза реже, чем в группе с традиционным лечением. По данным экспериментальных исследований [10], повышение функциональных возможностей миокарда происходит за счет увеличения миофибрилл и митохондрий в кардиомиоцитах.

Положительное влияние на нарушения ритма сердца объясняется нормализацией гемореологических свойств крови, уменьшением тока натрия и кальция через мембрану клеток, улучшением микроциркуляции [6].

Снижение интервала ST в первые 6 часов от начала ИМ на фоне лечения ИКЛ связано с воздействием ЛТ на перинекротическую зону, развитием коллатерального кровотока в зоне некроза [4].

По данным УЗИ, у больных 2-й группы зарегистрировано снижение частоты внутрисосудистого тромбоза в 2 раза по сравнению с 1-й группой. Снижение тромбообразования на фоне ЛТ сопровождалось уменьшением уровня агрегации тромбоцитов, удлинением АЧТВ, что отмечено и другими исследователями [7,12].

Полученные результаты во 2-й и 3-й группе показали, что применение ИКЛ приводило к достоверному снижению уровня фибриногена на 18% и 23%, соответственно. Нормализация исследуемых нами гемореологических показателей наблюдалась в связи с повышением уровня антиплазмина, снижением активности бета-тромбоглобулина и IV фактора тромбоцитов [2,9].

Динамика показателей АТ III, ПДФ, ФН свидетельствовала о положительном влиянии на течение ДВС-синдрома. Данный эффект, возможно, связан с увеличением титра комплекса эластаза-А₁АТ. Исследуемая нами в про-

цессе лечения динамика показателей эластазы и A_1AT позволила выявить закономерность, отмечаемую и другими авторами - высокий титр комплекса эластаза- A_1AT может стать причиной тромбгеморрагических осложнений, а снижение его коррелирует с улучшением гемореологических свойств крови [11, 13].

Таким образом, включение ИКЛ-терапии в комплексное лечение ИМ оказывало положительный

клинический эффект, проявляющийся в снижении частоты развития сердечной недостаточности, уменьшении желудочковой и наджелудочковой экстрасистол, снижении частоты рецидивов ИМ, уровня летальности. Улучшение клинической картины сопровождалось аналогичными изменениями гемореологических показателей, повышением альфа-1-антитрипсиновой активности крови.

Литература

1. Доценко Е.А., Нешкова Е.А., Яровая Г. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным альфа-1-протеиновым ингибитором и ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. // Лабораторное дело. 1994; 4: 20-24.
2. Климович Л.Г., Смирнова И.В., Дмитриев А.А. и др. // Лазеры и медицина: Тез. Докл.-Ташкент. 1989; 41: 87-89
3. Корочкин И.М., Романова Т. Р., Капустина Г.М. и др. // Сов. медицина - 1984; 2: 6-10.
4. Корочкин И.М., Девятков Н.Д., Капустина Г.М. / Атеросклероз, Этиология, патогенез, клиника, лечение.-М., 1983: 126-131.
5. Люсов В.А., Волон Н.А. Тимофеева И.В. / Лазерная и магнитная терапия в экспериментальных и клинических исследованиях, Обнинск. 1993: 80-82.
6. Олесин А.И. / Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1992; 5-6: 17-20.
7. Романова Г.Р. Применение низкоэнергетических лазеров в лечении больных ИБС: автореф, дисс. ... к.м.н., М, 1984: 22.
8. Савицкий С.Ю., Попова Л.И. / Действие низкоэнергетического лазерного облучения на кровь: Тез. докл. Всесоюзной конф.-Киев. 1989: 150-151.
9. Basford J.R. // Lasers Surg. Med. 1989; 9: 1-5.
10. Boulnois J.L. // RIV. ital. Agonunt. 1982; 15(45): 54-55.
11. Hashimoto K., Nomura K., Suzuki K. et al. J. Jpn. Assoc. Ihorac. Surg. 1993; 41: 181 -186.
12. Singht A., Vatsala T.M. // Med. Biol. Eng. Comput. 1984; 22(2): 447-450.
13. Yarovaya G.A., Dotsenko V.L., Neshkova E.A. In: Proleasases inhibitors, 8-th conf. Proteolyses (Germany) Abstr. 1990.
14. Yarovaya G.A., Sliotov E., Jebelenko G., Dotsenko V., Neshkova E. / Intracellular protein catabollsm. 10-th Inter. Conf. (Japan) Abstr., 1994.

Abstract

In 97 patients with acute miocardium infarction have been studied hemoreological parameters, in 20 patients have been defined elastase blood activity and of A_1AT level. 67 patients were given laser therapy. Results: laserotherapy of low intensivity in patients with miocardium infarction reduces the frequency of postinfarction angina blood deficiency, heart rythm breaks development, decreases a number of miocardium infarction recidivs and mortality. Was noted the reduce of trombocytes aggregation (23%, $p < 0,01$), GDF level (18%, $p < 0,01$) increasing of antitrombin III quantity (18%, $p < 0,01$) prolongation TV and ACHTV. Elastase blood activity in IM patients exceeded 2 time of normal parameters. Therapy by laser didn't effect on this parameter, but significantly increased of A_1AT level, that is main inhibitor of leucocyte's elastase. Reduce of elastase - A_1AT complex on background of laserotherapy was correlated with improvement of gemoreological blood properties.

Keywords: acute miocardial infarction, elastase blood activity, α -1-antitripsin, laserotherapy

Поступила 10/02-2000

* * *

К ВОПРОСУ О ДИСПЕРСИИ ИНТЕРВАЛА QT У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Болдуева С.А., Бурак Т.Я., Жук В.С., Леонова И.А., Самохвалова М.В., Шабров А.В.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней №1 с курсами клинической фармакологии и семейной медицины

Изучению дисперсии интервала QT (QTd) в последние годы уделяется значительное внимание. Интерес к этой проблеме обусловлен накопившимися данными об увеличении QTd в группах больных так называемого «высокого риска»: пациенты, страдающие сахарным диабетом, гипертонической болезнью, гипертрофической кардиомиопатией, синдромом удлинённого интервала QT, а также больные с сердечной недостаточностью [1-3]. Однако наиболее часто определение QTd проводится при ишемической болезни сердца, в том числе - при остром инфаркте миокарда (ОИМ); увеличенная QTd у данных больных рассматривается как предиктор внезапной смерти.

Термин «дисперсия интервала QT» используется, начиная с работы Day C. et al. [4]. Под QTd понимается разница между максимальным и минимальным значениями интервала QT в различных отведениях стандартной ЭКГ. Показано, что QTd обусловлена, в основном, изменениями конечного отрезка интервала QT [5] и отражает, таким образом, неомогенность процессов реполяризации, которая, в свою очередь, может явиться основой для механизма re-entry и возникновения серьезных аритмий [6].

Несмотря на то, что исследованию QTd при ОИМ посвящено значительное количество работ [5,7,8,9,10], многие вопросы еще требуют уточнения. Окончательно неизвестно, какие факторы при ОИМ влияют на QTd, не вполне ясна ее связь с другими предикторами, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе, такими, как поздние потенциалы желудочков (ППЖ) и сниженная вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Целью настоящей работы было исследование дисперсии интервала QT по данным поверхностной ЭКГ у пациентов с различными вариантами ОИМ, а также изучение связи дисперсии QT с потенциально опасными нарушениями ритма сердца и другими предикторами неблагоприятного прогноза.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения №2 городской многопрофильной больницы №2 Санкт-Петербурга.

Обследовано 65 больных острым инфарктом миокарда. Критерием включения в исследование являлось наличие ОИМ, подтвержденного клиническими данными, типичными изменениями ЭКГ и лабораторными показателями.

Критериями исключения были: наличие на ЭКГ признаков блокад ножек пучка Гиса, несинусовое происхождение основного ритма, отсутствие достаточного количества отведений с возможностью дифференцировать зубец Т, возраст старше 75 лет; серьезная сопутствующая патология. Регистрация ЭКГ производилась на аппаратах с

возможностью одновременной записи 12 отведений. После исключения осталось 59 пациентов, удовлетворявших всем критериям; из них 45 мужчин и 14 женщин, средний возраст $57,6 \pm 1,2$ лет. 38 больных перенесли передний инфаркт, 21 - нижне-задний; Q-ИМ был у 35 пациентов, не-Q - у 24. Сопутствующую гипертоническую болезнь (ГБ) и клинически выраженную сердечную недостаточность (СН) имели, соответственно, 33 и 40 больных (табл. 1).

Всем больным, помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, было выполнено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с использованием системы «Кардиотехника-4000» (АО «Инкарт», Санкт-Петербург). Запись ЭКГ высокого разрешения, позволяющей выявить ППЖ, и регистрация показателей ВСР производились с использованием кардиоанализатора «Кардис-310» фирмы «Геолитик Электроник» (Россия-Швеция), программное обеспечение «Ритмон-1М» («Биосигнал», Санкт-Петербург). Наличие ППЖ определялось, как минимум, по двум критериям из трех ($QR_{Stot} > 114$ мс, $RMS-40 < 20$ мкВ, $LAS-40 > 38$ мс). Оценка показателей ВСР проводилась в соответствии с международными стандартами [14]. Все больные получали базисную терапию нитратами, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами.

В зависимости от тяжести желудочковых нарушений ритма (ЖНР) обследованные больные были разделены на четыре группы: I - пациенты с пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), возникшими не в первые дни инфаркта ($n=8$), II - больные с желудочковой экстрасистолей (ЖЭ) 3-5 классов по Lown ($n=14$); III группа - пациенты с ЖЭ 1-2 класса ($n=20$), IV группа - 17 больных инфарктом миокарда без желудочковых нарушений ритма. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 20 человек без клинико-инструментальных признаков ИБС.

Анализ QTd

Для анализа использовались электрокардиограммы с одновременно зарегистрированными 12 отведениями, записанные на бумаге, со скоростью 50 мм/с. Интервал QT измерялся от начала комплекса QRS до окончания зубца Т, который определялся как точка возврата его к изолинии ТР; при наличии волны U интервал QT рассчитывался до наиболее глубокой точки («надира») между Т и U. В случаях невозможности точного нахождения зубца Т отведение исключалось из исследования. В каждом отведении измерялись три последовательных цикла, и интервал QT оценивался как среднее из полученных значений. Для расчета QTd требовалось не менее восьми отведений, из них, как минимум, четыре грудных. Исследовались также значение скорректированного интервала QT

(QTc), для чего использовалась формула Базетта [15], и дисперсия скорректированного интервала QT (QTcd). В последующем при оценке диагностической значимости показателей QTd и QTcd была выявлена сильная корреляционная связь между ними ($r=0,96$), что позволяло предположить сходную информативность этих параметров, в связи с чем, для дальнейшего анализа, в нашей работе мы приводим значения расчетов QTd.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm m$). Сравнение между выборками выполнено с использованием t теста Стьюдента, в группах с различной тяжестью аритмий использовался дисперсионный анализ. Для выявления взаимосвязи между QTd с ППЖ и показателями ВСР была использована ранговая корреляция Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе обследованных больных на 10-14 сутки ОИМ QTd составила $66 \pm 2,8$ мс, что было достоверно выше, чем в контрольной группе ($45,8 \pm 2,3$ мс) и указывало на увеличение негомогенности процессов реполяризации у больных ОИМ. При изучении QTd в зависимости от локализации ОИМ (табл. 1) были выявлены достоверные различия в значениях QTd при переднем и задне-нижнем ОИМ, которые составили, соответственно, 70 ± 5 мс и $59,7 \pm 3,4$ мс ($p < 0,05$). Эти результаты согласуются с данными других исследователей [12] и объясняются более распространенным поражением миокарда при передних инфарктах.

У больных с сопутствующей ГБ (табл. 1) QTd была достоверно выше, чем у больных без ГБ ($77,4 \pm 4,9$ мс против $63,8 \pm 4,5$ мс, $p < 0,05$). При наличии клинически выраженной СН также отмечалось существенное увеличение QTd, которая составила $78 \pm 6,6$ мс против $56,7 \pm 3,8$ мс у больных без проявлений СН ($p < 0,01$). Полученные данные соответствуют результатам исследования ряда авторов [1,4]

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных и полученные значения QTd

Клинические данные	n	Значения QTd, мс
Всего больных	59	$66 \pm 2,8$
Передний ИМ	38	$70 \pm 5^*$
Нижний ИМ	21	$59,7 \pm 3,4^*$
Q-ИМ	35	$65 \pm 4,7$
Нс-Q-ИМ	24	$66,8 \pm 3,5$
СН>II ф.к. NYHA	40	$78 \pm 6,6^{**}$
ГБ II ст.	33	$77,4 \pm 4,9^{***}$

Примечание: * - $p < 0,05$ передних и нижних ИМ; ** - $p < 0,05$ при наличии и отсутствии СН; *** - $p < 0,01$ при наличии и отсутствии ГБ

Таблица 2

Дисперсия QT у больных с различной тяжестью аритмий

Группы	Значения QTd, $p < 0,001$
I группа (ЖТ), n=8	$82,5 \pm 16,1^*$
II группа (ЖЭВГ), n=14	$72,9 \pm 16,1^{**}$
III группа (ЖЭ НГ), n=20	$62 \pm 14,6$
IV группа (Без ЖНР), n=17	$57,1 \pm 13,7$

Примечание: ЖЭ ВГ - желудочковая экстрасистолия высоких градаций (III-V кл. по Lown); ЖЭ НГ - желудочковая экстрасистолия низких градаций (I-II кл. по Lown); * - $p < 0,001$ между I и III гр., I и IV гр.; ** - $p < 0,03$ между II и III гр., II и IV гр.

и свидетельствуют об увеличении степени электрической неоднородности миокарда при серьезном органическом поражении сердца. При изучении QTd у обследованных больных с различными видами ЖНР оказалось, что QTd значимо увеличивалась при нарастании тяжести аритмий (табл.2): существенно более высокие значения выявлялись у больных с пароксизмами устойчивой ЖТ ($82,5 \pm 16,1$ мс) и при наличии ЖЭ высоких градаций -3-5 классов по Lown ($72,9 \pm 16,1$). Значения QTd были меньше при ЖЭ 1-2 классов ($62 \pm 14,6$ мс), и минимальными - в группе больных без ЖНР ($57,1 \pm 13,7$ мс). Проведение дисперсионного анализа позволило выявить достоверные различия в значениях QTd между данными группами ($p < 0,001$). При этом максимальные различия отмечались между I и III, IV группами ($p < 0,001$), а также между II и III, IV группами ($p < 0,03$), в то время как различия между I и II, III и IV группами были статистически незначимыми. Приведенные данные можно объяснить существованием значительно более выраженных нарушений реполяризации у тех больных, течение заболевания у которых осложнилось развитием серьезных нарушений ритма. Взаимосвязь высоких значений QTd и желудочковых нарушений ритма прослежена также другими авторами [11].

Нами были оценены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата QTd в отношении развития ЖТ (табл.3). При этом наилучшие значения чувствительности и специфичности были обнаружены для QTd, превышавшей 80 мс, и составили, соответственно, 75% и 76%. При небольшой прогностической ценности положительного результа-

Таблица 3

Данные о количестве случаев ЖТ при QTd > и < 80 мс

QTd	Нет ЖТ	ЖТ	Всего
<80 мс	39	2	41
>80 мс	12	6	18
Всего	51	8	59

Таблица 4

Взаимосвязь QTd с показателями ЭКГ ВР и ВСР

Показатель	R-коэффициент корреляции Спирмена (QTd)	p
fQRS	0,12	0,4
RMS 40	-0,29	0,03
LAS 40	0,07	0,6
SDNN	0,19	0,2
OM	од	0,5
VLF	0,06	0,6
LF	0,14	0,3
HF	0,03	0,8
LF/HF	-0,02	0,9

Примечание: fQRS, RMS 40, LAS 40 - показатели ППЖ, OM - общая мощность ВСР, VLF, LF, HF, LF/HF - спектральные показатели ВСР.

та (33%) обращала на себя внимание высокая прогностическая ценность отрицательного результата, равная 95%, т.е. в случаях, когда QTd не превышала 80 мс, вероятность развития ЖТ была чрезвычайно низкой. Полученные результаты позволяют выделить указанное значение QTd в качестве критического при определении риска развития ЖТ у больных ОИМ.

Представляло интерес исследовать взаимосвязь QTd с такими предикторами неблагоприятного прогноза при ОИМ, как ППЖ и ВСР (табл. 4). При проведении ранговой корреляции Спирмена была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь значений QTd лишь с одним показателем, характеризующим наличие ППЖ - RMS-40 ($r = -0,29$, $p < 0,05$). Как известно, этот показатель (среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS) при наличии ППЖ уменьшается (< 20 мкВ). В литературе имеются достаточно противоречивые данные относительно связи QTd и ППЖ. Выявленная в нашей работе слабая обратная связь QTd и RMS-40 может говорить о существовании некоторых общих механизмов, лежащих в основе формирования замедлен-

ной фрагментарной активности желудочков в конце деполяризации и неоднородности реполяризации, однако их характер требует уточнения.

Мы попытались также проследить взаимосвязь QTd с состоянием вегетативной регуляции ритма сердца. По результатам корреляционного анализа связи QTd с показателями ВСР выявлено не было (табл. 4). В литературе мало информации по этому вопросу. В работе Ishida S с соавт. [13] приводятся сведения о том, что повышенный симпатический тонус и уменьшенная вагусная активность увеличивают QTd у здоровых лиц, что касается ОИМ - этот вопрос изучен недостаточно. По-видимому, полученные нами результаты могут свидетельствовать о независимой предсказательной ценности настоящих методов.

Таким образом, как показало проведенное исследование, у больных ОИМ имеются изменения дисперсии интервала QT, зависящие как от вида и локализации инфаркта, так и от осложнений последнего. Установлена также связь QTd с тяжестью желудочковых нарушений ритма, что, наряду с другими известными предикторами, имеет несомненное прогностическое значение.

Выводы

1. У больных ОИМ, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдается значительное повышение дисперсии интервала QT.
2. Увеличение дисперсии QT более выражено при передней локализации инфаркта.
3. Сердечная недостаточность и в еще большей степени - гипертоническая болезнь существенно повышают QTd у больных ОИМ.
4. Указанные изменения дисперсии интервала QT более характерны для больных с желудочковыми нарушениями ритма и особенно - для пациентов с пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии.
5. Выявление у больных в острый период ИМ дисперсии интервала QT > 80 мс ассоциируется с развитием пароксизмов желудочковой тахикардии с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, что может использоваться в качестве маркера риска возникновения опасных нарушений ритма сердца.
6. Связь QTd с другими неинвазивными предикторами желудочковых нарушений ритма требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Barr C.S., Naas A., Freeman M., Lang C.C., Struthers A.D. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. // Lancet 1994;343:327-329.
2. Buja G., Miorelli M., Turrini P., et al. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. // Am.J.Cardiol. 1993;72:973-976.
3. Tomiyama H. et al. QT dispersion changes linked to LV hypertrophy in mildly hypertensive patients. // Am.J.Hypertens. 1998; 1:286-292.
4. Day C.P., Mcomb J.M., Campbell R.W.F. QT dispersion: an indicator of arrhythmia risk in patient with long QT intervals. // Br.Heart J. 1990;63:342-344.
5. Cowan J.C., Yusoff K., Moore M. et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. // Am.J.Cardiol. 1988;61:83-87.
6. Podwizd S.M., Corr P.B. Mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischaemia. // Circ Res 1990;66:672-695.
7. Малая Л.Е., Радзевич А.Э., Сметнев А.С., Иванов Г.Г., Попов В.В. Прогностическое значение поздних потенциалов желудочков, дисперсии интервала Q-T и вариационной пульсометрии у больных, перенесших инфаркт миокарда. Материалы Международного симпозиума «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий», 1998.

8. Fox E.R., Dibs S.R., Talano J.V. Effect of Acute Myocardial Infarction on QT Dispersion: A Longitudinal Study. Tulane Health Research Day, April 30, 1998.
9. Zabel M., Klingenheden T., Franz M.R., Hohnloser S.H. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. // Circulation 1998 Jun 30; 97(25):2543-2550.
10. Samura A., Nagase K., Mikuriya Y., Nasu M. Relation of QT dispersion to infarct size and left ventricular wall motion in anterior wall acute myocardial infarction. // Am. J. Cardiol. 1999 May 15; 83(10):1423-1426.
11. Oicarinen L., Viitasalo M., Toivonen L. Dispersions of the QT interval in postmyocardial infarction patients presenting with ventricular tachycardia or with ventricular fibrillation. // Am J Cardiol 1998 Mar 15; 81(6): 694-697.
12. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э., Шпектор А.В. Динамика дисперсии интервала Q-T при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение. // Кардиология 1998;7:43-46.
13. Ishida S., Nakagawa M., Fujino T., Yonemochi H., Saikawa T., Ito M. Circadian variation of QT interval dispersion: correlation with heart rate variability. // J.Electrocardiol. 1997 Jul;30(3):205-210.
14. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. // Circulation. 1996;93:1043-1065
15. Bazett H.C. An analysis of the time relations of electrocardiograms. // Heart. 1920;7:353-370.

Поступила 09/11-2000

* * *

ДИНАМИКА УРОВНЯ МИОГЛОБИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ЭПИЗОДАМИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Бебешко С.Я., Ардаматская Т.Н., Рождественская Т.В., Бурлака А.Н., Иванова И.А.

Лаборатория артериальной гипертензии Саратовского НИИ кардиологии

Резюме

Целью исследования являлось изучение клинического значения динамики уровня миоглобина сыворотки крови у больных гипертонической болезнью с эпизодами безболевого ишемии гипертрофированного миокарда. 128 больным (из них 23 женщины) ГБ II стадии (по классификации ВОЗ, 1993 г.) в возрасте от 35 до 58 лет (средний возраст $52,3 \pm 1,2$ года) проводилась чреспищеводная стимуляция предсердий, осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ, исследовался 24-х часовой профиль сывороточного Мг. Проанализирован характер структурных и функциональных изменений миокарда, их взаимосвязь с частотой эпизодов безболевого ишемии миокарда. Установлено, что длительность безболевого депрессии сегмента ST прямо пропорционально и достоверно коррелировала с ММЛЖ ($r=0,88$ $p<0,01$). Выявлено, что группа больных ГБ II с повышением уровня Мг после ЧПСП пробы достоверно отличалась как по количеству эпизодов безболевого депрессии сегмента ST ($12,5 \pm 2,69$ против $5,66 \pm 0,86$ $p<0,002$), так и по их продолжительности ($4,1 \pm 1,02$ против $2,45 \pm 0,41$ мин., соответственно, $p<0,001$). Определена клиническая значимость повышения уровня Мг у больных ГБ II стадии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда, безболевого ишемия, сывороточный миоглобин.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) как патологическое состояние миокарда ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. Несмотря на исходно адаптативный характер, ГЛЖ при АГ приводит к ряду негативных патофизиологических последствий. Так, развивающееся в процессе гипертонической гипертрофии, ремоделирование миокарда левого желудочка сопровождается биохимическими, структурными, электрокардиографическими изменениями кардиомиоцитов, а также изменениями коллагенового матрикса и интрамуральной коронарной циркуляции [3, 4, 5]. В работах ряда авторов показана связь ГЛЖ у больных артериальной гипертензией с частотой развития безболевого ишемии миокарда [6, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинического значения динамики уровня миоглобина сыворотки крови у больных гипертонической болезнью с эпизодами безболевого ишемии гипертрофированного миокарда. Особенно важным представлялось исследование взаимосвязи степени ГЛЖ, частоты эпизодов безболевого ишемии миокарда и выраженностью миоглобинеми.

Материалы и методы

Обследовано 128 больных (из них 23 женщины) ГБ II стадии (по классификации ВОЗ, 1993 г.), в возрасте от 35 до 58 лет. Средний возраст обследованных составил $52,3 \pm 1,2$ года, продолжительность ГБ - $7,5 \pm 2,3$ года. Симптоматический генез эссенциальной гипертензии у всех пациентов был отвергнут в результате тщательного обследования с использованием ультразвуковых, рентгенологических методик, биохимических и гормональных методов исследования крови и мочи, согласно общепринятым критериям [9]. В исследование не включались больные с перенесенным ИМ в анамнезе, сердечной недостаточностью, блокадой левой ножки пучка

Гиса, мерцательной аритмией, сопутствующими клапанными пороками сердца, почечной недостаточностью, сахарным диабетом. Все исследования проводились на фоне отмены лекарственных препаратов.

Определение функционального состояния сердца и степени гипертрофии левого желудочка проводили по данным эхокардиографии на аппарате "Арогее 3123" (США), датчик 3,25 МГц, в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Teichholtz (1976). Согласно критериям, описанным в литературе [10], выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ММЛЖ более 200 г.) отмечена в 45,3% случаев ($n=58$), умеренная гипертрофия (ММЛЖ 150-200 г.) - в 28,1% ($n=36$). В 26,6% случаев ($n=34$) ММЛЖ составила менее 150 г.

Чреспищеводную стимуляцию предсердий (ЧПСП) проводили по стандартной методике при помощи кардиостимулятора "Cordelectro-4" (Литва). Результаты проб оценивались по клинко-электрокардиографическим критериям [11].

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили на аппарате "Holter - Premier - II - DLC 300" (США) за день до ЧПСП и в день проведения пробы. Горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST от точки j+80 мсек, амплитудой более 1 мм от исходного уровня ST, продолжительностью равной или более 1 минуты и не сопровождавшееся появлением каких-либо ощущений в области сердца, расценивалось как эпизод безболевого депрессии сегмента ST. По данным холтер-мониторирования ЭКГ учитывалось количество, суммарное время безболевого депрессии сегмента ST.

Параллельно с проведением функциональных проб и холтер-мониторированием ЭКГ осуществляли отбор венозной крови исходно и через 6, 12, 24 часа с определе-

нием в ней уровня сывороточного миоглобина (Мг) радиоиммунным методом с помощью коммерческих наборов "Immunotech" (Чехия) на гамма-счетчике "Wizard-1470" ("Wallac OY", Финляндия).

Результаты исследования обработаны с использованием стандартных статистических программ (Statistica for Windows 97). Достоверность различий оценивали с применением t-критерия Стьюдента. Далее в тексте данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Холтер-мониторирование ЭКГ в покое выявило бессимптомное смещение сегмента ST на 1 мм или более в течение 1 мин или более у 16 (12,5%) больных. Частота эпизодов безболевой ишемии колебалась от 1 до 31 в течение суток, наиболее часто они возникали в период пробуждения, утренние и вечерние часы. Степень депрессии сегмента ST составляла от 1 до 2,4 мм.

Следует отметить, что, по мере увеличения ММЛЖ (развития гипертрофии ЛЖ), наблюдалось увеличение частоты и продолжительности эпизодов безболевой депрессии сегмента ST. Так, в первой группе больных (ММЛЖ < 150 г) частота эпизодов безболевой депрессии сегмента ST составила 3, продолжительность их - 4 мин, в группе с умеренной (вторая группа, ММЛЖ 150-200 г) и выраженной ГЛЖ (третья группа, ММЛЖ > 200 г) 9 и 17 мин., 14 и 31 мин, соответственно.

Исследования по изучению уровня сывороточного Мг в динамике в течение суток позволили установить, что у больных первой группы уровень Мг не превысил границ нормы и составил $41,4 \pm 4,1$ нг/мл. Напротив, у отдельных пациентов второй и, особенно, третьей группы наблюдалось повышение Мг, достигавшее верхней границы нормы, а порой и превышающее ее, что привело к росту этого показателя в среднем по группам ($52,9 \pm 8,3$ и $56,4 \pm 13,4$ нг/мл, соответственно). Это повышение уровня Мг чаще всего регистрировалось в шестичасовой интервал после эпизода безболевой депрессии сегмента ST по данным холтер-мониторирования ЭКГ.

Электрокардиографические признаки безболевой ишемии миокарда (БИМ) при проведении пробы ЧПСП выявлены у 2 (5,9%) из 34 больных первой группы, у 13 (36,1%) - второй, и у 33 (56,9%) - третьей. Таким образом, во всех группах пациентов процент положительного результата ЧПСП пробы возрастал параллельно с увеличением ММЛЖ, и наиболее высокий процент безболевой депрессии сегмента ST зарегистрирован у лиц с выраженной ГЛЖ. При анализе положительных результатов ЧПСП пробы отмечено два вида смещения сегмента ST - его депрессия (у 44 человек - 34,4%) и элевация (у 6 пациентов - 4,7%). При этом все случаи девиации сегмента ST были безболевыми.

Измерение АД при проведении ЧПСП пробы показало три типа реакции: первый - в 14,8% случаев (у 19 пациентов), когда АД оставалось на исходном уровне; второй - в 5,5% случаев (у 7 человек) оно снизилось, в среднем, на $8,5 \pm 4,1$ мм. рт. ст.; третий - в 77,3% (у 99 человек) АД увеличилось, в среднем, на $14,8 \pm 7,2$ мм. рт. ст.

Только у 3 человек из 128 (2,3%) при ЧПСП развились высокие подъемы АД, потребовавшие дополнительной терапии, что лишний раз свидетельствует о безопасности применения ЧПСП пробы у больных ГБ.

После проведения ЧПСП при холтер-мониторировании ЭКГ во всех группах обследованных возрастало как число случаев БИМ - 47 (36,7%), количество эпизодов (61), так и их суммарная продолжительность (95 мин). При этом длительность депрессии сегмента ST прямо пропорционально и достоверно коррелировала с ММЛЖ ($r=0,88$; $p<0,01$). В таблице 1 приводится динамика уровня Мг после ЧПСП у больных ГБ в зависимости от выраженности ГЛЖ.

Анализ данных, приведенных в таблице 1, показывает, что Мг достигал своего максимального уровня через 6 - 12 часов после нагрузки. Именно в этот период отмечены пиковые значения Мг в каждой группе. Обращает на себя внимание тот факт, что превышение верхней границы нормы концентрации Мг наблюдалось у лиц с выраженной и умеренной ГЛЖ. У пациентов первой группы уровень пептида в среднем по группе не выходил за рамки верхней границы нормы. Результаты проведенного корреляционного анализа подтвердили наличие тесной, прямой и достоверной связи между пиковым значением Мг и ММЛЖ ($r=0,93$; $p<0,01$).

При анализе уровня Мг внутри каждой группы отмечалось превышение границ нормы у отдельных пациентов, так: в первой группе - у 5 человек (14,7%), во второй - у 13 (36,1%) и в третьей - у 27 (46,6%). Указанное повышение Мг регистрировалось не ранее, чем через 6 часов после выполнения ЧПСП. Заслуживает внимание и то обстоятельство, что отсутствовала достоверная разница в показателях пикового значения Мг у больных с умеренной и выраженной гипертрофией ЛЖ, что предполагает общность протекающего патофизиологического процесса в миокарде.

Исходя из данных литературы о быстром выходе Мг из миоцитов при их повреждении в магистральный кровоток [12], о возможности наличия в миокарде микронекрозов у больных стенокардией [12, 13], доказанного снижения перфузии [14] и возможности развития латентной коронарной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью [15], а также, учитывая патогенетическую общность механизмов развития болевой и безболевой ишемии миокарда,

Таблица 1

Динамика уровня миоглобина у больных ГБ после ЧПСП в зависимости от ММЛЖ

Группы больных (по ММЛЖ)	Динамика уровня миоглобина после ЧПСП (нг/мл)			
	исх.	6 ч.	12 ч.	24 ч.
1 группа (<150 г) n=34	50,2±5,6	63,9±4,4	57,2±6,8	51,1±3,5
2 группа (150-200 г) n=36	56,2±4,3	79,2±11,8*	74,9±11,6*	57,8±13,9
3 группа (>200 г) n=58	62,7±3,3	99,7±10,8**	94,2±13,5*	67,9±8,6

Примечание: достоверность различий * - $p<0,05$; ** - $p<0,002$.

Таблица 2

Сравнительный анализ эпизодов безболевой ишемии миокарда в зависимости от наличия повышения уровня сывороточного миоглобина

Группы больных	1 группа (без повышения Мг) n=83	2 группа (с повышением Мг) n=45
Динамика Мг в течение суток, нг/мл:		
исходно	40,58±4,5	82,32±10,1**
через 6 часов	37,48±2,6	88,76±10,4**
через 12 часов	36,9±4,4	94,48±11,4**
через 24 часа	43,8±4,1	88,39±9,6**
Количество эпизодов безболевой депрессии сегмента ST за сутки	5,66±0,86	12,5±2,69*
Средняя длительность эпизода безболевой депрессии сегмента ST за сутки, мин	2,45±0,41	4,1±1,02**

Примечание: достоверность различий * - $p < 0,002$, ** - $p < 0,001$.

можно предположить следующее.

У больных ГБ в условиях гипертрофированного миокарда, имеющего повышенную потребность в кислороде, учащение сердечных сокращений при выполнении нагрузки усугубляет ее, и у ряда пациентов может вызвать обратимые, либо необратимые повреждения определенной части кардиомиоцитов, что сопровождается динамическими изменениями уровня Мг в сыворотке крови. Очевидным является тот факт, что, чем выше степень гипертрофии ЛЖ при всех равных прочих условиях, тем выраженнее провоцирующее ишемическое воздействие нагрузки на миокард, тем выше уровень Мг и продолжительнее его подъем, тем больше, по-видимому, процент поврежденных кардиомиоцитов.

В таблице 2 проводится сравнение характеристик эпизодов безболевой депрессии сегмента ST в зависимости от динамики уровня Мг. Как следует из анализируемых данных, группа больных с повышением уровня Мг после выполнения ЧПСР пробы статистически достоверно отличалась, как по количеству эпизодов безболевой депрессии сегмента ST (12,5±2,69 против 5,66±0,86, $p < 0,002$), так и по их продолжительности (4,1±1,02 против 2,45±0,41 мин., соответственно, $p < 0,001$).

Литература

1. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. // J.Hypertens 1991; 9(2): S3-S9.
2. Юренев А.П., Геращенко Ю.С., Дубов П.Б. О прогнозе течения заболевания у больных гипертонической болезнью с коронарной недостаточностью. // Тер. арх. 1994; 4: 9-11.
3. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. 1999; 2: 49-55.
4. Филатова Н.П., Савина Л.В., Малышева Н.В., Метелица В.Н. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией: клинические особенности и прогностическое значение. // Кардиология. 1993; 6: 34-36.
5. Devereux R.B., Pickering T.G. Relationship between ambulatory and exercise blood pressure and cardiac structure. // Amer. Heart J. 1988; 116(4): 1124-1133.

Это является подтверждением мнения ряда авторов [16] о том, что развитие ГЛЖ и поражение мелких коронарных сосудов при артериальной гипертонии даже в отсутствие атеросклероза крупных эпикардиальных артерий может обуславливать относительную ишемию миокарда за счет уменьшения коронарного резерва гипертрофированного миокарда.

Нарушение коронарного кровообращения при ГЛЖ проявляется уменьшением вазодилатирующего резерва и недостаточной перфузией субэндокардиальных слоев миокарда, что, в свою очередь, увеличивает частоту развития ишемии миокарда, в том числе и безболевой ее формы, и, как следствие, - инфаркт миокарда или внезапную смерть, что подтверждается данными эпидемиологических исследований [1].

При годичном проспективном исследовании выделенных групп больных выявлено, что в группе пациентов с повышением уровня Мг после ЧПСР пробы частота инфаркта миокарда составила 11%, ухудшение состояния в виде стойкого повышения АД, болевых ощущений в области сердца, за грудиной, присоединения нарушений ритма отмечено у 30% больных. Положительный Мг-тест сохранялся при этом у 89% пациентов. Напротив, в группе пациентов без динамики Мг не было диагностировано ни одного случая развития ИМ. Ухудшение состояния и самочувствия (по указанным выше критериям) отмечено у 16% пациентов этой группы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения миоглобинового теста больным артериальной гипертонией с умеренной и выраженной ГЛЖ, по данным УЗИ исследования, для выявления латентно протекающей коронарной недостаточности и оптимизации дальнейшей тактики лечения.

Выводы

1. Степень гипертрофии миокарда левого желудочка играет важную роль в возникновении эпизодов безболевой ишемии миокарда у больных гипертонической болезнью.
2. Клиническое течение и прогноз заболевания в значительной мере зависит от степени гипертрофии миокарда и проявлений латентной коронарной недостаточности (положительный Мг-тест).

6. Фофанова Т.В., Юренев А.П. "Немая" ишемия миокарда при артериальной гипертонии. // Кардиология. 1992; 9-10: 70-74.
7. Дубов П.Б., Фофанова Т.В., Остроумов Е.Н., Юренев А.П. Миокардиальный резерв перфузии и гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью и "немой" ишемией миокарда. // Кардиология. 1994; 6: 126-128.
8. Юренев А.П., De Quattro V., Дубов П.Б. соав. "Немая" ишемия у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. 1992; 2: 26-30.
9. Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертонии. / В: Чазов Е.И. (ред.) Руководство по кардиологии. М: Медицина; 1982. - т. 4. - 67-76.
10. Шхвацабая И.К., Юренев А.П., Чарыев Х.Э. Регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью в процессе длительного лечения β-адренергическими блокаторами. // Кардиология. 1986; 3: 28-33.

11. Диагностические и лечебные возможности чреспищеводной электрокардиостимуляции. Методические рекомендации. Аникин В.В., Чирейкин Л.В. (ред.). Ленинград; 1990, 31.
12. Бондарева З.Г., Бредихин А.В., Шабалин А.В. Определение концентрации миоглобина в крови в диагностике нестабильной (прогрессирующей) стенокардии. // Кардиология. 1993;1:25-28.
13. Бебешко С.Я., Подземельников Е.В., Темкин Б.М., Анисимова О.М. Применение теста с чреспищеводной стимуляцией предсердий у больных ИБС для разграничения ишемии и фокального некроза миокарда. // Вестник аритмологии. 1995; 4: 29.
14. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Мордовин В.Ф. с соавт. Изучение перфузии миокарда у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. 1992; 3: 40-42.
15. Бебешко С.Я., Рождественская Т.В. Способ диагностики латентной коронарной недостаточности у больных гипертонической болезнью. Патент РФ N2122343. Бюлл. Патенты РФ. 1998; 33.
16. Tomanek R., Chobanian A. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. // J.Amer.Coll.Cardiol. 1990; 15(3): 528-533.

Abstrat

The aim of this research was to study the clinical meaning of dynamic of blood serum mioglobine level in hypertensives with episodes of painless ischemia of hypertrophied miocardium 128 patients (23 women among them) with hypertension disease II stage (according to WHO classification, 1993) aged between 35 and 58 years (average age $25,3 \pm 1,2$ year) were treated by through-oesophagus stimulation of auricles, ECG daily monitoring was conducted, 24-hours profile of serum Mg was studied. Nature of structural and functional miocardium changes and their correlation with frequency of painless ischemia of miocardium was analized. Results: duration of painless depression of ST segment is proportionally and significantly correlated with MMLV ($r=0,88$ $p<0,01$). Group of GD II stage with high level serum Mg after TOSA-test significantly differed both in the quantity of episodes of painless depression of ST segment ($12,5 \pm 2,69$ against $5,66 \pm 0,86$, $p<0,002$) and for their duration ($4,1 \pm 1,02$ against $2,45 \pm 0,41$ min, correspondingly, $p<0,001$). Clinical moment of Mg level increase in GD II stage patients was defined.

Keywords: hypertension disease, hypertrophy of miocardium, painless ischemia, serum mioglobine

Поступила 03/01-2001

* * *

ДИАГНОСТИКА ХАРАКТЕРА ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ ПРИ ЕГО КОРОНАРНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Борисенко А.П., Савватеев К.Л., Протодяконова Н.В., Сычев В.К., Сошин Л.Д., Селиванова Г.Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии ФУВ, клиническая больница УД Президента РФ, Москва

Резюме

Для оценки диагностической значимости сцинтиграфии миокарда с новым отечественным радиофармпрепаратом – ^{99m}Tc -технетрилом при выявлении характера изменений миокарда в случае его коронарного повреждения у больных с неинформативной ВЭМ-пробой проведено исследование 98 больных (83 мужчины и 15 женщин в возрасте от 25 до 75 лет). Исследование также включало регистрацию ЭКГ в покое, ЭхоКГ и ВЭМ. Сцинтиграфия выполнена по протоколу: покой-нагрузка.

В результате исследования установлено, что нагрузочная СЦГМ с ^{99m}Tc -технетрилом обладает высокой диагностической возможностью различных форм ИБС у больных с неинформативной ВЭМ пробой. Ее чувствительность составляет 83%, а специфичность - 82%. Нагрузочная СЦГМ повышает возможности СЦГМ покоя. Последняя дает возможность выявить крупноочаговые и трансмуральные повреждения миокарда левого желудочка, но не дает возможности оценить ишемические изменения миокарда, в отличие от СЦГМ при нагрузке.

Ключевые слова: сцинтиграфия миокарда, ишемическая болезнь сердца, нагрузочные пробы, ^{99m}Tc -технетрил.

Исследование посвящено одной из актуальных проблем современной кардиологии – диагностике ишемической болезни сердца. Принципиально новый этап в выявлении этого заболевания начался с появлением методов радионуклидной индикации, в частности перфузионной сцинтиграфии миокарда с препаратами таллия, а затем и изотопами мечеными технецием.

Информативность сцинтиграфического исследования можно повысить при проведении СЦГМ с помощью физической нагрузки, что дает возможность выявления зон транзиторной ишемии миокарда. Однако результаты, получаемые с их помощью, очень разноречивы [1,2]. Безусловно, коронароангиография остается основным методом в установлении диагноза коронарного атеросклероза. Но ангиография не дает информации о сосудистых изменениях на уровне микроциркуляции, о локализации распространенности ишемического изменения миокарда, возникающем в условиях нагрузки.

Целью исследования была диагностика изменений миокарда при его коронарном повреждении с помощью перфузионной СЦГМ с ^{99m}Tc технетрилом в покое и при нагрузке при неинформативной ВЭМ и определение чувствительности и специфичности данного исследования.

Материал и методы

В обследование было включено 98 пациентов (средний возраст $55,0 \pm 5,0$ лет). По клиническим проявлениям и результатам ВЭМ пробы больные были разделены на 4 группы.

Первую группу (контрольную) составили здоровые люди и лица с умеренной артериальной гипертензией, у которых в процессе клинического обследования ИБС была исключена и нагрузочная проба на велоэргометре оказалась отрицательной.

Вторую группу составили 19 больных ИБС с клиникой стенокардии напряжения I-IV функционального класса и с положительными результатами ВЭМ пробы.

Третью группу составили 24 больных ИБС, перенес-

ших инфаркт миокарда. Из них крупноочаговый ИМ с наличием Q-зубца на ЭКГ перенесли 15 больных, без Q-зубца – 9. Клиника стенокардии напряжения отмечалась у 21 пациента.

Четвертую - диагностическую - группу составили 39 человек с болевым синдромом в грудной клетке и неинформативными результатами ВЭМ-пробы. Всем им ранее был выставлен диагноз ИБС на основании жалоб, но ни у одного пациента диагноз не был подтвержден результатами нагрузочной пробы.

Методы исследования включали: клинические показатели, инструментальные методы исследования – электро- и эхокардиографию, нагрузочную пробу на велоэргометре; СЦГМ дважды - в покое и повторно, в условиях нагрузки. Электрокардиография, эхокардиография и велоэргометрия проводились по стандартным методикам.

Сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом на двухдетекторной эмиссионно-томографической гамма-камере фирмы «Trionix» (США). СЦГМ проводилась через 1 час после внутривенного введения радиофармпрепарата в дозе 370 МБк. В условиях нагрузочного теста на ВЭМ РФП вводился на высоте пробы, после чего нагрузку продолжали еще 2-3 минуты. Интервал исследования покой-нагрузка составил 24 часа.

Интерпретация результатов СЦГМ осуществлялась с помощью полуколичественного и количественного анализа томографических срезов. В результате реконструкции и реориентации получали срезы по короткой оси, по вертикальной и по горизонтальной длинной оси. По конечным суммарным срезам производился полуколичественный (визуальный) анализ сцинтиграмм с применением цветовой 10-балльной шкалы. Распределение РФП в миокарде оценивалось по пяти стенкам ЛЖ: боковая, передняя, перегородка, нижняя и верхушка. Количественная оценка томограмм производилась по программе «Бычий глаз». Эта программа преобразует трехмерное изображение миокарда левого желудочка в двухмерное плоскостное, где цент-

ром круга является верхушка ЛЖ, левые сегменты – миокард перегородки, правые – боковая стенка, верхние сегменты – передняя стенка, нижние – нижняя стенка (всего 13 сегментов). При применении визуального анализа и «ВЕ» имелась возможность сравнить перфузию не только по отдельным сегментам миокарда, но и проводить сравнительную оценку перфузии миокарда в покое с перфузией миокарда в нагрузке в аналогичных сегментах у отдельного пациента. Также по результатам СЦГМ имелась возможность определения локализации стеноза коронарной артерии. Так, в большинстве случаев, область боковой стенки соответствует бассейну огибающей артерии, передняя стенка и перегородка – передней нисходящей артерии и нижняя – правой коронарной артерии.

Результаты и обсуждение

ВЭМ-проба в первой контрольной группе у всех 16 пациентов была отрицательной, всеми больными была достигнута субмаксимальная ЧСС, без клинических и ЭКГ изменений, что доказывало отсутствие у них заболевания ИБС.

Нагрузочная проба у всех больных второй группы с ИБС стенокардией напряжения была положительна. У 90% больных горизонтальная депрессия сегмента ST более 1 мм на ЭКГ сочеталась с приступом стенокардии напряжения; у остальных 10% больных на ЭКГ отмечалась горизонтальная депрессия более 2 мм. Максимальная мощность достигнутой нагрузки и значение двойного произведения были достоверно ниже, чем у всех остальных групп.

В третьей группе больных с постинфарктным кардиосклерозом результаты ВЭМ-пробы были положительными (депрессия сегмента ST сочеталась с приступом стенокардии). У остальных больных нагрузочная проба была неинформативна. Величина средней максимальной ЧСС и ДП были достоверно ниже, чем в контрольной группе.

В четвертой, диагностической, группе у всех больных нагрузочная проба была неинформативна: 1) ввиду наличия изменений на ЭКГ (гипертрофии, блокады, в том числе у 4-х человек – с полной блокадой левой ножки пучка Гиса); 2) из-за физической детренированности; 3) за счет неадекватного повышения АД. Таким образом, полноценное проведение нагрузочной пробы в 4-й группе больных не удалось. По результатам ВЭМ-теста в этой группе нельзя дать определенного заключения в отношении наличия или отсутствия ИБС.

По результатам СЦГМ покоя характер нормального распределения технетрила по различным стенкам и сегментам миокарда ЛЖ изучался в контрольной группе. При этом выявлена закономерная разница в накоплении препарата по различным стенкам ЛЖ: максимальное накопление технетрила в собственно миокарде ЛЖ наблюдалось в области передней и боковой стенок; минимальное – в области верхушки. Распределение технетрила в базальных отделах характеризовалось широким диапазоном индивидуальных значений: от 25% до 75% от максимального, что поставило под сомнение целесообразность оценки базальных сегментов для определения зон гипоперфузии миокарда.

Для оценки характера накопления технетрила сцинтиграмму покоя каждого обследуемого сравнивали с нор-

мальной базой данных, составленной по контрольной группе больных. Включение препарата в сегмент считалось сниженным, если значение накопления препарата в данном сегменте было ниже и не попадало в область гистограммы контроля.

Выявлено, что у больных ИБС с клиникой тяжелой стенокардии напряжения III-IV ФК и низким уровнем коронарного резерва определялись дефекты перфузии в покое в 78% случаев, а у больных 1-2 ФК и со средними и высокими значениями коронарного резерва – лишь в 30% случаев. Полученные результаты СЦГМ в покое позволяют предположить, что найденные стабильные дефекты перфузии у больных ИБС могут быть обусловлены: 1) формированием участков кардиосклероза у больных с тяжелой стенокардией напряжения; 2) перенесенным недиагностированным мелкоочаговым ИМ; 3) асимметрией распределения РФП в миокарде вследствие наличия начальной ГЛЖ; 4) стенозом коронарной артерии высокой градации – так называемый «гибернарованный миокард».

По результатам СЦГМ покоя у больных с Q инфарктом дефекты перфузии отмечались в 93% случаев, у больных с ИМ без Q зубца – в 33%. В нашем исследовании определена большая разница в чувствительности в зависимости от выраженности и размеров рубцовых изменений в миокарде.

При сопоставлении данных ЭКГ покоя (наличия зубца Q) и результатов СЦГМ покоя у больных с перенесенным ИМ во всех, кроме одного, случаях гипоперфузии, имело место совпадение локализации дефектов перфузии на сцинтиграммах с ЭКГ-локализацией крупноочаговых рубцовых изменений. Кроме того, у 4 пациентов с крупноочаговым ИМ в анамнезе, СЦГМ позволила выявить распространение дефектов перфузии на другие стенки миокарда ЛЖ.

При сравнении результатов ЭхоКГ с данными СЦГМ покоя у всех больных с наличием локального гипокинеза получено совпадение локализации гипокинеза с дефектом перфузии на сцинтиграммах покоя. Причем у 5 больных с гипокинезом миокарда при сцинтиграфии выявлено распространение дефекта перфузии на другие области миокарда. Таким образом, можно заключить, что СЦГМ покоя позволяет более точно определить локализацию и распространенность имеющихся рубцовых изменений миокарда. При обработке результатов СЦГМ имелась возможность оценить обширность поражения. Так, при перенесенных крупноочаговых инфарктах миокарда в 66% случаев отмечались дефекты перфузии площадью более 3-5 сегментов «бычьего глаза», при мелкоочаговых инфарктах отмечались только незначительные дефекты перфузии, занимающие 1-2 сегмента.

В 4-й – диагностической – группе однократная СЦГМ покоя оказалась неинформативной в диагностике ИБС. Следует отметить, что у всех 4 больных с наличием полной блокады ЛНПГ на ЭКГ при СЦГМ покоя были выявлены дефекты перфузии перегородочной и передней локализации, что, возможно, свидетельствует о наличии очаговых изменений в этих областях.

Всем больным, помимо СЦГМ покоя, проводилась СЦГМ в условиях нагрузки, что дало возможность оп-

ределить наличие зон транзиторной ишемии миокарда, вызываемых физической нагрузкой. Необходимо отметить, что применение СЦГМ позволяет выявить ишемические нарушения перфузии миокарда значительно раньше, чем появляются изменения сегмента ST-T на нагрузочной ЭКГ и приступ стенокардии. При этом изменения перфузии миокарда можно наблюдать при меньших значениях ЧСС и ДП.

При появлении на сцинтиграммах, зарегистрированных на фоне ВЭМ-пробы, новых дефектов перфузии или расширение имевшихся на сцинтиграммах в покое зон сниженного накопления РФП на один сегмент и более, расценивали как появление зон преходящей ишемии миокарда. В группе контроля у 2-х больных в условиях нагрузки определялись ложно-положительные результаты СЦГМ с локализацией дефекта перфузии в области нижней стенки.

При обработке нагрузочных сцинтиграмм в группе больных ИБС определено, что у больных со стенокардией напряжения I-II ФК в 90% случаев выявляются признаки транзиторной ишемии миокарда в нагрузке. А у тяжелых больных со стенокардией напряжения III-IV ФК с низкой толерантностью к физической нагрузке выявляется ишемическое снижение перфузии в нагрузке в 67% случаев, то есть у 33% больных нагрузочная СЦГМ не

позволила выявить ухудшение перфузии в нагрузке. Следует отметить, что у тех больных, у которых сцинтиграммы остались без изменения, у всех были дефекты перфузии в покое. Можно предположить, что сцинтиграфическая картина остается без изменений у наиболее тяжелого контингента больных ИБС с распространенным трехсосудистым коронарным атеросклерозом и малой толерантностью к физической нагрузке, и именно эта категория больных должна быть обследована с помощью коронароангиографии в первую очередь.

Таким образом, чувствительность нагрузочной СЦГМ в диагностике ИБС составила, по данным полуколичественного (визуального) анализа 74%, по результатам количественного анализа «Бычий глаз» - 79%. Специфичность 81% и 88%, соответственно.

Заключение

Нагрузочная СЦГМ с ^{99m}Tc -технетрилом является высокоинформативным методом в диагностике ИБС и значительно превышает чувствительность ВЭМ-пробы. Результаты нагрузочной СЦГМ дают возможность проводить дифференциальный диагноз между коронарогенным и некоронарогенным повреждением миокарда, что может быть использовано для определения тактики лечения.

Литература

1. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии. / Томск. -1997-. -с.275.
2. Ткачук Р.Н. Современные томографические методы исследования сердца в оценке перфузии миокарда. //Кардиология. 1994; 7: 69-73.

Abstract

In this scientific work we study of myocardial scintigraphy with the new russian radionuclide ^{99m}Tc -technetrit to diagnosis of ischemic heart disease. We observed 98 patients (83 male) aged 55 ± 5 years. Our data showed the correlation between exercise electrocardiography (bicycle exercise test) and disorders of myocardial perfusion (myocardial scintigraphy). It was demonstrated that exercise scintigraphy more informational in diagnostics lesion of ischemic heart disease in patients group with negative stress-test

Keywords: ischemic heart disease, exercise test myocardial, scintigraphy ^{99m}Tc -technetrit.

Поступила 10/06-2001

* * *

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА И РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X И СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Костин В.И., Мурашковский А.Л., Ефремов С.Д., Богданов О.Ю., Кротиков Ю.В., Клименкова А.В., Стихурова М.В., Шибанова И.А., Карпов Р.С.

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемеровский кардиологический центр, НИИ кардиологии ТНЦ РАМН, Томск

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального коронарного резерва и частоты возникновения инфаркта миокарда у больных с кардиологическим синдромом X (СХ) в сравнении с больными со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (АКА). Обследовано 54 больных с СХ и 83 больных с АКА. Проводились коронароангиография, велоэргометрия, эхокардиография, суточное ЭКГ мониторингирование. Показано, что функциональный коронарный резерв у больных СХ ниже, чем у больных с АКА. Однако риск развития инфаркта миокарда у больных с АКА выше. Как у больных с СХ, так и у больных с АКА, функциональный коронарный резерв в первую очередь зависит от состояния терминальных отделов коронарного артериального русла. В то же время, риск развития инфаркта миокарда, в первую очередь, обусловлен поражением субэпикардальных артерий, т.е. наличием в них атеросклеротических бляшек и относительно мало зависит от объема поражения коронарного русла.

Ключевые слова: кардиологический синдром X, функциональный коронарный резерв, риск развития инфаркта миокарда.

От 27 до 32% больных с классическими клинико-электрокардиографическими признаками ИБС имеют неизмененные при коронароангиографии коронарные артерии [4]. Это состояние обозначается как кардиологический синдром X (СХ).

Хотя прогноз при СХ, как правило, благоприятный, однако наличие стенокардии может значительно ухудшать самочувствие больного и приводить к длительной потере трудоспособности [7]. Тяжесть стенокардии является одним из важнейших факторов, определяющих возможность трудовой деятельности, ее объем, характер и продолжительность и, в свою очередь, зависит от величины коронарного резерва [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального коронарного резерва и частоты возникновения инфаркта миокарда у больных с СХ в сравнении с больными со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (АКА).

Материал и методы

Обследовано 54 больных (1-я группа) с СХ (35 мужчин и 19 женщин; средний возраст - $48,2 \pm 1,1$ года) и 83 больных (2-я группа) с АКА (63 мужчины и 20 женщин; средний возраст - $50,3 \pm 0,9$ года). Больные 2-й группы были разделены на две подгруппы. В подгруппу 2а вошли больные со стенозами коронарных артерий менее 50%. В подгруппу 2б вошли больные со стенозами коронарных артерий более 50%. Всем больным проводились коронароангиография (Angioscop D-33, Digitron 3 VACI «Siemens»), велоэргометрия (SICARD 440S «Siemens») и эхокардиография (Sonos-2500 «Hewlett Packard») по стандартным протоколам. Диагноз СХ выставлялся на основании общепризнанных критериев: 1) приступы стенокардии напряжения (возможно, в сочетании с приступами в по-

кое); 2) типичные ишемические изменения на ЭКГ при проведении велоэргометрии; 3) интактные субэпикардальные коронарные артерии; 4) отсутствие грубых нарушений сократительной функции левого желудочка в состоянии покоя; 5) отсутствие признаков вазоспазма (отрицательный тест с гипервентиляцией и холоддовая проба).

Из исследования были исключены больные не давшие информированного согласия, больные с сахарным диабетом, тяжелой артериальной гипертензией, пороками сердца и другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями. 50 больным 1-й группы и 75 больным 2-й группы проводилось суточное ЭКГ мониторингирование («Oxford»). Для больных 2-й группы рассчитывали процент суммарного поражения коронарных артерий [6]. За 4 суток до исследования больным отменяли антиангинальные препараты. Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета Statistica 4.3 с использованием дисперсионного анализа, метода множественных сравнений (критерий Даннета), анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2) и корреляционного анализа. Во всех случаях уровень значимости p принимали $< 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении суточного ЭКГ мониторингирования ишемические изменения были зарегистрированы у 52% больных с СХ и у 43% больных с АКА (табл. 1). Максимальная депрессия ST, суммарное время ишемии и количество эпизодов депрессии ST в группе больных с СХ были такие же, как в группе 2б, т.е. в группе больных с выраженными, гемодинамически значимыми стенозами. Среднесуточная ЧСС, максимальная ЧСС и ЧСС, при которой возникала ишемия миокарда, были достоверно выше в группе больных СХ (см. табл. 1).

Таблица 1

Показатели суточного ЭКГ мониторингирования

Показатель	1-я группа n=50	2-я группа n=75	Подгруппа 2а n=20	Подгруппа 2б n=55
Количество больных, у которых были зарегистрированы ишемические изменения	26 (52%)	32 (43%)	6 (32%)	25 (46%)
Максимальная депрессия ST (мм)	1,52±0,13	1,48±0,09	1,37±0,16	1,48±0,12
Суммарное время ишемии (минуты)	68,7±24,6	69,5±18,4	56,3±31,7	72,9±21,9
ЧСС, при которой возникала ишемия	111,8±4,2	91,9±3,5*	95,3±14,0	90,9±2,6*
Количество эпизодов депрессии ST в течение суток	13,5±4,8	13,2±2,9	12,4±5,6	13,1±3,6
Максимальная ЧСС	136,2±5,3	115,2±1,9*	113,2±9,4*	114,8±3,1*
Минимальная ЧСС	46,8±1,5	48,1±0,8	47,0±0,93	47,6±1,14
Средняя ЧСС в течение суток	78,5±1,4	67,5±1,0*	67,2±4,5*	66,8±1,4*

Примечание: отмечены статистически достоверные различия ($p<0,05$) с показателями 1-й группы (критерий Даннета).

По данным велоэргометрии (ВЭМ) толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), сдвиги ЧСС и двойного произведения (ДП) в процентах от исходного уровня достоверно не различались в исследуемых группах. Однако максимальная и суммарная депрессия сегмента ST в группе больных с СХ (1-я группа) были значительно большими (на 49,4% и 61,4%, соответственно), по сравнению с аналогичными показателями больных 2-й группы (табл. 2).

Таким образом, при прочих равных условиях, у больных с СХ, несмотря на отсутствие стенозов коронарных артерий, физическая нагрузка сопровождается значительно более выраженной ишемией миокарда, чем у больных с АКА.

Вазодилатационный коронарный резерв в основном зависит от резистивных интрамуральных артерий и артериол [3, 9], поражение которых играет ключевую роль в патогенезе СХ [2, 11, 12, 14]. В то же время, у больных с АКА в первую очередь поражаются субэпикардальные артерии. Это принципиальное различие в патогенезе СХ и ИБС со стенозирующим коронарным атеросклерозом объясняет полученные результаты. Худшие показатели ВЭМ у больных СХ обусловлены тем, что у них в первую очередь поражаются те отделы коронарного русла, которые в наибольшей степени отвечают за состояние вазодилататорного коронарного резерва. Это также подтверждается данными корреляционного анализа зависимости между величиной депрессии сегмента ST при ВЭМ и достигнутой ЧСС. У больных с СХ между этими показателями имеется прямая корреляционная зависимость ($r = +0,411$; $p<0,01$), т.е. в условиях изначально ограниченного коронарного резерва повышение потребности миокарда в кислороде на фоне возрастания ЧСС сопровождается пропорциональным нарастанием ишемии миокарда. У больных с АКА эта зависимость носит обратный характер ($r = -0,473$; $p<0,001$), т.е. относительно сохраненный коронарный резерв позволяет лучше компенсировать возрастающую потребность миокарда в кислороде и, соответственно, достигнуть больших значений ЧСС. Дополнительным фактором, ограничивающим функциональный коронарный резерв у больных с СХ, является более высокий уровень

Таблица 2

Показатели ВЭМ

Показатель	1-я группа n=54	2-я группа n=83	Подгруппа 2а n=22	Подгруппа 2б n=61
Исходная ЧСС	81,6±2,0	74,2±1,6"	74,9±2,8*	73,9±1,9*
Прирост ЧСС в % от исходной	+ 70,6±4,8	+ 67,2±3,1	+ 74,3±6,2	+ 64,3±3,5
ТФН (Вт)	89,6±6,1	96,3±3,9	108,8±8,9	91,0±4,1
Максимальная депрессия ST (мм)	1,27±0,06	0,85±0,08*	0,69±0,16*	0,92±0,09*
Суммарная депрессия ST (мм)	3,18±0,24	1,97±0,23*	1,51±0,35*	2,17±0,29*

Примечание: отмечены статистически достоверные различия ($p<0,05$) с показателями 1-й группы (критерий Даннета).

потребления кислорода в покое, на что указывают достоверно большие исходные значения ЧСС (табл. 2) и средней ЧСС в течение суток (табл. 1). Аналогичные результаты получены также другими авторами [13] и трактуется как проявление более высокого тонуса симпатической нервной системы у данного контингента больных. Имеются данные, что уровень ЧСС, по-видимому, прямо определяет продолжительность жизни, и тахикардия связана с плохим долгосрочным прогнозом [15].

Было бы неправильно считать, что у больных с АКА поражение ограничивается только субэпикардальными артериями. Данные биопсии показывают, что у больных с АКА изменяются также морфо-функциональные характеристики терминальных артерий миокарда, обусловленные перестройкой всех слоев и структур сосудистой стенки [10].

Для оценки удельного значения этих изменений в формировании функционального коронарного резерва у больных со стенозами субэпикардальных артерий мы проанализировали изменения показателей ВЭМ в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий. В качестве контрольной группы были выбраны 9 человек, у которых величина стенозов коронарных артерий, по данным коронароангиографии, не превышала 10%, т.е. эти стенозы не могли оказывать какого-либо заметного влияния на коронарную гемодинамику и, соответственно, изменения функциональных показателей при нагрузочных пробах у этих больных практически целиком должны были зависеть от состояния терминальных артерий миокарда и микроциркуляторного русла. Остальные больные (74 человека) были разделены на квартили в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий, рассчитанного по методике Петросяна Ю.С. и Иоселиани Д.Г. [6]. Результаты представлены в таблице 3. Несмотря на то, что процент суммарного поражения коронарного русла с первого по четвертый квартиль возрастал в 11 раз, показатели ВЭМ достоверно не отличались от показателей контрольной группы (табл. 3).

Таким образом, выраженность ишемии миокарда при физической нагрузке у большинства обследованных больных не зависела от степени суммарного поражения субэпикардальных артерий и, следовательно, была обуслов-

Таблица 3

Изменения показателей ВЭМ в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий

Показатель	Контроль (n=9)	1-й квартиль (n=17)	2-й квартиль (n=21)	3-й квартиль (n=17)	4-й квартиль (n=19)
Процент суммарного поражения коронарных артерий	--	4,16±0,5	12,6±0,82	25,8±1,0	46,2±3,2
ТФН (Вт)	91,7±12,5	114,1±8,8	106,5±7,3	90,6±5,8	75,0±6,6
Прирост ЧСС в процентах от исходной	+82,0±10,0	+73,2±7,1	+72,2±6,6	+61,7±5,8	+56,3±4,1
Максимальная депрессия ST (мм)	0,99±0,18	0,66±0,13	0,87±0,16	0,79±0,16	1,43±0,15
Суммарная депрессия ST (мм)	1,61±0,57	1,61±0,36	1,93±0,43	1,98±0,63	3,41±0,39
Длительность заболевания (месяцы)	40,7±10,8	44,5±12,0	42,1±5,76	37,2±10,8	69,6±19,2
Возраст (годы)	53,8±2,4	46,6±2,0	49,7±1,8	51,6±1,9	51,3±1,6

Примечание: достоверность различий с контрольной группой определяли методом множественных сравнений (критерий Данкента).

лена изменениями периферических отделов коронарного артериального русла.

Хотя, по данным суточного ЭКГ мониторингирования, частота и выраженность эпизодов ишемии миокарда у больных с СХ были такими же, как и в группе больных с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, а величина депрессии сегмента ST при ВЭМ была значительно большей, инфаркты миокарда в этой группе больных встречались намного реже. При одинаковой средней длительности заболевания (38,8±5,8 мес. - больные с СХ и 41,6±6,1 мес. - больные с АКА) в группе с СХ только 17% больных имели в анамнезе указания на перенесенный инфаркт миокарда, в то время как в группе больных с АКА данный показатель равнялся 52% ($\chi^2=15,695$; $p<0,001$). Это можно объяснить наличием атеросклеротических бляшек у больных с коронарным атеросклерозом, нестабильность которых рассматривается в настоящее время как один из важнейших факторов риска развития острой коронарной окклюзии [1]. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с АКА с первого по третий квартили не наблюдается достоверных различий в частоте инфарктов миокарда по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4,983$; $p=0,23$), несмотря на значительный прирост величины суммарного поражения коронарных артерий (табл. 4). В четвёртом квартиле частота инфарктов миокарда была достоверно выше по сравнению с контролем и 1-3 квартилями, однако и средняя длительность заболевания в этом квартиле была примерно в 1,5 раза большей, что могло обусловить увеличение количества инфарктов миокарда в этой группе. Похожие результаты были

получены при изучении зависимости частоты инсультов от степени стеноза внутренней сонной артерии [8]. Авторами было показано, что частота развития инсульта зависит от морфологии атеросклеротических бляшек, но не от степени стенозирования артерии.

Таким образом, складывается впечатление, что риск развития инфаркта миокарда зависит не столько от объёма поражения коронарного русла, сколько от наличия или отсутствия атеросклеротической бляшки как таковой. Это согласуется с данными о том, что нестабильность атеросклеротической бляшки, в первую очередь, зависит не от её величины, а от морфологии. Наиболее подвержены разрывам небольшие по величине, но непрочные «молодые» бляшки-атеромы, которые, как правило, формируют гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий [1].

Как показывают наши исследования, функциональный коронарный резерв у больных СХ ниже, чем у больных с АКА. Однако риск развития инфаркта миокарда у больных с АКА выше. Как у больных с СХ, так и у больных с АКА, функциональный коронарный резерв, в первую очередь, зависит от состояния терминальных отделов коронарного артериального русла. В то же время, риск развития инфаркта миокарда, в первую очередь, обусловлен поражением субэпикардиальных артерий, т.е. наличием в них атеросклеротических бляшек и относительно мало зависит от объёма поражения коронарного русла.

Таким образом, можно полагать, что у больных, как с АКА, так и с СХ, степень поражения терминальных отделов коронарных артерий, определяющая величину коронарного резерва, а, следовательно, и переносимость физи-

Таблица 4

Частота инфаркта миокарда в зависимости от величины процента суммарного поражения коронарных артерий

Показатель	Контроль (n=9)	1-й квартиль (n=17)	2-й квартиль (n=21)	3-й квартиль (n=17)	4-й квартиль (n=19)	χ^2	p
Процент суммарного поражения коронарных артерий	--	4,16±0,5	12,6±0,82	25,8±1,0	46,2±3,2	22,354	0,0001
Количество больных, перенесших инфаркт миокарда	1(11%)	7 (41%)	8 (38%)	9 (53%)	18 (95%)		

ческих нагрузок, в значительной мере будет влиять и на качество жизни пациентов. Однако прогноз жизни этих больных, во многом определяемый риском развития инфаркта миокарда, будет в большей степени обусловлен характером поражения субэпикардиальных артерий.

Выводы

1. У больных с СХ, несмотря на отсутствие стенозов коронарных артерий, физическая нагрузка сопровождается значительно более выраженной ишемией миокарда, чем у больных с АКА.

Литература

1. Грацианский НА. Стабилизация и регрессия атеросклероза в ангиографических исследованиях у человека - «косметический» эффект или реальное вмешательство в течение коронарной болезни сердца? // Кардиология. 1995; 6: 4-19.
2. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Мордовин В.Ф. Синдром Х. / В кн.: Актуальные вопросы кардиологии. Томск. 1994; 8: 53-66.
3. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск, 1998.
4. Майчук Е.Ю., Мартынов А.И., Виноградова Н.Н., Макарова И.А. Синдром Х. // Клиническая медицина. 1997; 3: 4-7.
5. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М., 1986, 272.
6. Петросян Ю.С., Иоселиани Д.Г. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. 1976; 11: 41-46.
7. Полтавская М.Г., Аллилуев И.Г. Синдром Х - особая форма ишемической болезни сердца? // Клиническая медицина. 1993; 3: 57-58.
8. Смирнова И.М., Криковцов А.С., Абалмасов В.Г., Иванов С.В. Клинико-ультразвуковые сопоставления у больных с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии. / В кн.: Тезисы Международного симпозиума «Ишемия мозга». Санкт-Петербург. 1997, 92-93.

2. Выраженность ишемии миокарда при физической нагрузке у большинства обследованных больных с АКА не зависела от степени суммарного поражения субэпикардиальных артерий.
3. Несмотря на то, что функциональный коронарный резерв у больных с СХ был существенно меньше, чем у больных с АКА, риск развития инфаркта миокарда у больных с АКА был значительно выше.
4. Частота развития инфаркта миокарда в группе больных с АКА мало зависела от величины суммарного поражения коронарных артерий.

9. Трубецкой А.В. Физиология и патофизиология коронарного кровообращения. // Бюллетень ВКНЦ АМН СССР. 1981; 1: 95-102.
10. Фуркало Н.К., Гавриш А.С. Ультраструктура терминальных артерий миокарда при хронической ишемической болезни сердца. // Кардиология. 1984; 4: 91-95.
11. Cannon R.O., Epstein S.E. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. // Am. J. Cardiol. 1988; 61: 1338-1343.
12. Epstein S.E., Cannon R.O. Site of increased coronary resistance to flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. // J. Am. Coll. Cardiol., 1986; 8: 459-461.
13. Galassi A.R., Kaski J.C., Crea F., Pupita G., Gavrielides S., Tousoulis D. Heart rate response during exercise testing and ambulatory ECG monitoring in patients with syndrome X. // Am. Heart J. 1991; 122: 458-463.
14. Opher D., Zebe H., Weihe E., Mall G., Durr C., Gravert B., Mehmel H.C., Schwarz F., Kubler W. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. // Circulation. 1981; 63: 817-825.
15. Palatini P.J.S. Heart rate and the cardiovascular risk. // J. Hypertens. 1997; 15: 3-17.

Abstract

The aim of this research was to study the functional coronary reserve and frequency of myocardium infarction in patients with cardiologic syndrome X (CX) in comparison with patients with stenosing atherosclerosis of coronary artery (ACA). 54 patients with CX and 83 patients with ACA were examined. Coronaroveniculography, veloergometry, echo, daily ECG monitoring were conducted. It was proved that functional coronary reserve in CX patients is lower than in ACA patients. However risk of myocardial infarction development is higher in ACA patients. In the first place, functional coronary reserve depends on state of terminal sectors of coronary arterial channel both in CX and ACA patients. At the same time risk of myocardial infarction development is above all conditioned by damage of subepicardial arteries, i.e. presence of atheromas in them and relatively little depends on volume of coronary channel's damage.

Keywords: cardiologic syndrome X, functional coronary reserve, risk of myocardial infarction development.

Поступила 07/12-1999

* * *

КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Палеев Н.Р., Джасания П.Х., Шуганов Е.Г., Распоница Н.А.

Кафедра пульмонологии ФПО ММА им. И.М.Сеченова, кафедра терапии ФУВ РГУ им. Н.И.Пирогова

Резюме

Обследовано 48 больных (все мужчины), находившихся в стационаре по поводу ХНК II Б стадии по Стражеско-Василенко. Исследован клинический эффект триметазида в дозе 60 мг в сутки. Показано, что включение препарата в комплексную терапию сердечной недостаточности способствует улучшению инотропной функции миокарда. Подобные позитивные изменения связаны с положительным влиянием триметазида на перекисное окисление липидов и реологию крови у обследованных больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, комплексная терапия, триметазидин

Хроническая недостаточность кровообращения (ХНК), несмотря на достижения медикаментозной терапии и кардиохирургии последних лет, по-прежнему существенно снижает качество жизни больных и остается одной из ведущих причин сердечной смерти [11]. В последнее десятилетие произошло внедрение в практику лечения ХНК новых классов лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы и т.д.). Между тем, выживаемость больных ИБС с ХНК практически не изменилась (возросла всего на 4%) [1]. Это может быть обусловлено тем, что без улучшения коронарного кровотока эффективная терапия ХНК при ИБС невозможна. В этом плане следует согласиться с мнением Дж. Кона, что «наличие коронарной патологии может служить независимым предиктором неблагоприятного прогноза больных с сердечной недостаточностью ...». На наш взгляд, также не учитывается патогенетическая значимость гипоксических изменений в органах и тканях в формировании клинической картины ХНК. Очевидно, необходима медикаментозная коррекция гипоксии без повреждающей стимуляции миокарда, имеющего ограниченные инотропные резервы при ХНК. Одним из антиангинальных препаратов, не обладающих прямым инотропным действием, и которому присущи свойства антиоксиданта, является триметазидин. В 1998 году, в экспериментальном исследовании на ишемизированном сердце крысы, применение триметазида приводило к достоверному повышению фракции выброса по сравнению с группой контроля [10]. Объяснение механизма положительного действия триметазида на сократительную функцию миокарда в литературе нами не обнаружено.

Цель настоящего исследования - сопоставление эффективности традиционной терапии и лечения больных с ХНК с добавлением триметазида, а также объяснение механизма позитивного действия данного препарата на сократительную функцию миокарда.

Материал и методы

Обследовано 48 больных (все мужчины), находившихся в стационаре по поводу ХНК II Б стадии по Стражеско-Василенко. Средний возраст - $57,5 \pm 2,1$ г. У всех больных развитие ХНК было обусловлено атеросклеротическим и по-

стинфарктным кардиосклерозом. В дополнение к стандартной терапии 24 больным давали триметазидин в дозе 60 мг/сутки в течение 20 дней. Контрольная группа состояла из 24 больных, получавших только стандартную терапию, представленную диуретиками (фуросемид, верошпирон), нитроглицеролом, дигоксидом (в средней дозе 0,005 мг/кг).

Диагноз заболевания устанавливали на основании физикальных и инструментальных данных (ЭКГ, ФКГ, ЭхоКГ). Параметры систолической функции левого желудочка изучали методом эхокардиографии на аппарате «Kontron» (Франция). Потребление кислорода определяли на газоанализаторе фирмы «Jaeger» (Германия) с последующим расчетом показателей кислородного обеспечения организма: индекса транспорта кислорода (ИТК) и индекса потребления кислорода (ИПК) по методике Н.Б.Перепеч и др. [5]. Реологические свойства крови (предел текучести, кажущаяся вязкость) определяли на ротационном вискозиметре системы И.В.Захарченко. Методика исследования и расчет реологических показателей описаны в предыдущей работе [4]. Выраженность гипоксических изменений в тканях оценивали на основании анализа параметров ПОЛ (перекисного окисления липидов): гидроперекиси липидов (ГИЛ) методом В.Б.Гаврилова и М.И.Мишкорудной [2], малонового диальдегида (МДА) [6], активности СОД (супероксиддисмутазы) [9].

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что проводимая терапия в обеих группах больных вызывает сходные изменения, но более значимые - во 2-й группе, где применяли триметазидин (табл. 1,2). В результате проведенного лечения мы отметили уменьшение выраженности циркуляторной гипоксии в обеих группах больных. Так, ИТК вырос в I группе с 528 ± 11 до 574 ± 10 мл/мин/м², а во II - с 553 ± 10 до 594 ± 12 , что было статистически достоверно. Но показатель ИПК, характеризующий выраженность тканевой гипоксии, достоверно улучшался только в группе больных, получавших триметазидин (табл. 1). Во 2-й группе мы отметили более выраженное улучшение показателей ПОЛ. На 20 день лечения показатели МДА, ГПЛ и СОД статистически не отличались от нормы. В I группе нормализации выше перечисленных показателей

Таблица 1

Динамика показателей сократительной способности левого желудочка, ПОЛ и кислородного обеспечения у больных ХНК ПБ стадии до и после лечения

Показатель	1-я группа (стандартная терапия)		2-я группа (триметазидин)	
	до лечения	20-й день лечения	до лечения	20-й день лечения
Ударный индекс $50,8 \pm 1,8$ мл/м ²	$42,8 \pm 1,3$	$44,6 \pm 1,2$	$43,2 \pm 1,3$	$48,7 \pm 2,0^*$
Сердечный индекс $3,3 \pm 0,1$ л/мин/м ²	$3,1 \pm 0,1$	$3,28 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$	$34 \pm 0,2^*$
Конечно-систолический объем левого желудочка $45 \pm 5,2$ мл	$97,0 \pm 10$	$92,9 \pm 8,4$	$96,1 \pm 4,5$	$83,7 \pm 9,1$
НТК 640 ± 15 мл/мин/м ²	528 ± 11	$574 \pm 10^*$	553 ± 10	$594 \pm 12^*$
ИПК 155 ± 4 мл/мин/м ²	134 ± 4	132 ± 4	135 ± 2	$144 \pm 2^*$
МДА $113 \pm 0,14$ нм 10^{-6} эр	$1,36 \pm 0,11$	$1,22 \pm 0,16^*$	$1,38 \pm 0,115$	$1,14 \pm 0,13^*$
ГПЛ $0,54 \pm 0,06$ отн.ед/мл.эр.	$1,19 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,07^*$	$1,08 \pm 0,09$	$0,6 \pm 0,06^*$
СОД 16054 ± 155 ед/гр.Нв	1000 ± 112	$1500 \pm 108^*$	1012 ± 101	$1610 \pm 135^*$

Примечание: * - различия между уровнем показателя до и на 20-й день лечения, $p < 0,05$

ПОЛ отмечено не было. Подобные позитивные изменения ПОЛ мы связываем с антиоксидантными свойствами триметазида, на которые указывают многие авторы [7,12].

Из литературы известно о прямой корреляционной связи между показателями реологии крови и интенсивностью ПОЛ [3]. При исследовании динамики показателей реологии крови у больных, получавших дополнительно триметазидин, мы получили достоверное снижение кажущейся вязкости крови с $28 \pm 0,65$ до $21 \pm 0,61$ сантипуаз, предела текучести с $0,073 \pm 0,0028$ до $0,059 \pm 0,007$ дин/см и коэффициента агрегации эритроцитов с $1,2 \pm 0,03$ до $0,9 \pm 0,05$ дин/см² 10^6 (табл.2). В 1-й группе больных значимых изменений по вышеперечисленным показателям отмечено не было, хотя есть тенденция к их снижению. Из литературы известно об обратной корреляционной зависимости между показателями центральной гемодинамики и реологией крови [12]. Например, увеличение вязкости крови на 1 сантипуаз может привести к повышению периферического сопротивления в

10 раз [12]. Возможно, с этих позиций можно объяснить увеличение показателей СИ, УИ в группе больных с ХНК ПБ ст., получавших дополнительно к проводимой терапии триметазидин. Так, если до лечения показатели УИ и СИ составили во 2-й группе $43,2 \pm 1,3$ мл/м и $3,1 \pm 0,1$ л/мин/м, то после - $48,7 \pm 2$ мл/м и $34 \pm 0,2$ л/мин/м, соответственно. В 1-й группе больных хотя и отмечена тенденция к увеличению инотропной функции миокарда, но эти изменения были статистически недостоверны. Триметазидин, не обладая прямым инотропным действием, улучшает реологию крови, что приводит к достоверному повышению показателей насосной функции сердца - СИ, УИ. В имеющейся литературе нами не найдено работ о позитивном влиянии триметазида на показатели реологии крови.

Таким образом, включение триметазида в комплексную терапию ХНК способствует не только улучшению микроциркуляции, но и улучшению насосной функции сердца по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

Динамика показателей реологии крови у больных ХНК Пб стадии до и после лечения

Показатели	1-я группа (стандартная терапия)		2-я группа (триметазидин)	
	до лечения	20 день лечения	до лечения	20 день лечения
Кажущаяся вязкость $20,8 \pm 0,02$ (сантипуаз)	$27 \pm 0,7$	$24,8 \pm 0,91$	$28 \pm 0,65$	$21 \pm 0,61^*$
Предел текучести $0,058 \pm 0,002$ дин/см ²	$0,07 \pm 0,003$	$0,065 \pm 0,004$	$0,073 \pm 0,0028$	$0,059 \pm 0,007^*$
Коэффициент агрегации эритроцитов $0,9 \pm 0,06$ дин/см ² 10^{-6}	$1,14 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,07$	$1,2 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,05^*$

Примечание: * - различия между уровнем показателя до и на 20-й день лечения, $p < 0,05$

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. // Русский мед. журнал. 1999; 2: 51-55.
2. Гаврилова В.Б., Мишкорудная М.И. // Лабораторное дело. 1983; 3: 33-36.
3. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС. // Тер. архив. 1996; 68(9): 37-40.
4. Мурашко В.В., Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. // Кровообращение. 1979; 5: 22-25.
5. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Недошивин А.О. и др. // Междуна. мед. обзоры. 1993; 1(4): 328-333.
6. Юрков Ю.А., Банкова В.В., Хамидова М.М. и др. // Вопросы медицинской химии. 1984; 4: 101-106.
7. Charlon V., Rochette J., Tabard A. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. 1990; 264: 373-376.
8. Ernst F.D. Die Bedeutung der Hamodynamik und Hamorheologie in der gestorten Mikrozirkulation. // Z. gesammte inn. Med. 1986; 41: 63-68.
9. Fridovich J. // Ace. Chem. Bes. 1972; 5(10): 321-326.
10. Lopaschuk G.D., Kozak D. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. // J. Mol. Cell. Cardiol. 1998; 30: Abstract A. 124.
11. The epidemiology of heart failure: Framingham. Study. Ho KK, Pinsky J.L., Kannel W. B. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 22 (suppl): 6A-13A
12. Williams F. M., Tanda K., Kus M. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. 1992; 24(Suppl. 1): 590

Abstract

48 patients (all men) hospitalized on account of CCI stages II B stage by Strazhesko-Vasilenko were examined. Clinical effect of trimetazidine in dosage of 60 mg daily was investigated. It was proved that inclusion of the medicine in complex therapy of coronary deficiency contributes to improvement of miocardium inothrope function. These positive changes have to do with trimetazidine's positive influence on lipid peroxidation and blood reology in examined patients.

Keywords: chronical heart failure, complex therapy, trimetazidine

Поступила 15/11-2000

* * *

ЗНАЧЕНИЕ ИСХОДНОГО УРОВНЯ АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНГИБИТОРОВ АПФ И АГОНИСТОВ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А., Метельская В.А., Гомазков О.А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, НИИ биомедицинской химии РАМН, Москва

Артериальная гипертония (АГ) в сочетании с метаболическими нарушениями ускоряет развитие атеросклероза мозговых сосудов и коронарных артерий, нефро-, ретинопатии и распространенной микроангиопатии, создавая, тем самым, у больных повышенный риск развития осложнений, инвалидности и преждевременной смертности [1-3]. По определению G. Reaven, одновременное сочетание АГ, ожирения по абдоминальному типу, дислипидемии, нарушения толерантности к углеводам и инсулинорезистентности (или гиперинсулинемии) получило название «синдром Х» или «метаболический синдром» [4]. Существует гипотеза, согласно которой инсулинорезистентность (ИР) и/или гиперинсулинемия представляют собой общий патогенетический механизм, метаболически связывающий АГ, нарушение обмена углеводов, дислипидемию и ожирение [5].

Основными патогенетическими механизмами формирования АГ, по-видимому, являются нарушения симпатической иннервации и изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако, результаты ряда исследований свидетельствуют о сопряжении изменений артериального давления (АД) и уровня инсулина плазмы (исходного или после нагрузки глюкозой) [6, 10]. Природа этиологической роли инсулина при развитии АГ связывается с инсулин-индуцированными нарушениями в нервной и ренальной системах. Повышая почечную реабсорбцию натрия (Na^+) и стимулируя симпатическую нервную систему, ИР и/или гиперинсулинемия содействуют развитию или поддержанию АГ [7-9]. Введение больших доз инсулина в эксперименте приводило к инверсии сосудистых реакций [10].

Исследования последних лет были направлены на изучение возможностей лечения особой категории больных с диагностированным метаболическим синдромом [11]. После неудачного опыта применения бета-блокаторов и тиазидовых диуретиков [12-15] особого интереса заслуживают агонисты имидазолиновых рецепторов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Наряду со способностью снижать уровень АД, улучшать функциональное состояние эндотелия и замедлять процессы ремоделирования сердца, ингибиторы АПФ увеличивают чувствительность тканей к инсулину [16, 17] и влияют на брадикинин-индуцированную дилатацию сосудов, не меняя или даже улучшая толерантность тканей к глюкозе [18, 19]. Агонисты имидазолиновых рецепторов, стимулируя имидазолиновые рецепторы мозга, почек, поджелудочной железы, снижают активность симпатической не-

рвной системы (за счет торможения синтеза норадреналина) и проявляют отчетливый гипотензивный и метаболический эффекты [20-22]. К примеру, известно, что моксонидин улучшает толерантность тканей к глюкозе и чувствительность тканей к инсулину [23-28].

Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить гипотензивный и метаболический эффекты моксонидина и эналаприла в зависимости от исходной активности АПФ у больных с АГ, в сочетании с метаболическими нарушениями.

Материал и методы

В исследование включено 20 пациентов (мужчин, в возрасте 35-65 лет), страдающих гипертонической болезнью I-II стадии (по классификации МОГ/ВОЗ) и имеющих коэффициент ИР (глюкоза, мг/дл / инсулин, мкЕд/мл) < 6 , при условии отсутствия у них симптоматической или злокачественной АГ, ишемической болезни сердца или выраженных органических поражений, требующих медикаментозной коррекции. Исходно и через 24 недели терапии моксонидином (препарат Цинт, фирмы «Eli Lilly», США) или эналаприлом (препарат Эднит фирмы «Gedeon-Richter», Венгрия) у всех пациентов проводились следующие исследования:

- ✓ стандартный русифицированный опросник ARIC (семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, диетологический опросник, опросник Роуза, опрос о течении АГ и о сопутствующих заболеваниях);
- ✓ одномоментное, трехкратное измерение АД ртутным манометром с точностью до 2 мм рт.ст.;
- ✓ регистрация ЭКГ в покое, эхокардиография; среднесуточное мониторирование артериального давления (СМАД);
- ✓ определение в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак после 12-часового голодания: содержание общего холестерина и триглицеридов энзиматическими методами на автоанализаторе «Airone 200» с использованием наборов фирмы Human (Германия) [29, 30], а также содержание холестерина липопротеидов высокой плотности энзиматическим методом в супернатанте, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности [31].
- ✓ измерение активности АПФ в сыворотке крови по модифицированному методу Silverstein (Siems, Neder, Komissarova, 1985) [32];
- ✓ определение глюкозы в капиллярной крови (натощак, через 60 и 120 минут после пероральной нагрузки глю-

козой) глюкозооксидационным экспресс - анализом на глюкометре «Эксан-Г»;

- ✓ определение содержания иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак, а также спустя 60 и 120 минут после пероральной нагрузки глюкозой с помощью стандартных радиоиммунологических наборов «иа-ИНС-ПГ-125 I»

Инсулинрезистентными считались пациенты, имеющие соотношение глюкоза/инсулин < 6 через 120 минут после нагрузки 75 г глюкозы (на основании расчета захвата клетками глюкозы на единицу инсулина в единицу времени после введения глюкозы *per os*) [33]. Наличие абдоминального ожирения определялось по отношению объема талии к объему бедер (см) $> 0,9$ и по значению индекса Кетле (масса тела в кг/квадрат роста в m^2) > 26 .

В контрольной группе из 10 человек, имеющих нормальные цифры АД и без ИР, определяли активность АПФ в сыворотке крови. Средняя величина (26,042 нмоль-гис-лей/мин/мл) принималась в качестве точки отсчета для дальнейшего распределения 20, включенных в исследование пациентов, в две группы: с исходно высокими (I группа - 15 пациентов) и исходно низкими (II группа - 5 пациентов) показателями активности АПФ.

На 1-м этапе исследования все 20 пациентов получали моксонидин *per os*, начиная с дозы 0,2 мг/сутки. При недостаточном снижении АД (систолическое АД выше 140 мм рт. ст. и/или снижение диастолического АД менее, чем на 10 мм рт. ст. от исходной величины) через 2 недели суточную дозу моксонидина увеличивали до 0,4-0,6 мг. Окончательная оценка гипотензивного эффекта, активности АПФ и ИР проводилась на 24-й неделе исследования.

На 2-м этапе исследования, после 10-дневного «отмывочного» периода, у тех же больных проводилось контрольное исследование СМАД, активности АПФ и ИР с последующим приемом эналаприла в дозе 5 мг/сутки и коррекцией суточной дозы препарата через 2 недели до 10-20 мг. Через 24 недели приема эналаприла также оценивалась степень снижения АД, активность АПФ и показатели ИР.

В амбулаторных условиях пациенты находились под врачебным контролем, самостоятельно вели дневник своего состояния и уровня АД. Переносимость препаратов оценивалась на 2-й, 12-й и 24-й неделях терапии, с учетом общего самочувствия пациентов и динамики клинических и биохимических анализов крови (показателей АСТ, АЛТ, общего билирубина, креатинина, калия).

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартных статистических программ. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика группы исследования (табл. 1) включала: пол, возраст, исходные показатели уровня САД и ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке крови через 2 часа после нагрузки глюкозой, активность АПФ, а также содержание белка и липидов. Сочетание АГ, ИР, нарушенной толерантности к глюкозе, абдоминального ожирения и дислипид-

Таблица 1

Исходные данные гемодинамических и метаболических показателей в группе больных с метаболическим синдромом (n=20)

Характеристики	M±m	Диапазон
Пол	мужской	
Возраст, год	42,7±13,0	35-55
Рост, см	172±10	154-194
Вес, кг	78±12	68-105
Объем талии/объем бедер, см/см	0,95±0,09	0,9-0,99
САД, мм рт. ст.	169,83±11	152-177
ДАД мм рт. ст.	102,52±7	88-110
ЧСС, уд. в мин.	76±108	56-88
Глюкоза, ммоль/л	139±6,6	106-201
Инсулин, мкЕд/мл	60,9±7,7	13,7-74,9
Глюкоза/инсулин (инсулинорезистентность)	2,74±2,3	1,81-4,52
Белок, мг/мл	122±30	75-189
Активность АПФ, нмоль-гис-лей/мин /мл	41,64±20	9,36-60,32
Активность АПФ, нмоль-гис-лей/мин /мг	0,17±0,06	0,2-0,68
Холестерин общий, мг/дл	230±22	176-244
Триглицериды, мг/дл	164±12	157-194
с-с-холестерин, мг/дл	49±7	32-56

демии в исследуемой группе подтверждало наличие у пациентов метаболического синдрома.

Анализ гипотензивного эффекта использованных препаратов проводился с помощью СМАД. Параметры суточного профиля АД (рис.1) свидетельствовали о том, что моксонидин и эналаприл достоверно снижали АД на 12-й и 24-й неделях лечения, однако гипотензивный эффект эналаприла был более выражен уже к 12-й неделе, а моксонидина - к 24-й неделе приема препарата. Активность АПФ через 24 недели снижалась после приема моксонидина - на 27%, а после приема эналаприла - на 18%. При этом в расчет брались как значения «удельной» (нмоль-гис-лей/мин/мг) активности АПФ, так и «объемной» (нмоль-гис-лей/мин/мл) активности фермента сыворотки.

После распределения всех 20 пациентов на группы с исходно высокими (I группа-15 человек) и исходно низкими (II группа-5 человек) значениями активности АПФ эффективность лечения моксонидином и эналаприлом оказалась различной (рис.2). При учете исходных показателей активности АПФ в I группе пациентов моксонидин снижал уровень активности фермента на 38%, эналаприл - на 25%, тогда как во II группе на 15% и 11%, соответственно. Однако следует отметить, что показатели активности АПФ после «отмывочного» периода не повышались

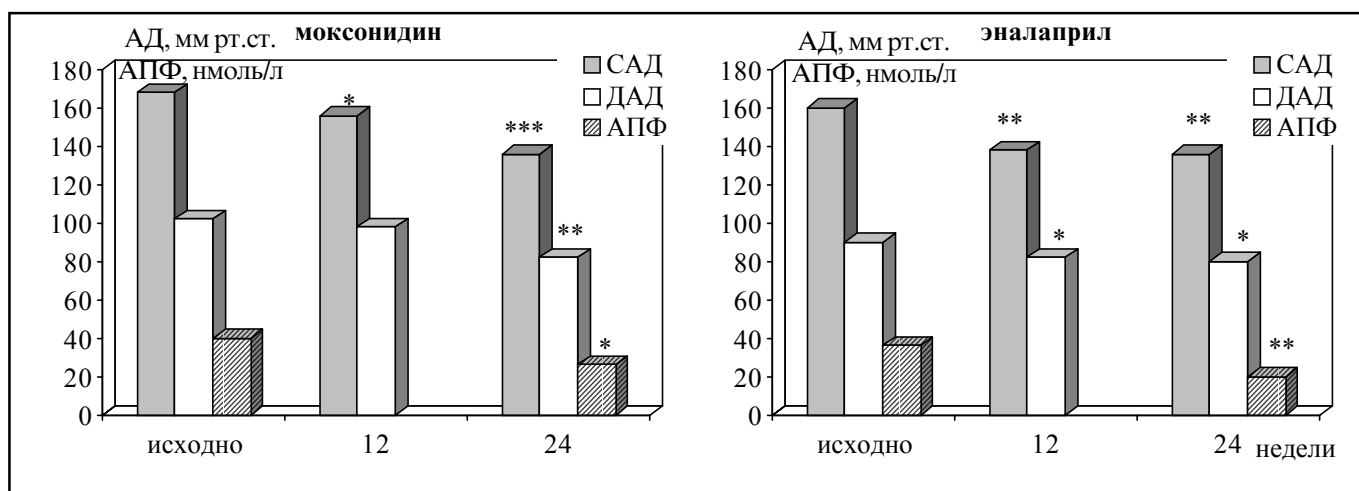


Рис. 1. Динамика артериального давления и активности АПФ у больных с метаболическим синдромом через 12 и 24 недели лечения моксонидином или эналаприлом

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

до исходных (до лечения моксонидином) величин, и снижение активности фермента эналаприлом оценивалась с учетом уже сниженной активности АПФ.

Таким образом, после применения моксонидина активность АПФ существенно уменьшалась в обеих группах; эналаприл, в свою очередь, снижал активность АПФ только в группе с исходно высокой активностью фермента. Сравнение показателей «удельной» и «объемной» активности АПФ показало, что в расчет следует брать изменения «объемной» активности. Пересчет этих цифр на содержание общего белка в сыворотке крови больных с ме-

таболическим синдромом затушевывает картину динамики активности АПФ.

Особый интерес представляют изменения гемодинамических и метаболических показателей после применения моксонидина и эналаприла с учетом исходных значений активности АПФ (табл.2). Оказалось, что в I группе после лечения эналаприлом уровень САД снизился на 18%, ДАД - на 15%, а после приема моксонидина, соответственно, на 15% и 14%. Однако во II группе эналаприл практически не влиял на уровень АД, тогда как моксонидин, несмотря на исходно низкий уровень активности АПФ, снижал САД - на 25%, ДАД - на 21%. Кроме того, только моксонидин уменьшал ИР в I группе - на 39%, а во II группе - на 23%; при этом уменьшение индекса ИР происходило как за счет улучшения толерантности к глюкозе, так и за счет снижения концентрации инсулина в плазме крови в ответ на вводимую глюкозу. Эналаприл не менял исходные значения метаболических показателей, т.е.

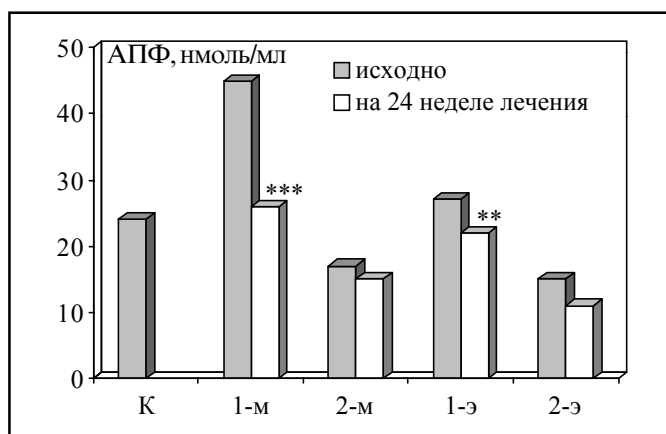


Рис. 2. Динамика активности АПФ в сыворотке крови больных в зависимости от исходных значений активности фермента через 24 недели приема моксонидина или эналаприла

Примечание: К - контрольная группа (среднее значение активности АПФ у лиц с нормальными цифрами артериального давления); 1-м - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 2-м - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 1-э - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом; 2-э - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Таблица 2

Изменения гемодинамических и метаболических показателей (%) у пациентов с исходно высокой (I группа) и исходно низкой (II группа) активностью АПФ после лечения моксонидином или эналаприлом

Показатели	I группа (АПФ>26,04нмоль/мл)		II группа (АПФ<26,042нмоль/мл)	
	Моксонидин	Эналаприл	Моксонидин	Эналаприл
САД, мм рт. ст.	-15	-18	-25	-7
ДАД, мм рт. ст.	-14	-15	-21	-8
ЧСС, уд. в мин.	-14	-7	-10	-5
Глюкоза сыв. после нагрузки глюкозой, мг/дл	-16	+2	-15	-4
Инсулин сыв. после нагрузки глюкозой, мкед/мл	-29	+4	-22	+10
ИР (глюкоза/инсулин) после нагрузки глюкозой	+39	-9	+23	+6
Активность АПФ, нмоль-гис-лей/мин/мл	-38	-25	-15	-11
Активность АПФ, нмоль-гис-лей/мин/мг	-17	-26	-1	-4

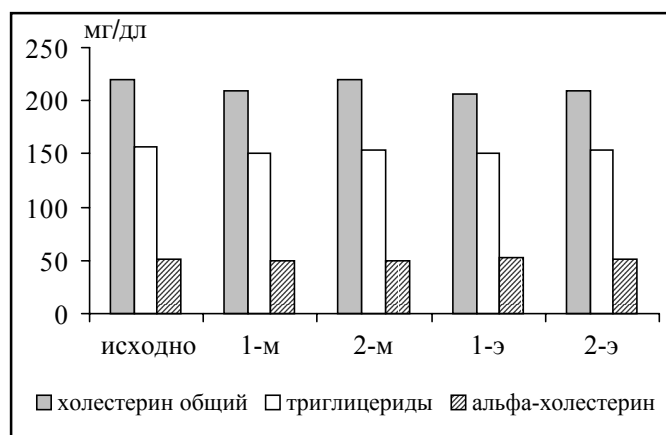


Рис. 3. Динамика липидов крови после 24-недельного применения моксонидина или эналаприла у больных с метаболическим синдромом, в зависимости от исходных значений активности АПФ

Примечание: 1-м - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 2-м - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные моксонидином; 1-э - пациенты с исходно высокими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом; 2-э - пациенты с исходно низкими значениями активности АПФ, леченные эналаприлом.

не влиял на ИР в исследуемых группах.

Моксонидин и эналаприл также не влияли на уровень общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, независимо от исходных значений активности АПФ (рис. 3)

Обсуждение результатов

ИР и/или гиперинсулинемия выступает как множественный фактор, приводящий к развитию сердечно-сосудистой патологии. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются: активация $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ насосов, влияние на мембранный обмен K^{+} , что обуславливает васкулопатию и сосудистую гиперреактивность по отношению к норадреналину и ангиотензину-II. Нарушения обмена внутриклеточных катионов в гладкомышечных клетках сосудов и вазоконстрикция ухудшают эндотелиальную функцию сосудов и приводят, в конечном счете, к развитию АГ [5]. По данным Cardillo С. [34], при инсулинорезистентных-гиперинсулинемических состояниях, таких, как эссенциальная гипертензия, ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет, ухудшается эндотелий-зависимая вазодилатация из-за сниженной активности NO-синтазы и увеличенного высвобождения вазоконстрикторных простагландин. Циркулирующий в скелетной мускулатуре инсулин стимулирует синтез как эндотелина – мощного вазоконстриктора, так и NO, обладающего вазодилатирующим действием [35]. Равновесие между функционированием этих двух субстанций и определяет патофизиологию развития АГ и атеросклероза при инсулинорезистентных состояниях, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией [36]. По данным Оrie L.H., инсулин может влиять на развитие АГ за счет: увеличения адренергической активности, воздействия на мембранный насос в гладкомышечных клетках (увели-

чивая поступление Na^{+} и Ca^{2+} в клетку и вызывая, тем самым, вазоконстрикторную стимуляцию), а также развития сосудистой резистентности за счет непосредственного влияния на рецепторы к ангиотензину-I (АТ-I-рецепторы) [37].

Выбирая терапию для лечения больных с метаболическим синдромом, необходимо учитывать различное влияние фармакологических препаратов на «мишени» важнейших патогенетических механизмов АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями. Вероятно, что в патогенезе инсулин-индуцированной гипертензии определяющую роль играет ангиотензин-II [38]. Позитивный результат был получен после применения ингибиторов АПФ при сахарном диабете [16-18], однако, согласно данным другого исследования, применение каптоприла не имело какого-либо существенного влияния на чувствительность тканей к инсулину [19]. Возможно, что влияние различных ингибиторов АПФ на чувствительность тканей к инсулину оказывается неодинаковым; оно зависит от изменений функций эндотелия, мышечного кровотока и эффективности физиологически активных субстанций.

Агонисты имидазолиновых рецепторов, снижая активность симпатической нервной системы и стимулируя имидазолиновые рецепторы головного мозга, почек и поджелудочной железы, вызывают уменьшение гликогенолиза и липолитической активности поджелудочной железы, а также увеличивают захват глюкозы клетками и содержание в них гликогена [20,21]. Эти эффекты приводят к повышению толерантности тканей к глюкозе и повышению чувствительности к инсулину. В эксперименте эндогенный лиганд имидазолиновых рецепторов - агматин (декарбоксиллированная форма аргинина) - обладал инсулиноподобным действием, увеличивая захват глюкозы клетками и снижая продукцию лактата; при этом отмечались выраженный гипотензивный и метаболический эффекты [27]. Подобные реакции продемонстрированы при использовании моксонидина - как в эксперименте, так и в клинических исследованиях. По данным Henriksen, у инсулинорезистентных животных ингибиторы АПФ и моксонидин в равной степени увеличивали активность инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [20].

Сопряженность симпатической нервной системы, РААС и «мишеней» действия моксонидина и эналаприла представлены на рис.4. Уровень ангиотензина-II регулируется активностью АПФ, который метаболизирует образование активного пептида из ангиотензина-I. Таким образом, активность РААС контролируется, в конечном счете, эналаприлом (ингибитором АПФ).

Функциональным проявлением увеличенной симпатической активности оказывается выброс норадреналина из нервных окончаний, увеличение тонуса резистивных сосудов и повышения системного АД. Эти реакции контролируются имидазолиновыми рецепторами, стимуляция которых моксонидином приводит к понижению функциональной активности всех перечисленных звеньев симпатической нервной системы. Это, в конечном итоге, ведет к снижению гликогенолиза, повышению захвата глюкозы клетками и чувствительности тканей к ин-

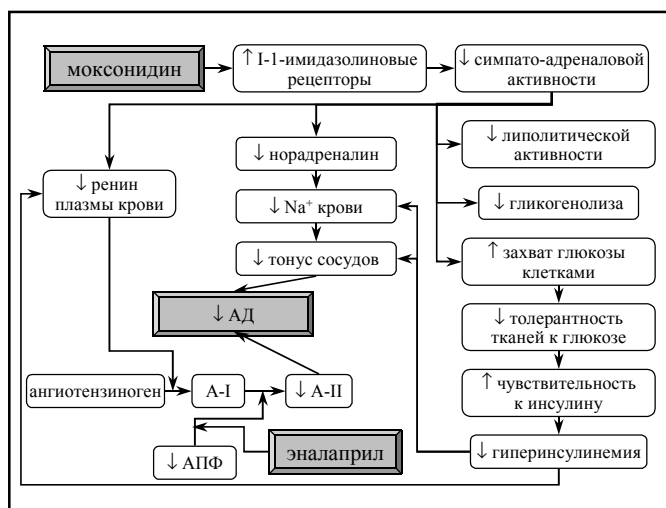


Рис. 4. Соотношение симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. «Мишени» действия моксонидина и эналаприла.

сулину и, как следствие, препятствует развитию АГ. Таким образом, выявляются два независимых, однако сопряженных, звена регуляции АД: 1) через РААС, где влияние ангиотензина-II является конечным фактором; 2) через регуляцию симпатической нервной системы, где имеет место непосредственное влияние на тонус сосудов, а также опосредованное - через ИР.

В нашем исследовании терапевтические эффекты агониста имидазолиновых рецепторов (моксонидина) и ингибитора АПФ (эналаприла) оказывались неодинаковыми у пациентов с различным исходным (до лечения) уровнем АПФ в крови. При этом моксонидин, улучшая толерантность тканей к глюкозе и чувствительность к инсулину, снижал ИР в группе с исходно высокой активностью АПФ в большей мере, чем у пациентов с исходно низкой активностью фермента. Эналаприл, достоверно снижая уровень АД у пациентов с метаболическим синдромом, не влиял

на толерантность тканей к глюкозе и инсулину и, соответственно, на ИР в целом. Активность АПФ после терапии эналаприлом достоверно уменьшалась в группе с исходно высокой активностью АПФ и не изменялась в группе с исходно низкой ферментативной активностью.

Выводы

- 1) Лечение моксонидином и эналаприлом у больных с метаболическим синдромом в течение 24-недель приводит к достоверному снижению систолического и диастолического АД и различным изменениям активности АПФ в сыворотке крови.
- 2) При учете исходного уровня активности АПФ у пациентов с метаболическим синдромом эффективность применения моксонидина и эналаприла оказывается различной:
 - а. в группе пациентов с исходно низкой активностью АПФ моксонидин более эффективно снижает САД и ДАД, однако менее выражено влияет на показатели ИР, чем в группе больных с исходно высокой активностью АПФ.
 - б. влияние эналаприла на уровень АД более выражено у больных с исходно высокой активностью АПФ; влияние ингибитора на показатели ИР одинаково низкое в обеих группах.
- 3) При выборе гипотензивной терапии у больных с метаболическим синдромом целесообразен учет исходного уровня активности АПФ.
- 4) Характеристика метаболического синдрома и проявление АГ, вследствие нарушения нормального соотношения РААС и симпатической нервной системы, корректируется воздействием на основные фармакологические «мишени»: I-1-имидазолиновые рецепторы (моксонидин) или активность АПФ (эналаприл). Нормализация соотношения РААС и симпатической нервной системы, определяющих уровень АД, сопряжена также с нормализацией чувствительности тканей к инсулину у больных с метаболическим синдромом.

Литература

1. Mogensen C.E., Hansen K.W. Preventing and postponing renal disease in insulin-dependent diabetes by glycemic and non-glycemic intervention. // Contrib Nephrol 1990; 78: 73-100.
2. Gall M.A., Passing P., Skott P., et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients. // Diabetologia 1991; 34:655-661.
3. Ritz E., Hasslacher C., Mann J., Guo Ji-Zhen. Hypertension and vascular disease as complications of diabetes. // J.Hypertension 1997; 7:233-240
4. Reaven GM. Role of insulin in human disease. // Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
5. Ю.В. Зимин. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения. // Кардиология 1997; 11:81-90.
6. H. Laragh, B.M. Brenner. J. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and treatment. New York: Raven Press 1990; 1703-1715
7. Isfan NW, Plaisted CS, Bistrian BR, Blackburn GL. Insulin resistance versus insulin secretion in hypertension of obesity. // J. Hypertension 1992; 19: 385-392.
8. Ferrannini, Andrea N. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia and Blood pressure. // J. Hypertension 1997; 30(5):1144-1149.
9. Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese man. //J.Clinical Endocrinology Metabolism 1991; 73: 691-695.
10. W.Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonnadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. // N.Engl.J.Med. 1987; 317: 350-357.
11. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs in insulin, glucose and lipid metabolism. // Diabetes Care 1991; 14: 203-209.
12. Weinberger ME. Antihypertensive therapy and lipids. Evidence, mechanisms and implications. // Arch.Intern.Med. 1985;145:1103-1105.
13. Cutler R. Effects of antihypertensive therapy on lipid metabolism. // Am. J. Cardiol 1983; 51:628-631.
14. Kaplan NM. Problems with the use of diuretics in the treatment of hypertension. // Am. J. Nephrol. 1986; 6:1-5.
15. KnochelJ. Diuretic-induced hypokalemia. //Am.J.Med. 1984;77:18-27.
16. Te-Chao F., Wann-Chu H. Role of angiotensin II in Hyperinsulinemia-induced hypertension in rats. // J. Hypertension 1998; 16(2,Part 1): 1767-1771.

17. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, et al: A Double Blind Comparison of the Effects of Amlodipin and Enalapril on Insulin Sensitivity in Hypertensive Patients. // Am. J. Hypertension 1999; 12:298-303.
18. Takezako T, Saku K, Zhang B, et al. Angiotensin I Converting Enzyme Gene Polymorphism and Insulin Resistance in Patients with Angina Pectoris. // American J. Hypertension 1999; 12:291-297.
19. MJA Saad, Univ Estadual Campinas. Effect of captopril, losartan and bradykinin on early steps of insulin action. // Diabetes 1997; 46(12):1950-1957.
20. Henriksen et al. Imidazoline Receptors and Muscle Glucose Transport. // J. Hypertension 1997; 30(6):1559-1567.
21. Bousquet P, Dontenwill M, Grenay H, et al. Imidazoline receptors: an update. // J. Hypertension 1998; 16(Suppl 3):S1-S5.
22. Ernsberger P., Separovic D., Kester M. Imidasoline I-1-receptor as a therapeutic target in hypertension and syndrome X. Imidasoline I-1-Receptor Agonists: New Date On Hypertension and related Pathologies. - XVIII Congress of the ESC. - Abstracts. - Birmingham, August 28, 1996.
23. Faulds D. Moxonidine: a review of its pharmacology , and its therapeutics use in essential hypertension. // Drugs 1992; 44: 993-1012.
24. Brian NC Prichard, Barrie R. Graham and Chris WI Owens. Moxonidine: a new antiadrenergic agent. // J. Hypertension 1998; 17:344-350
25. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensetivity in insulin-resistant hypertensive. // J. Hypertension 1999; 17 (Suppl 3): S29-S35.
26. Litthel H. Consideration in treatment of insulin - resistance and related disorders with a new sympatholytic agent. - Imidasoline I-1-Receptor Agonists: New Date On Hypertension and related Pathologies. - XVIII Congress of the ESC.
27. Kaan CE, Bruckner R, Frohly P et al. Effects of agmatinne and moxonidine on glucose metabolism: An integrated approach towards pathophysiological mechanism in cardiovascular metabolic disorders. // J. Cardiovascular Risk Factors 1995; (5, Suppl.): 19-27.
28. Watanabe K, Seriya M, Takasci Kameoka et al. Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. // J. Hypertension 1999; 17:1161-1168.
29. Bucolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. // Clin. Chem. 1973; 19:476-479.
30. Roeschlau P, Berndt E, Gruber W. Enzimatische bestimmung des desant cholesterines in serum. // Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 1974; 12: 226-229.
31. Assmann G, Schriewer H, Schmitz G, Hedele E. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/ MgCl₂. // Clin. Chem. 1983; 29: 2025-2029.
32. Stems WE, Heder G, Komissarova NW. Verfahren zur Bastimmung des Angiotensin - Converting Enzymes. // Z. Med. Labor. Diagn. 1985; 26:232-234.
33. Metelskoya V, Serolyuk A, Mamedov M, Konstantinov V, Perova N, Oganov R. Insulin resistance markers for coronary heart disease high risk subject selection. In: Advances in lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment. // Gustav Fischer. 1997: 192-195.
34. Cardillo C, Nambi S, Crescence M et al. Insulin Stimulates Both Endothelin and Nitric Oxide Activity in the Human Forearm. // Circulation 1999; 100:820-825.
35. Yang X, Liu Y, Edward G. et al. Endothelial Nitric Oxide Gene Knockout Mice. // J. Hypertension 1999; 34: 24-30.
36. Hayakawa H, Rajj L. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. // J. Hypertension 1999; 17:611-619.
37. Opie LH. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. / University of Cape Town Press 1999; 236.
38. Mutter DN, Fischli W, Clozel J et al. Local Angiotensin II Generation in the Rat Heart. / University of Cape Town Press 1999; 244-256.

Поступила 18/05-200

* * *

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕБИВОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И.

МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского.

Резюме

Задачей данного исследования явилось изучение влияния небиволола на параметры гемодинамики, клинические симптомы и качество жизни больных с II-IV ФК СН по NYHA. В основную группу были включены 24 больных, которые получали небиволол в дозе 2,5-5 мг в сутки *per os*. Препарат принимался пациентами в течение 3 месяцев. Контрольную группу составили 15 человек, которым проводилась традиционная терапия (сердечными гликозидами, метаболическими препаратами, при необходимости - диуретиками). В результате проведенного исследования удалось показать, что новый β -адреноблокатор (БАБ) с дополнительными вазодилатирующими свойствами - небиволол (небилет®) благоприятно влияет на основные гемодинамические параметры пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA. За время 3-х месячного наблюдения у обследованных больных заметно уменьшились КДР и КСР, возросли скорость укорочения миокардиального волокна, ФВ и МО, уменьшилось давление в легочной артерии. Обращает также на себя внимание, что назначение небилета® в дозе 2,5-5,0 мг/сут. благоприятно влияет на сокращение нарушений сердечного ритма, отмечена определенная тенденция к уменьшению ММЛЖ. Препарат небилет® может с успехом использоваться в комбинированной терапии ХСН II-IV ФК, максимально показано его применение в случаях СН при АГ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, гемодинамика, небилет.

В последние годы появляются новые БАБ, имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства (III поколение данных препаратов). К этому поколению БАБ относится небиволол (небилет, фирмы «Берлин-Хеми/Группа Менарини»). Как показали клинико-экспериментальные исследования, небиволол является наиболее селективным бета-1-адреноблокатором из известных в мире. Степень его селективности к β_1 -адренорецепторам в 19 раз выше, по сравнению с атенололом, и в 12 раз – по сравнению с метопрололом и бисопрололом.

Вазодилатирующие свойства небиволола обусловлены тем, что при его действии происходит высвобождение эндотелий-релаксирующего фактора (EDRF) в артериях. EDRF идентичен оксиду азота (NO). Механизм влияния небиволола на высвобождение NO, по-видимому, связан с воздействием на β_1 -адренорецепторы; препарат также обладает антиоксидантными свойствами, что приводит к стабилизации NO.

Небиволол представляет собой смесь двух изомеров – Д- и L- в соотношении 1:1.

Д-изомер, подобно действию обычных БАБ, приводит к увеличению ОПСС, снижению СВ и УО.

L-изомер обладает противоположными фармакодинамическими эффектами. Небиволол, представляющий смесь Д- и L-изомеров, снижает ОПСС, оказывает позитивное влияние на функцию ЛЖ, улучшая УО и СВ, диастолическую функцию, увеличивая ФВ. Положительное влияние препарата на сократительную функцию миокарда связывают с β -блокадой, наличием вазодилатирующих (эндотелий-зависимых) свойств, с модулированием функции эндокардиального эндотелия. Эндотелиальный NO оказывает действие на сократимость миокарда, регулирует реакцию кардиомиоцитов на различные стимулы, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов.

Недостаточная продукция или ускоренный распад NO

способствуют развитию и прогрессированию ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушением функции эндотелия (ИБС, АГ, СН и др.).

Медикаментозная коррекция этих нарушений связана с лекарственными средствами, стимулирующими высвобождение и синтез NO. Именно к таким средствам относится небиволол (небилет®) - новый сверхселективный бета-1-адреноблокатор с вазодилатирующей активностью за счет стимуляции синтеза оксида азота в эндотелии сосудов.

К настоящему времени достаточно полно освещено активное гипотензивное действие небиволола (небилета®) при различных формах АГ и в меньшей степени в литературе отражены гемодинамические эффекты небиволола (небилета) при возможных формах СН.

Задачей настоящего исследования являлась оценка действия на клинические проявления ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA кардиоселективного БАБ нового поколения - небиволола (небилета) фирмы «Берлин-Хеми/Группа Менарини», обладающего, наряду с β -1-блокирующим эффектом, прямым сосудорасширяющим воздействием. С этой целью были изучены параметры гемодинамики у больных до и после применения препарата. Всего было обследовано 39 человек.

В основную группу для изучения гемодинамического действия небилета были включены 24 больных с II-IV ФК СН, из них у 10 больных была диагностирована ИБС, 7 человек страдали артериальной гипертензией (АГ), у 4-х был диагностирован миокардит (МК), у 3 - дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

В зависимости от ФК СН все больные основной группы были разделены на две подгруппы. В первую вошли 16 больных (мужчин - 7, женщин - 9) с II-III ФК СН и средним возрастом $47,1 \pm 3,7$ года, во вторую – 8 больных (мужчин - 5, женщин - 3) с III-IV ФК СН и средним возрастом $39,4 \pm 2,8$ года.

Контрольная группа состояла из 11 человек (мужчин - 4, женщин - 7) с II-III ФК СН и средним возрастом $49,0 \pm 2,4$ года и 4 больных (мужчин - 2, женщин - 2) с III-IV ФК СН и средним возрастом $37,3 \pm 2,9$ года. Все больные основной и контрольной группы не получали БАБ в течение 3 недель до начала приема небилета.

Пациенты с II-IV ФК СН в течение двух месяцев до назначения небилета получали терапию ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами, диуретиками и метаболическими средствами. Дозы применяемых препаратов были неизменными в течение последних 3 недель лечения.

В основной группе небилет применяли в дозе 2,5-5,0 мг в сутки per os. Препарат принимался пациентами в течение 3 месяцев. Больные контрольной группы оставались на прежней терапии.

Степень выраженности симптомов СН оценивалась по балльной шкале, предложенной Ishiyama и соавт. (1976) с дополнением Lee (1982) и Cohn (1986). Для определения качества жизни до и после приема препарата использовали Миннесотский опросник для больных с СН.

Всем пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование по стандартной методике на приборе Vingmed-CFM-750 фирмы Диасоник (Франция), оборудованном механическим датчиком с частотой 2,5-5,0 МГц, по стандартной методике с использованием одномерного, двумерного и доплеровского методов, рекомендованных Американским эхокардиографическим обществом. На основе полученных данных рассчитывались показатели центральной гемодинамики и насосной функции сердца: конечный систолический (КДР) и диастолический

(КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ) и его объемы в систолу (КСО) и диастолу (КДО), фракция выброса (ФВ), фракционное укорочение диаметра левого желудочка (DS%), скорость укорочения миокардиального волокна (V_{cr}), масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Richek (1977).

Допплер-эхокардиографическое исследование осуществлялось в импульсном режиме с расчетом следующих параметров трансмитрального кровотока: максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости кровотока во время систолы левого предсердия (А) и их отношений (Е/А), определялось давление в легочной артерии (ЛА).

На фоне приема небилета клинические проявления симптомов СН значительно уменьшились, что позволило, с учетом балльной оценки, говорить о переходе ряда больных IV и III ФК СН, соответственно, в III и II ФК. В основной группе у больных после применения небилета значительно повысилась толерантность к физической нагрузке, исчезли утомляемость, изменился индекс Оппе в сторону уменьшения потребления миокардом кислорода, снизился на 11% средний ФК СН. На фоне проводимой в течение 21 дня терапии уменьшилась выраженность симптомов СН на 55%, выраженность одышки уменьшилась на 26%, распространённость хрипов в лёгких - на 69%, распространённость отёков - на 84%, сократился на 67% размер застойной печени (табл. 1).

При лечении небилетом число больных, имеющих нарушения ритма сердца, достоверно уменьшилось: с 75% до 60,3%, с синусовой тахикардией - с 76% до 41%, с миг-

Таблица 1

Динамика симптомов и качества жизни у больных с II-III ФК СН при лечении небивололом

Оценка тяжести симптомов в баллах	III ФК СН		II ФК СН	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Симптомы СН				
Одышка - ортопноэ - учащенное дыхание (5 - 1 балл)	$3,20 \pm 0,20$	$1,85 \pm 0,05$	$3,19 \pm 0,23$	$0,41 \pm 0,18$
Хрипы влажные по всем полям - единичные в нижних отделах (3 - 1 балл)	$1,22 \pm 0,24$	$0,17 \pm 0,02$	$1,39 \pm 0,25$	$0,11 \pm 0,07$
Отеки ног с асцитом и/или плевральным выпотом - пастозность голени (3 - 1 балл)	$1,63 \pm 0,20$	$0,27 \pm 0,17$	$1,49 \pm 0,22$	отсутствуют
Увеличение размеров печени (+1 см - 1 балл)	$2,96 \pm 0,56$	$0,81 \pm 0,34$	$3,03 \pm 0,32$	$0,39 \pm 0,21$
ЧСС: (91-110 - 1 балл); (более 110 - 2 балла)	$1,11 \pm 0,35$	$0,42 \pm 0,15$	$0,93 \pm 0,21$	отсутствуют
Общая сумма	$10,22 \pm 0,84$	$3,85 \pm 0,14$	$10,11 \pm 0,77$	$0,91 \pm 0,22$
Качество жизни				
Тяжесть ХСН по Миннесотскому опроснику	$3,54 \pm 0,22$	$2,83 \pm 0,22$	$3,65 \pm 0,25$	$1,86 \pm 0,24$
Психологически хорошее самочувствие	$2,15 \pm 0,16$	$2,03 \pm 0,18$	$2,25 \pm 0,34$	$3,31 \pm 0,17$
Нарушение сна	$2,17 \pm 0,22$	$1,78 \pm 0,18$	$2,14 \pm 0,25$	$0,94 \pm 0,08$
Психологическое самочувствие	$2,34 \pm 0,16$	$2,04 \pm 0,17$	$2,38 \pm 0,33$	$1,49 \pm 0,14$
Хорошее самочувствие	$2,01 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,11$	$1,89 \pm 0,14$	$2,73 \pm 0,08$

Таблица 2

Влияние терапии небивололом на показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с СН II-III ФК М±м

Показатели гемодинамики	II ФК СН		III ФК СН	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДР (см)	5,6±0,3	5,2±0,4	6,7±0,2	6,4±0,2
КСР (см)	4,4±0,2	3,9±0,3	5,9±0,2	5,5±0,2
КДО (мл)	152,4±18,4	129,5±18,4	231,4±14,5	208,5±14,5
КСО (мл)	87,7±24,5	65,1±24,5	173,2±17,7	147,4±17,7
ИКДО (мл/м²)	76,6±3,8	66,8±3,3	115,3±5,8	104,9±5,2
ИКСО (мл/м²)	44,1±2,2	33,6±1,7	86,3±4,3	74,2±3,7
DS (%)	21,1±0,7	25,4±0,7	11,9±0,8	14,1±0,8
УО (мл)	64,7±21,5	64,4±21,5	58,1±16,1	61,1±16,1
МО (л/мин.)	5,24±0,24	5,13±0,24	4,66±0,2	4,82±0,18
ФВ (%)	42,5±1,5	49,7±1,5	25,1±2,8	29,3±2,8
СИ (л/мин*м²)	2,6±0,18	2,6±0,18	2,3±0,15	2,4±0,14
ММЛЖ (г)	220,2±10,5	206,0±9,8	238,7±11,4	228,3±10,9
ИММ (г/м²)	110,6±6,5	106,2±6,2	118,9±7,0	114,9±6,8
Е / А	1,70±0,31	1,50±0,27	2,57±0,28	2,46±0,28
ДЛА (мм рт.ст.)	17,1±1,4	14,3±1,6	31,7±1,9	27,3±1,7
ЧСС (уд./мин.)	81,0±5,1	79,6±4,2	80,1±4,8	78,9±4,8
САД (мм рт.ст.)	121,5±4,1	114,8±3,7	124,1±3,2	122,8±3,1
ДАД (мм рт.ст.)	73,5±3,2	70,1±3,3	83,3±3	78,1±4,1
ОПСС (дин*с*см²)	129±10	124±10	145±11	137±11
Vcf (с-1)	0,88±0,02	1,06±0,08	0,50±0,04	0,59±0,05

рацией водителя ритма – с 45% до 38,7%, с экстрасистолией – с 61% до 37,5%, пароксизмы наджелудочковой тахикардии при повторном проведении Холтеровского мониторингирования у пациентов не выявлялись.

У больных контрольной группы с II-III ФК СН на фоне проводимой терапии уменьшалась балльная оценка выраженности симптомов СН на 49%, а средний ФК – на 8%. Выраженность одышки уменьшилась на 19%, распространённость хрипов в лёгких – на 63%, распространённость отёков – на 72%, размер застойной печени – на 50%.

У всех больных контрольной группы на фоне традиционной терапии также уменьшилось количество экстрасистол до 42%, а частота синусовой тахикардии снизилась до 53%.

Важно отметить, что в основной группе в результате приема небилета вместе со значительным улучшением клинических проявлений СН произошло достоверное улучшение гемодинамических показателей: заметно уменьшились КДР и КСР ЛЖ (на 17% и 18%, соответственно), V_{cf} возросла на 19%, ФВ увеличилась на 24%, МО – на 31%, давление в ЛА уменьшилось с 27 до 14 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

В контрольной группе больных с II-III ФК СН на фоне традиционной терапии клинические проявления СН также уменьшились, хотя анализ изменений гемодинамических показателей свидетельствует только о незначительном (недостоверном) уменьшении КСР и КДР, что указывает

лишь о тенденции к увеличению V_{cf} . Показатели диастолической функции ЛЖ улучшались, в основном, однонаправленно как в контрольной, так и в основной группе больных II-III ФК СН ($p > 0,05$).

Гемодинамические показатели у больных основной и контрольной групп II-III ФК СН представлены в таблице (табл. 2).

Качество жизни больных по Миннесотскому опроснику у больных основной группы до начала лечения небилетом оказалось равным 58,3 баллам, а в контрольной группе – 42,0 баллам. Под воздействием небилета качество жизни больных улучшилось и после проведенного курса лечения оценивалось уже 28 баллами, что соответствует II ФК СН по NYHA: по стратификации Rector и соавт. (1987) II ФК СН по NYHA соответствует 36 (28-60) баллам.

1. В результате проведенного исследования удалось показать, что новый БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами – небиволол (небилет) благоприятно влияет на основные гемодинамические параметры пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA.
2. За время 3-х месячного наблюдения у обследованных больных заметно уменьшились КДР и КСР, возросли скорость укорочения миокардиального волокна, ФВ и МО, уменьшилось давление в легочной артерии. Обращает также на себя внимание, что назначение небиволола (небилета) в дозе 2,5-5,0 мг/сут благоприятно влияет на сокращение нарушений сердечного ритма, отмечена определенная (недостоверная) тенденция к уменьшению ММЛЖ.

Таким образом, препарат небиволол (небилет) может с успехом использоваться в комбинированной терапии ХСН II-IV ФК. По-видимому, особенно показано его применение в случаях сочетания сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Выводы

1. Небилет благоприятно влияет на показатели системной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA.
2. Дополнительное назначение небилета больным с сердечной недостаточностью существенно улучшает качество жизни больных по сравнению с традиционной терапией.
3. Применение небилета у больных с сердечной недостаточностью оказывает выраженный антиаритмический эффект (исчезновение пароксизмальных нарушений ритма, уменьшение частоты и градаций эктопических аритмий).
4. В связи с очевидным клиническим, гемодинамическим и антиаритмическим эффектами у больных с сердечной недостаточностью рекомендуется назначение небиволола (небилета) в дозах 2,5-5,0 мг.
5. Ни у одного из пациентов в течение 3 месяцев лечения небилетом побочных эффектов выявлено не было.

Abstract

A task of this research was to study the influence of nebivolol on hemodynamic parameters, clinical symptoms and life quality in patients II-IV FK HD by NYHA. 24 patients of main group have taken nebivolol in daily dose of 2,5-5 mg per os. Patients were treated with the drug in a course of 3 months. A control group (15 people) was treated traditional therapy (by heart glycosides, metabolic preparations, diuretics, if necessary). We have found that new β -adrenoblocker with additional vasodilatatorial qualities- nebivolol (NEBILET) kindly influences main hemodynamic parameters in chronic coronary patients. During 3 months' observation examined patients had KDR and KSR distinctly lowered, speed of shortening of myocardium fibrem and the function of throw and MV grew, tension in a pulmonary artery decreased. NEBILET'S prescription in dosage of 2,5-5 mg/ daily kindly influences the reduction of heart rhythm's disturbances, a distinct tendency to lowering of MMLV noted. NEBILET can be successfully used in a combined therapy of CCD II-IV FK, its usage in cases of coronary deficiency and AG is mostly advisable.

Keywords: chronical coronary deficiency, life quality, hemodynamic, nebilet.

Поступила 10/01-2001

* * *

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭМОКСИПИНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Столярова В.В.

Кафедра госпитальной терапии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, Саранск

Резюме

В работе исследовалась частота преходящей ишемии миокарда (ПИМ) у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и возможности ее фармакологической коррекции. При холтеровском мониторировании (ХМ) ЭКГ у 42% больных с ОНМК выявлены эпизоды ПИМ. 30 больных контрольной группы получали комплексную терапию при ОНМК, 19 больных основной группы дополнительно назначали эмоксипин. Применение эмоксипина позволило снизить частоту ПИМ и позитивно повлияло на ее структуру.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, ишемия миокарда, холтеровское мониторирование ЭКГ, эмоксипин.

Общность этиологии инфаркта миокарда и церебрального инсульта определяет высокую частоту сочетанного поражения мозговых и коронарных артерий [6,9,11]. Многочисленными исследованиями доказана связь отдельных факторов риска ИБС с патологией церебральных сосудов [1,5,8,10]. В свою очередь, патология мозга может ухудшать течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. О характере изменений в миокарде при экстракардиальной патологии, в частности при ОНМК, существуют разноречивые мнения. Большинство авторов рассматривает изменения, возникающие в миокарде в ответ на острую ишемию головного мозга, в рамках цереброкордиального синдрома [2,7]. При ОНМК в 50% случаев регистрируются различные изменения ЭКГ, в том числе патологический зубец Q, что, наряду с изменениями сегмента ST имитировать инфаркт миокарда и является плохим прогностическим признаком [2,4]. Учитывая высокую роль в атерогенезе процессов перекисного окисления липидов, снижение активности антиоксидантной системы в условиях ишемии, которая приводит к неконтролируемому нарастанию свободных радикалов, потенцирующих повреждение миокарда [3,6], сопряженность острых функциональных расстройств в стенках коронарных и мозговых артерий, терапия должна быть направлена на ингибирование механизмов мембраноповреждающего действия. В связи с этим, представляется перспективным исследование кардиопротекторного действия производного 3-оксипиридина - эмоксипина.

Материалы и методы

Обследовано 49 больных с ОНМК. 30 больных контрольной группы (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 45 до 74 ($59,3 \pm 1,3$) лет получали комплексное лечение церебрального инсульта вазоактивными, ноотропными и дегидратационными препаратами. 19 больных основной группы (11 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 47 до 74 ($61,7 \pm 1,74$) лет с первых часов поступления в клинику в составе комплексной терапии получали эмоксипин в дозе 50 мг (5,0 мл 1% раствора) внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 2-х недель.

Для выявления и объективизации кардиопротекторного действия эмоксипина больным в 1 и 14 сутки проводилось 24-часовое мониторирование ЭКГ на базе комплекса «Медиком-21». Изменения сегмента ST считали ишемическими при горизонтальном или косо нисходящем снижении более 1 мм на 80 мс от точки j, продолжительностью не менее 1 минуты. Минимальным интервалом времени между эпизодами преходящей ишемии миокарда (ПИМ) считали 1 минуту. Анализировались следующие показатели ЭКГ: количество эпизодов ПИМ, средняя продолжительность одного эпизода ПИМ, суммарная продолжительность эпизодов ПИМ, средняя и максимальная величина смещения сегмента ST, ЧСС в момент начала эпизода ПИМ. Ведение пациентами дневников позволило дифференцировать болевую и безболевую формы ишемии миокарда.

При статистической обработке полученных результатов использовали методы вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 .

Результаты и обсуждение

У 21 (42,8%) больного из 49 зарегистрировано 157 эпизодов ПИМ. У 6 больных в анамнезе - различные клинические формы ИБС (стенокардия напряжения II функционального класса, мерцательная аритмия, постинфарктный кардиосклероз). У остальных 15 больных ранее диагноз ИБС не был установлен. При сравнении структуры ПИМ больных контрольной и основной групп не выявлено различий ни по одному из анализируемых параметров (табл.).

При сопоставлении количества, общей продолжительности и структуры ПИМ в 1-е и 14 сутки после ОНМК у больных контрольной группы значимых различий не выявлено ни по одному из анализируемых параметров. Наблюдалась тенденция к увеличению амплитуды депрессии сегмента ST. Кроме того, при повторном исследовании еще у 2-х пациентов впервые зарегистрированы эпизоды ишемии. Выявленная нами частота ишемических изменений в миокарде и преобладание безболевой формы у больных с ОНМК сопоставимы с данными других авторов [2,5].

Таблица

Динамика структуры преходящей ишемии миокарда у больных острым нарушением мозгового кровообращения в контрольной и основной группах при Холтеровском мониторировании ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных			
	контрольная (n = 30)		основная (n = 19)	
	ХМ до лечения	ХМ после лечения	ХМ до лечения	ХМ после лечения
Больные с эпизодами ПИМ, абс, (%)	10 (33,3%)	12 (40%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)*
Количество эпизодов ПИМ у одного больного	7,1 $\pm$ 1,5	8,6 $\pm$ 1,2	6,0 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,3*
Средняя продолжительность 1 эпизода ПИМ, мин	8,0 $\pm$ 1,9	6,8 $\pm$ 1,1	6,4 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,1*
Суммарная продолжительность эпизодов ПИМ, мин	59,1 $\pm$ 11,6	51,0 $\pm$ 8,8	39,3 $\pm$ 6,8	6,3 $\pm$ 0,9*
ЧСС в момент начала эпизода ПИМ, уд/мин	70,8 $\pm$ 11,2	83,6 $\pm$ 5,6	88,0 $\pm$ 6,5	72,7 $\pm$ 5,4
Максимальная амплитуда снижения сегмента ST, мм	1,9 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,2*
Средняя амплитуда снижения сегмента ST, мм	1,4 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1*

Примечание: * - отличие показателей от исходных до лечения $p < 0,05$; ПИМ - преходящая ишемия миокарда

Включение в состав комплексной терапии эмоксипина привело к снижению частоты эпизодов ПИМ. При

Литература

1. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Миловидов Ю.И. и др. Кардиология: проблемы кардиогенной церебральной эмболии (обзор зарубежной литературы) // Журнал неврологии и психиатрии. 1993; 2: 90-96.
2. Долгов А. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (патогенез, диагностика, лечение) // Журн. Врач. 1995; 6: 6-8.
3. Закирова А.Н. Корреляционные сдвиги перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС // Тер. архив. 1996; 68(9): 37-40.
4. Какорин С.В. Влияние расстройств кровообращения в вертебробазилярном бассейне на течение и прогноз заболеваний сердечно-сосудистой системы // Журн. Вестник Рос. унив. Дружбы народов. 1998; 1: 175-183.
5. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевого ишемия миокарда. Современное состояние, проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. // Кардиология. 1997; 2: 90-96.
6. Кухтевич И.И. Церебральный атеросклероз. Эволюция взглядов, терапевтические выводы. М.: Медицина. - 1998. - 184 с.
7. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий.-М.: Оверлей, 1995. - 224 с.
8. Сумароков А.Б. Ишемическая болезнь сердца и начальный атеросклероз экстракраниальных артерий // Кардиология 1996; 12(36): 79-86.
9. Admani A.K., Mangion D.M., Naik D.R. Extracranial carotid artery stenosis: prevalence and associated risk factors in elderly stroke patients. Atherosclerosis 1991; 86: 31 - 37.
10. Aronow W.S., Ahn C., Shoenfeld M.R. Risk factors for extracranial internal or common carotid arterial disease in elderly patients. // Am. J. Cardiol. 1993; 71: 1479 - 1481.
11. Pujia A., Gnasso A., Cortese C. et al. Early extracoronary atherosclerosis and coronary heart disease risk factors in a sample of civil servants in Southern Italy. // Atherosclerosis 1993; 102: 1 - 7.

Abstract

We have examined forty-nine patient with an acute disturbance of cerebral circulation (ADCC). Holter ECG monitoring revealed 43% of cases having some episodes of myocardial ischemia. In ADCC the control subjects received complex therapy, the experimental group subjects being given emoxipin in addition. The use of emoxipin was seen to reduce the incidence of myocardial ischemia and to product a positive effect on its structure.

Keywords: acute disturbance of cerebral circulation, myocardial ischemia, Holter ECG monitoring, emoxipin.

Поступила 17/10-2001

* * *

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МОКСОНИДИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Щекина О.В., Перова Н.В., Винницкая Н.Л., Оганов Р.Г.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ.

Резюме

Изучались метаболические эффекты моксонидина (цинта) у 15 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АД в пределах 140-179/90-109 мм.рт.ст., согласно рекомендациям ВОЗ и МОГ 1999г.), сочетающейся с компенсированным сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что через 3 месяца лечения препаратом (титрование дозы от 0,2 мг до 0,6 мг) произошло достоверное снижение уровней инсулина и глюкозы в крови, определенных через 2 часа после стандартного завтрака (эквивалент теста толерантности к глюкозе). Так, средний уровень глюкозы до лечения составил $9,28 \pm 0,62$ ммоль/л, а после лечения – $8,44 \pm 0,51$ ммоль/л ($p < 0,04$). Соответствующие цифры для содержания инсулина в крови равны $26,78 \pm 3,68$ мкЕ/мл и $21,38 \pm 2,16$ мкЕД/мл ($p < 0,02$). Указанные результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы после лечения цинтом требуется меньшее количество инсулина. Кроме того, в результате лечения пациентов цинтом произошло увеличение содержания ХС в липопротеидах высокой плотности. На основании результатов исследования сделано заключение о благоприятных метаболических эффектах цинта и о целесообразности применения указанного препарата в качестве антигипертензивного средства у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, моксонидин.

Сочетание сахарного диабета с артериальной гипертензией (АГ) существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и является одним из безусловных показаний для медикаментозной антигипертензивной терапии. По данным Фремингемского исследования при любом уровне артериального давления (АД) риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2 раза при наличии сахарного диабета [3]. При этом в основе большинства случаев смерти лежат макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульты мозга). Наиболее часто у лиц с АГ развивается сахарный диабет 2 типа. Предположительно АГ и нарушение углеводного обмена патогенетически взаимосвязаны и являются следствием инсулинорезистентности и связанной с ней гиперинсулинемии [4].

Однако существуют трудности при выборе антигипертензивного препарата при сопутствующем сахарном диабете. В идеале такой препарат не только должен обладать хорошим антигипертензивным эффектом, но и быть, как минимум, метаболически нейтральным, т.е. не ухудшать инсулинорезистентность, не оказывать неблагоприятного влияния на липидный профиль. Неселективные бета-блокаторы и тиазидные диуретики оказывают неблагоприятное воздействие на углеводный и липидный профиль. Бета-блокаторы могут также потенциально маскировать симптомы гипогликемии. Целесообразность применения антагонистов кальция при сахарном диабете требует подтверждения. Более того, есть данные о том, что нифедипин вызывает гипергликемию [5]. Что касается ингибиторов АПФ, то имеется много данных об их эффективности при сахарном диабете, однако они противопоказаны при двухстороннем стенозе почечных артерий. Иногда ингибиторы АПФ вызывают гипогликемию у пациентов принимающих пероральные антидиабетические препараты [6].

В связи с вышеизложенным большой интерес представляет новый класс препаратов - агонисты имидазолиновых

рецепторов, которые не только снижают симпатическую активность и АД, но и положительно влияют на резистентность к инсулину и обмен глюкозы [7]. Первым представителем этого класса препаратов является моксонидин (цинт). Имидазолиновые рецепторы локализованы в вентролатеральной части рострального отдела ствола мозга, которая является центром регуляции артериального давления. Установлено, что центральный механизм снижения АД связан с активацией имидазолиновых рецепторов, ведущей к понижению активности симпатической нервной системы через угнетение синтеза норадреналина.

Целью нашего исследования явилось изучение гипотензивного и метаболического эффекта цинта у лиц с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

В открытое несравнительное исследование были включены 15 пациентов с мягкой или умеренной АГ (АД в пределах 140-179/90-109 мм рт.ст., согласно рекомендациям ВОЗ и МОГ 1999 г.), сочетающейся с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Возраст больных колебался от 41 до 61 г, а длительность гипертензии была около 5 лет. У всех больных СД был компенсирован (суточная аглюкозурия, гликемия натощак ниже 7,8 ммоль/л, после стандартного завтрака ниже 10 ммоль/л). Более того, ни диета, ни доза сахароснижающих препаратов (препараты сульфанилмочевины) в течение 3-х последних месяцев до включения в исследование и во время его проведения не менялись. И, наконец, для объективной оценки компенсации СД проводилось определение содержания гликированного гемоглобина как до начала исследования, так и после его завершения.

За неделю до начала исследования все гипотензивные препараты были отменены (отмывочный период). Целью антигипертензивной терапии являлось достижение оптимальных для данной категории пациентов цифр АД – 130/85

мм.рт.ст. и ниже [8], расценивавшееся как отличный эффект. Снижение диастолического АД как минимум на 10 мм.рт.ст. расценивался как хороший эффект. Лечение пациентов начиналось с дозы 0,2 мг цинта на один прием в сутки. Если указанный уровень АД не достигался, то в процессе исследования, продолжавшегося 3 месяца, доза препарата увеличивалась с максимумом 0,6 мг в сутки. При определении конкретной дозировки и кратности приема в расчет брались также цифры АД, полученные в результате самоизмерения его пациентом, которое они проводили по нашей рекомендации. Метаболические эффекты цинта определялись по динамике липидного спектра и содержанию глюкозы и инсулина в крови. С этой целью проводилось определение в плазме крови до начала исследования и после его завершения следующих параметров: общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), сахара и инсулина как натощак, так и спустя 2 часа после стандартного завтрака (эквивалент теста толерантности к глюкозе). Уровень ХС и ТГ определялся энзиматически с помощью наборов фирмы Randox на автоанализаторе Centrifucem -600 а содержание ХС ЛПВП - на том же анализаторе после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов низкой и очень низкой плотности фосфовольфрамовой кислотой. Содержание глюкозы в капиллярной крови натощак и через 120 минут после стандартного завтрака определяли глюкозооксидазным экспресс-анализом. Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак и спустя 120 минут после стандартного завтрака определялось с помощью стандартных радиоиммунологических наборов. С целью оценки переносимости препарата постоянно регистрировались все его побочные эффекты. Безопасность препарата определялась по динамике клинического и биохимического анализа крови (общий анализ крови, АСТ, АЛТ).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследования

В результате 3-х месячного лечения пациентов цинтом произошло достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД (рис.1). Систолическое АД снизилось в среднем на 19,6 мм рт.ст. ($153,6 \pm 2,83$ мм рт.ст. до лечения и $134,0 \pm 4,11$ мм рт.ст. после лечения, $p < 0,01$), а диастолическое АД – на 9,9 мм рт.ст. ($94,1 \pm 3,69$ мм рт.ст. до лечения и $84,2 \pm 1,94$ мм рт.ст. после лечения, $p < 0,001$). Целевой уровень АД был достигнут у 6 пациентов (40%). Еще у 4-х пациентов (26%) удалось достичь снижения диастолического АД, как минимум, на 10 мм рт.ст. Интересные данные получены в отношении динамики уровней глюкозы и инсулина после лечения цинтом (рис.2). Выявлено достоверное снижение уровня указанных показателей спустя 2 часа после стандартного завтрака (рис.2). Как видно, средний уровень глюкозы до лечения цинтом составил $9,28 \pm 0,62$ ммоль/л, а после лечения – $8,44 \pm 0,51$ ммоль/л ($p < 0,04$). Соответствующие цифры для со-

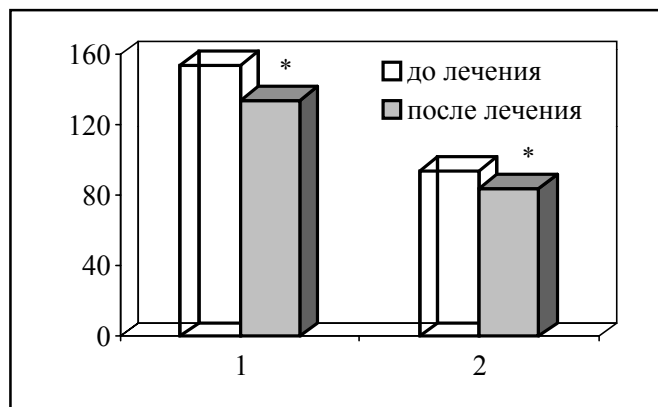


Рис. 1 Средние уровни систолического (1) и диастолического (2) артериального давления у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа до и после лечения цинтом (* - $p < 0,003$)

держания инсулина в крови равны $26,78 \pm 3,68$ мкЕД/мл и $21,38 \pm 2,16$ мкЕД/мл ($p < 0,02$). Что касается динамики глюкозы и инсулина, выявленных натощак, то после лечения цинтом не было отмечено достоверных изменений уровней этих показателей. Так, средний уровень глюкозы натощак до лечения составил $6,42 \pm 0,39$ ммоль/л, а после лечения – $6,48 \pm 0,45$ ммоль/л ($p > 0,05$). Соответствующие уровни инсулина натощак равны $10,64 \pm 1,02$ мкЕД/мл и $10,33 \pm 0,98$ мкЕД/мл ($p > 0,05$).

Динамика липидного спектра плазмы крови в результате лечения цинтом представлена в табл. 1. Как видно, не было достоверных изменений уровня ХС и ТГ, однако отмечалось увеличение антиатерогенного ХС ЛПВП. Никаких сдвигов в клиническом или биохимическом анализе крови после лечения не отмечено, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

В результате лечения цинтом только у 2 пациентов (14%) отмечалась сухость во рту и еще у 1 одного пациента возникла головная боль длительностью в 1 неделю. Однако, ни в одном из этих случаев не было необходимости в отмене препарата. К концу исследования суточная доза цинта

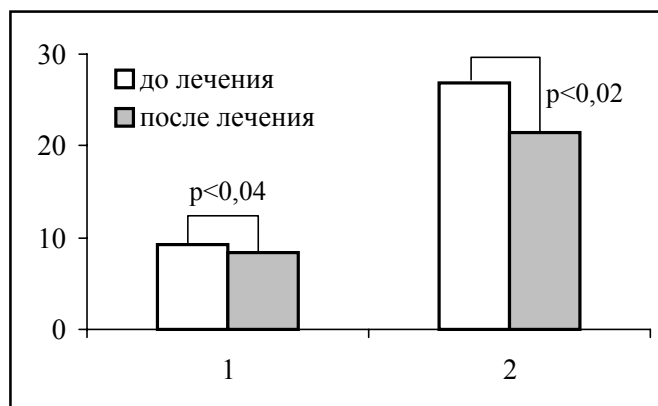


Рис. 2 Динамика глюкозы (1) и инсулина (2) через 2 часа после стандартного завтрака в результате 3-месячного лечения цинтом пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 1

Динамика липидного спектра плазмы крови у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа в результате 3-х месячного лечения цинтом

Параметры	До лечения	После лечения	Достоверность
Общий ХС	215,5±9,61	210,7±8,55	нд
ХС ЛПВП	38,3±1,41	42,93±1,61	p<0,01
Триглицериды	169,1±20,34	159,1±14,39	нд

составляла 0,2 мг у 3 больных (20%), 0,4 мг – у 6 больных (40%) и 0,6 мг у 6 пациентов (40%).

Обсуждение результатов

Результаты исследования свидетельствуют о благоприятных метаболических эффектах цинта. Выявлено достоверное снижение содержания в крови глюкозы и инсулина через 2 часа после стандартного завтрака. Это может свидетельствовать о повышении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого уровня глюкозы (чем до лечения) требуется выработка меньшего количества инсулина (почти на 20% меньше, чем до лечения). Поскольку в процессе исследования ни диета, ни дозы сахароснижающих препаратов не менялись, то повышение чувствительности тканей к инсулину можно отнести за счет цинта. Тем более, что цифры гликированного гемоглобина как до, так и после

исследования у всех пациентов находились в пределах 6,8-7,3%, что, по рекомендациям Европейской рабочей группы по диабету (1999 г.), соответствует удовлетворительной степени компенсации диабета [9]. Учитывая то обстоятельство, что при сахарном диабете отмечается как повышение инсулинорезистентности (ИР), так и снижение секреции инсулина, то благоприятный эффект цинта у таких больных очевиден. Ранее мы писали об уменьшении ИР в результате лечения больных с АГ без диабета [2]. При этом в качестве индекса ИР использовалось отношение глюкоза/инсулин через 2 часа после нагрузки глюкозой, которое наиболее объективно отражает состояние ИР [1]. Благоприятным метаболическим эффектом цинта следует считать и увеличение содержания ХС в антиатерогенных ЛПВП.

Что касается антигипертензивного эффекта цинта, то, хотя и отмечалось достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД, тем не менее только у 40% больных удалось достичь целевого уровня АД- 130/85 мм.рт.ст. и ниже. Это неудивительно, поскольку, как показывают результаты исследования НОТ, достижение интенсивного снижения АД в большинстве случаев возможно с помощью комбинированной терапии [10].

Таким образом, учитывая метаболические эффекты цинта, он может быть использован в качестве первоначального препарата выбора в случаях сочетания АГ как с синдромом инсулинорезистентности, так и сахарным диабетом 2 типа.

Литература

- Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. 1998; 12:19-23.
- Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Апарина Т.В., Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях // Кардиология. 1999; 1: 43-47.
- Metabolic Aspects of Hypertension- Ed. Norman M. Kaplan/Science Press. 1994, London, UK.
- Su H., Sheu W., Chin H. et al. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive obese individuals // Am. J. Hypertens. 1995; 8: 1067-1071.
- Chellingsworth M.C., Kendall M.J., Wright A.D. et al The effects of verapamil, diltiazem, nifedipine and propranolol on metabolic control in hypertensives with non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Hum. Hypertens. 1989; 3: 35-39.
- Araus-Pacheco C., Ramirez L.C., Rios J.M. et al. Hypoglycemia induced by angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with non –insulin- dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy // Am.J. Med. 1990; 89: 811-813.
- Lithell H. Consideration in the treatment of insulin resistance and related disorders with a new sympatholytic agent- Imidasole EI-i Receptor Agonist: New date on Hypertension and Related Pathologies / Congress of the ESC 18-th: Abstract Birmingham 1996
- 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertens. 1999; 17:151-183.
- European Diabetes Policy Group 1998. A desktop guide to Type 2 (non-insulin – dependent) diabetes mellitus // Diabetic Med. 1999; 16: 253-266.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al for the Hot Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. 1998; 351: 1755-1762.

Abstract

Metabolic effects of moxonidine (cynt) were examined in 15 patients with mild and moderate arterial hypertension (blood-pressure within 140-179/90-109 mm Hg, according to recommendations of WHO and WOH, 1999) combining with compensated diabetes of type II. After 3 month of treatment with the drug (titration of dosage from 0,2 mg to 0,6 mg) significant lowering of insuline and glucose levels in blood happened; level tests were performed two hours after standard breakfast (an equivalent of the tolerance test to glucose). Average level of glucose was 9,28±0,62 mM/l before treatment and 8,44±0,51 mM/l after treatment (p<0,04). Indicated results show an improvement of tissue sensitivity to insuline as there is need in less insuline in need after treatment with cynt for maintenance of lowered as before treatment level of glucose. Besides, growth of cholesterol content in lipoproteids of high density occurred as the result of cynt treatment of patients. A conclusion about favourable metabolic effects of cint and advisability of its usage as antihypertension drug for patients with AG and diabetes of type II was drawn.

Keywords: arterial hypertension, diabetes of type II, moxonidine.

Поступила 03/11-2000

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛОМ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Упницкий А.А., Маношкина Е.М., Кораблева Н.А., Белоусов Ю.Б.

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Основой современного лечения ХСН является применение препаратов, оказывающих модулирующее действие на повышенную активность нейрогормональных систем, в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторов. В настоящее время активно изучаются возможности этих препаратов в отношении улучшения показателей гемодинамики, толерантности к нагрузке, качества жизни (КЖ), прогноза и улучшения течения ХСН. В ряде исследований было продемонстрировано, что длительная терапия β -адреноблокаторами существенно улучшает отдаленный прогноз у больных с ХСН. Особенно это касается неселективного бета-блокатора с дополнительным α -блокирующим, вазодилиатирующим и антиоксидантным действием карведилола. Так, в исследовании, включавшем 415 больных с умеренной ХСН (Австралийско-Новозеландское исследование), риск смерти у больных, принимавших карведилол, был ниже на 28 % ($p = 0,034$) [1]. В USA Carvedilol Heart Failure Trial Program (Американское исследование карведилола при ХСН) было включено 1094 пациента со стабильной ХСН II – IV ФК по NYHA и фракцией выброса левого желудочка $< 35\%$, которые двойным слепым методом получали карведилол в различных суточных дозах или плацебо по одному из четырех протоколов в течение от 6 до 12 месяцев [2]. Исследование было завершено досрочно из-за достоверно лучшей выживаемости пациентов, получавших карведилол (снижение риска смерти составило 65%, $p < 0,001$).

В оценке эффективности лечения при ХСН используются три уровня оценки:

- 1) клинический и гемодинамический эффекты;
- 2) влияние на КЖ;
- 3) влияние на прогноз жизни.

Анализ КЖ пациентов приобретает особую значимость при изучении клинико-гемодинамических эффектов лекарственных средств, применяемых для лечения ХСН, так как прямая связь клинических данных с количественными показателями сократимости миокарда часто отсутствует (Lipicky R.J., Packer M., цит. по [3]). По данным отечественных [3] и зарубежных [4] авторов, КЖ пациентов при ХСН значительно снижено и, на наш взгляд, должно служить одним из важных критериев оценки эффективности и безопасности лекарственных средств при фармакотерапии ХСН. Вместе с тем, работ, посвященных оценке влияния современных β -блокаторов и, в частности, карведилола, на КЖ пациентов с ХСН, очень мало.

Материал и методы

В исследование было включено 47 больных с ХСН II – IV функциональных классов (ФК) по NYHA (Нью-Йорк-

кой ассоциации кардиологов) и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 40\%$. Все включенные в исследование пациенты получали эналаприл (Ренитек, фирма “MSD”, Швейцария). Помимо этого, пациенты получали двойным слепым методом карведилол (Дилатренд, фирма “F. Hoffman-La-Roshe”, Швейцария) или плацебо (29 пациентов); еще 18 пациентов получали только эналаприл без карведилола или плацебо.

В группу эналаприла, таким образом, вошло 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин), средний возраст пациентов составлял $64,1 \pm 7,39$ года. II ФК по NYHA был у 16 человек, III ФК – у 10 и IV – у 4 человек.

В группу карведилола вошло 17 пациентов (14 мужчин и 3 женщины), средний возраст которых составил $62,8 \pm 2,1$ года. II ФК по NYHA был у 5 человек, III ФК – у 10 и IV – у 2 человек.

Стаж сердечной недостаточности к моменту включения в исследование составлял от 6 месяцев до 6 лет, в среднем – $3,6 \pm 0,8$ года. У 27 из 30 пациентов в группе эналаприла и у 15 из 17 пациентов в группе карведилола причиной сердечной недостаточности была ишемическая болезнь сердца (ИБС). Гипертоническая болезнь в анамнезе была у 11 из 17 пациентов в группе карведилола и у 18 из 30 пациентов в группе эналаприла. ФВ ЛЖ составляла в группе эналаприла $30,2 \pm 1,5\%$; в группе карведилола – $35,5 \pm 1,7\%$. В группе эналаприла дигоксин принимали 7 пациентов, диуретики – 15 и нитраты – 20 пациентов. В группе карведилола дигоксин принимали 5 пациентов, диуретики – 10 и нитраты – 13 пациентов. Сравнительная характеристика групп приведена в табл. 1.

Карведилол назначался пациентам в стабильном состоянии под контролем ЧСС, АД и ЭКГ, начиная с дозы $3,125$ мг х 2 раза в сутки с последующим постепенным ее увеличением при условии переносимости предыдущей дозы. В результате поддерживающую дозу $12,5$ мг/сутки получали 3 пациента, 25 мг/сутки – 12 пациентов и 50 мг/сутки – 2 пациента. Лечение в обеих группах проводилось в течение 1 года, контрольное обследование проводилось каждые 3 месяца.

Для оценки качества жизни пациентов с ХСН нами применялся опросник “SF-36 Health Survey” [5], который включает 11 вопросов, касающихся оценки самим пациентом состояния своего здоровья, и позволяет оценить общее состояние здоровья больного в момент опроса, динамику общего состояния здоровья, повседневную активность, его социальную функцию, работоспособность, физическое и психологическое состояние, а также самооценку здоровья. Пациенты самостоятельно заполняли опросник перед на-

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных, получавших эналаприл и карведилол+эналаприл

Показатель	Карведилол (n=17)	Эналаприл (n=30)
Пол (Муж/Жен)	14/3	25/5
Средний возраст, лет (M±m)	62,8±2,1	64,1±7,39
II/III/IV ФК по NYHA	5 / 10 / 2	16 / 10 / 4
Сопутствующая терапия:		
Дигоксин, кол-во пац-тов	5	7
Диуретики, кол-во пац-тов	10	15
Нитраты, кол-во пац-тов	13	20
Фракция выброса ЛЖ ср. исходн., % (M±m)	35,5±1,7	30,2±1,5

Примечание: Различия по всем приведенным показателям между двумя группами достоверны. ЛЖ – левый желудочек. ФК – функциональный класс

чалом исследования и по окончании 6-месячного курса лечения. После заполнения опросники обрабатывались, в результате были получены количественные данные, которые вводились в базу данных и затем подвергались математической обработке в системе SAS.

Результаты

Через 6 месяцев приема карведилола в комбинации с эналаприлом отмечалось улучшение самооценки здоровья у 60% больных ($p < 0,05$); у 40% больных имела место тенденция к улучшению динамики общего состояния здоровья, увеличению повседневной активности (у 60% больных) и работоспособности, связанной с эмоциональным статусом (у 40% больных), улучшению социальной адаптации (у 40% больных), физического (53,3%) и психологического (46,7%) состояния, повышению суммарного индекса КЖ (у 53,3% больных) (табл.2).

Через 1 год наблюдалось дальнейшее улучшение большинства показателей КЖ: повышение самооценки здоровья (у 64,3% больных, $p < 0,01$), динамики общего состояния здоровья у 42,9% больных, повышение повседневной активности у 57,1% пациентов, работоспособности - у 50%, физического состояния - у 64,3%, психологического статуса - у 50%, увеличение суммарного индекса КЖ - у 64,3% больных (табл.3).

Через 6 месяцев приема плацебо с эналаприлом отмечалась следующая динамика показателей КЖ: улучшение физического состояния у 50% больных ($p < 0,01$), повышение самооценки здоровья у 62,5% больных ($p < 0,05$), тенденция к увеличению работоспособности отмечалась у 50%, к улучшению социального функционирования - у 50%, психологического статуса - у 50%, увеличению суммарного индекса КЖ - у 50% пациентов (табл.2).

Через 1 год приема эналаприла плюс плацебо у пациентов отмечалась положительная динамика общего состояния здоровья у 62,5% больных ($p < 0,05$), увеличение работоспособности у 50% больных ($p < 0,05$), улучшение психологического состояния у 87,5% больных ($p < 0,001$), увеличение повседневной активности у 50% больных, повышение самооценки здоровья у 50% больных, увеличение суммарного индекса КЖ у 87,5% больных ($p < 0,01$). К концу 1 года у больных отмечалось достоверное улучшение динамики общего состояния здоровья ($p < 0,05$) и работоспособности ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми за первые полгода лечения (табл.3).

При сравнительном анализе показателей КЖ получены следующие данные: через 6 месяцев лечения эналаприлом отмечалось достоверное улучшение физического состояния по сравнению с лечением комбинацией карведилола с эналаприлом ($p < 0,05$); через 1 год лечения на эналаприле выявлено достоверное улучшение динамики общего состояния ($p < 0,05$), работоспособности ($p < 0,05$) и психологического статуса ($p < 0,01$) по сравнению с лечением комбинацией эналаприла с карведилолом.

Обсуждение

Неселективный β -адреноблокатор с вазодилатирующи-

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни пациентов с ХСН через 6 месяцев лечения

Составляющие КЖ	Карведилол			Эналаприл		
	улучшение	без изменений	ухудшение	улучшение	без изменений	ухудшение
1.Общее состояние в момент осмотра	20%	73,3%	6,7%	25%	62,5%	12,5%
2.Динамика общего состояния	40%	26,7%	33,3%	12,5%	75%	12,5%
3.Повседневная активность	60%	13,3%	26,7%	37,5%	25%	37,5%
4.Работоспособность	46,7%	33,3%	20%	50%	12,5%	37,5%
5.Социальная адаптация	40%	46,7%	13,3%	50%	37,5%	12,5%
6.Физическое состояние	53,3%	26,7%	20%	50%	50%	0%
7.Психологический статус	46,7%	6,6%	46,7%	50%	25%	25%
8.Самооценка здоровья	60%	20%	20%	62,5%	25%	12,5%
9.Суммарный индекс КЖ	58,3%	6,7%	40%	50%	12,5%	37,5%

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни пациентов с ХСН через 1 год лечения

Составляющие КЖ	Карведилол			Эналаприл		
	улучшение	без изменений	ухудшение	улучшение	без изменений	ухудшение
1.Общее состояние в момент осмотра	28,6%	64,3%	7,1%	25%	75%	0%
2.Динамика общего состояния	42,9%	28,5%	28,6%	62,5%	37,5%	0%
3.Повседневная активность	57,1%	7,2%	35,7%	50%	25%	25%
4.Работоспособность	50%	21,4%	28,6%	50%	50%	0%
5.Социальная адаптация	35,7%	50%	14,3%	50%	37,5%	12,5%
6.Физическое состояние	64,3%	7,1%	28,6%	37,5%	50%	12,5%
7.Психологический статус	50%	14,3%	35,7%	87,5%	12,5%	0%
8.Самооценка здоровья	64,3%	21,4%	14,3%	50%	25%	25%
9.Суммарный индекс КЖ	64,3%	0%	35,7%	87,5%	0%	12,5%

ми свойствами карведилол является единственным препаратом, применение которого сопровождалось статистически достоверным улучшением выживаемости, при анализе, включавшем всех больных, участвовавших в многоцентровой программе исследований по применению карведилола при сердечной недостаточности в США, независимо от этиологии заболевания [6]. То есть, в рандомизированных клинических исследованиях были выявлены преимущества карведилола перед остальными препаратами в отношении улучшения количественных показателей жизни. Вместе с тем, ХСН является заболеванием, которое значительно снижает не только количественные, но и качественные показатели жизни, что необходимо учитывать при оценке эффективности применяемых у данной категории пациентов лекарственных средств.

Проведенное нами исследование показало, что карведилол оказывает благоприятное влияние на большинство показателей КЖ пациентов с ХСН при лечении им как в течение 6 месяцев, так и в течение 1 года, причем через год это действие на такие показатели, как общее состояние в момент осмотра, физическое состояние и, особенно, суммарный индекс КЖ даже превосходило достигнутое в течение первых 6 месяцев лечения.

Литература

1. Australia – New Zeland Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet.-1997.-V.349.-№9049.-P.375-380.
2. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N.Engl.J.Med.-1996.-V.334.-P.1349-1355.
3. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Тер.арх.-1999.-№8.-С.10-12.
4. Rector T.S., Francis G.S., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 1: patient perceived dysfunction and its poor correlation with maximal exercise tests. Heart Failure.-1987.-V.10.-P.192-196.
5. Shu F.Ho, M.S.O'Mahony, J.Steward, et al. Functional status and quality of life in older people with heart failure – a community-based study. Europ.Heart J.-1999.-V.20, Abstr.Suppl., - P.10.
6. Fowler M.B. b-blockers in heart failure. Do they improve the quality as well as the quantity of life? Eur.Heart J.-1998.-V.19 (Suppl.P.), P. P17-P25.

Поступила 09/10-2000

* * *

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСТОЯНИЯ
КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЧПЭС

Иванов А.П., Трусова Г.С., Сдобнякова Н.С.

Тверская медицинская академия, Тверской кардиологический центр

Резюме

Изучены особенности проведения программированной чреспищеводной электрокардиостимуляции (ПЧПЭС) у 84 больных ИБС и 35 здоровых с целью выявления новых дополнительных критериев снижения коронарного резерва (КР). Выявлено, что у 22,8% здоровых и 38,1% больных с коронарной патологией при ПЧПЭС в момент достижения рефрактерности миокарда появлялись признаки блокад ножек пучка Гиса (БНПГ), которые в случаях патологии наблюдались на фоне сниженного КР. При этом у здоровых наличие этого феномена чаще сочеталось с высокой проводимостью в атриовентрикулярном (АВ) соединении. Напротив, у больных ИБС с БНПГ в сравнении с аналогичной подгруппой здоровых лиц, блокады проведения сопровождалась существенным удлинением эффективного рефрактерного периода (соответственно, $258,6 \pm 15,4$ и $232,1 \pm 12,8$ мс; $p < 0,01$). Вместе с этим, время сохранения БНПГ (период «уязвимости») оказался значительно больше у больных в сравнении со здоровыми (соответственно, $91,8 \pm 8,3$ и $18,4 \pm 2,1$ мс; $p < 0,001$). Одновременно отмечено достоверное удлинение периода «уязвимости» по мере нарастания тяжести заболевания, а в случае появления порога ишемии на низких частотах стимуляции, отмечено сочетание БНПГ со скрытыми нарушениями проведения в АВ соединении. Сделан вывод о возможности использования параметров, изучаемых при ПЧПЭС, для уточнения наличия и степени тяжести КР.

Ключевые слова: стенокардия, чреспищеводная электрокардиостимуляция, коронарный резерв

В диагностике состояния коронарного резерва у больных хронической ИБС все большее внимание исследователей привлекает метод чреспищеводной электростимуляции (ЧПЭС) сердца [1,2], имеющий высокую специфичность и чувствительность - соответственно, 74 и 78% [3]. Основное значение при проведении ЧПЭС придается изменениям конечной части желудочкового комплекса - сегменту ST [1]. При этом отмечается высокая корреляция частоты стимуляции с появлением ишемии миокарда и функциональным классом стенокардии [4]. Однако взаимосвязь электрических и гемодинамических явлений в миокарде при ИБС до конца не изучена. Так, нередко в ходе искусственного учащения ритма возникает частотно-зависимая блокада ножек пучка Гиса [5], что объясняется невозможностью полного восстановления соответствующего участка проводящей системы сердца при значительной искусственной тахикардии [6].

Общеизвестно появление внутрижелудочковой блокады при проведении различных нагрузочных проб, в частности - велоэргометрии [7,8]. При этом отрицательное значение, возможно, имеет и возникающая при таких блокадах асинхронность движения межжелудочковой перегородки в период систолы [9], что может явиться основой возникновения функциональной аберрации желудочкового комплекса при учащении ритма и спонтанно исчезающее при прекращении стимуляции [6]. При этом доказано, что возникновение блокады левой ножки пучка Гиса имеет прогностически неблагоприятное значение [10], указывая на более тяжелое поражение миокарда, поскольку она имеет двойное кровоснабжение: от левой передней нисходящей и правой задней нисходящей артерий [11,12]. Кроме того, в единичных работах показано, что значительное уширение комплекса QRS (более 170 мс) коррелирует со сниже-

нием фракции выброса, подтверждая наличие более выраженных функциональных расстройств при ИБС [13]. Развитие таких нарушений проводимости может сделать невозможной не только правильную трактовку полученных результатов, но и существенно изменить состояние центральной гемодинамики, неблагоприятно воздействуя на уже ишемизированный миокард [14].

Вместе с тем, продолжается активный поиск новых проявлений степени тяжести хронической коронарной недостаточности, что требует более детального изучения динамики сегмента ST и типа гемодинамического реагирования при ЧПЭС [2,3]. Целью настоящего исследования явилось изучение дополнительных критериев определения состояния коронарного резерва при проведении ЧПЭС у больных с различным функциональным классом стенокардии.

Материал и методы

Обследовано 84 больных ИБС с приступами стенокардии напряжения I-III функциональных классов (ФК) в возрасте 42-65 лет (средний возраст - $46,6 \pm 7,2$ года) и 35 лиц с отсутствием коронарной патологии в возрасте 38-56 лет (средний возраст - $42,4 \pm 4,1$ года). Всем обследованным проводилась ЧПЭС по общепринятой методике [1] с использованием кардиостимулятора Cordelectro (Литва). Изучались стандартные электрофизиологические параметры: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ), отмечалась частота стимуляции при появлении функциональной блокады в АВ-соединении (точка Венкебаха). При появлении депрессии сегмента ST оценивалась частота стимуляции при возникновении ишемических изменений, а также характер восстановительного периода после прекращения ЧПЭС. Ме-

тодом программированной стимуляции определялся эффективный рефрактерный период (ЭРП) в АВ соединении. Базовая частота ритмовождения составляла 100 имп/мин с одним тестирующим импульсом, задержка которого последовательно уменьшалась от максимальной (350-400 мс) до минимальной, не вызывающей ответной деполяризации желудочков. При каждой задержке отмечался характер ответа сердца (форма комплекса QRS), возникающего после нанесения тестирующего импульса. Деформация и уширение последнего классифицировались как блокада внутрижелудочкового проведения [5].

Результаты исследования заносились вручную в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывались с помощью прикладных программ вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

У больных при отсутствии коронарной патологии изменений со стороны электрофизиологических показателей, характеризующих функцию автоматизма сердца, не выявлено. В то же время, у 6 обследованных (17,1%) точка Венкебаха регистрировалась на частотах, превышающих 180 имп/мин, что может характеризовать гиперфункцию АВ-соединения, возможно, вследствие избыточных вегетативных влияний [2]. Вместе с тем, длительность ЭРП не превышала допустимой величины. Желудочковый ответ на всех частотах учащающей стимуляции характеризовался узкими комплексами QRS, аналогичными исходным. Подобные ответы выявлены и при программированной стимуляции у 27 (77,2%) обследованных. Однако в 8 (22,8%) случаях при нанесении тестирующего импульса с интервалом задержки, близким к ЭРП, желудочковый комплекс оказался уширенным (> 120 мс) и деформированным. При этом в 6 случаях его морфология соответствовала полной блокаде левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), а в 2 - блокаде правой ножки пучка Гиса (ПНПГ). Депрессия сегмента ST более 2 мм при учащающей ЧПЭС имела в 7 наблюдениях, однако ни в одном случае она не сохранялась после отключения стимулятора. Подобная динамика сегмента ST, по мнению С.Г.Козлова и соавт. [1], не характерна для сниженного коронарного резерва миокарда и свидетельствует лишь о транзиторных, тахизависимых изменениях ЭКГ при искусственном учащении ритма сердца.

При обследовании больных ИБС электрофизиологические показатели как функции автоматизма, так и проводимости, оказались нормальными, при этом, в отличие от пре-

дыдущей группы, параметр точки Венкебаха ни в одном случае не превышал 180 имп/мин, но часто (у 35% обследованных) приближался к нижней границе нормы (130 имп/мин). При сравнении с контрольной группой, у больных ИБС частота ритма, на которой регистрировалась точка Венкебаха, оказалась достоверно ниже (соответственно, $150,1 \pm 7,2$ и $186,2 \pm 6,1$ имп/мин; $p < 0,01$). Примечательно, что учащение сердечного ритма во всех случаях сопровождалось депрессией сегмента ST > 2 мм, с сохранением этих изменений после прекращения ЧПЭС, что характеризовало снижение коронарного резерва [1,2]. Одновременно с этим, в 8 (9,5%) случаях на частотах стимуляции 140-160 имп/мин возникали уширение и деформация комплекса QRS по типу полной блокады ЛНПГ, которая исчезала одновременно с прекращением стимуляции. При проведении программированной ЧПЭС изменения комплекса QRS отмечены уже у 32 (38,1%) больных, причем в 26 (81,2%) случаях имела полная блокада ЛНПГ, а у 6 (18,8%) больных - полная блокада ПНПГ. У остальных 52 (61,9%) наблюдаемых желудочковый комплекс при всех задержках тестирующего импульса оставался узким и морфологически соответствовал исходному.

Как видно из полученных данных, блокада внутрижелудочкового проведения несколько чаще (38,1%) возникала у больных ИБС, чем при отсутствии патологии коронарных артерий (22,8%). Недостоверность различий, возможно, обусловлена малочисленностью группы наблюдения. Вместе с тем, нарушения внутрижелудочковой проводимости при физической нагрузке чаще выявлялись у больных ИБС по сравнению с лицами без коронарной патологии (в 32-65% случаях) [7,8]. Обращало на себя внимание достоверное превалирование развития блокады ЛНПГ (81,2%) в отличие от блокады ПНПГ (18,8%; $p < 0,001$), что согласуется с некоторыми литературными данными [8]. Большинство авторов считает, что нарушение проведения по ЛНПГ свидетельствует о более тяжелом поражении миокарда у больных ИБС [10,12,13].

Сравнение изучаемых электрофизиологических параметров при наличии и отсутствии ИБС у лиц с различным характером внутрижелудочкового проведения показало, что у лиц без патологии коронарных сосудов (табл. 1) существенные различия имелись только по частоте ЧПЭС с появлением точки Венкебаха, которая оказалась достоверно выше у обследованных с блокадой ножек пучка Гиса ($p < 0,01$). В то же время, у больных ИБС (табл. 2) изменения касались лишь показателей ЭРП, значения которых

Таблица 1

Электрофизиологические параметры у лиц с отсутствием коронарной патологии ($M \pm m$)

Группы наблюдения	ВВФСУ (мс)	КВВФСУ (мс)	Точка Венкебаха (имп/мин)	ЭРП (мс)
Без блокады (n=27)	1218,1 $\pm$ 62,8	254,2 $\pm$ 11,4	160,1 $\pm$ 8,4	258,5 $\pm$ 11,9
С блокадой (n=8)	1320,0 $\pm$ 32,4	290,2 $\pm$ 13,1	194,6 $\pm$ 11,2	232,1 $\pm$ 12,8
p	нд	нд	$p < 0,01$	нд

Примечание: нд – нет достоверных различий между группами

Таблица 2

Электрофизиологические параметры у больных с хронической ИБС ($M \pm m$)

Группы наблюдения	ВВФСУ (мс)	КВВФСУ (мс)	Точка Венкебаха (имп/мин)	ЭРП (мс)
Без блокады	1112,3 $\pm$ 38,8	301,3 $\pm$ 11,2	158,4 $\pm$ 9,8	211,2 $\pm$ 7,8
С блокадой	1231,1 $\pm$ 22,4	289,9 $\pm$ 13,6	141,6 $\pm$ 3,8	258,6 $\pm$ 15,4
p (n=52)	нд	нд	нд	$p < 0,01$

Примечание: нд – нет достоверных различий между группами

Таблица 3

Электрофизиологические параметры у больных с наличием и отсутствием патологии коронарных артерий при появлении блокад ножек пучка Гиса ($M \pm m$)

Группы наблюдения	ЭРП (мс)	Уязвимость (мс)	Точка Венкебаха (имп/мин)
Без ИБС (n=8)	231,1 $\pm$ 12,8	18,4 $\pm$ 2,1	194,6 $\pm$ 11,2
С ИБС (n=32)	258,6 $\pm$ 15,4	91,8 $\pm$ 8,3	141,6 $\pm$ 13,8
p	нд	p<0,001	нд

Примечание: нд – нет достоверных различий между группами

значительно преобладали у лиц с нарушениями внутрижелудочкового проведения.

При выявлении преходящей блокады ножек пучка Гиса в ходе программированной ЧПЭС изучалась длительность ее регистрации, которая рассчитывалась как разность между максимальной и минимальной задержками тестирующего импульса с сохранением деформации комплекса QRS, обозначенная нами как «уязвимость». При сравнении полученных данных у обследованных с наличием и отсутствием ИБС выявлены весьма интересные различия (табл. 3). Как видно из приведенных данных, у обследованных с блокадами ножек пучка Гиса без коронарной патологии определялась гиперфункция АВ соединения, проявлявшаяся в значительном увеличении частоты стимуляции до достижения точки Венкебаха. Одновременно с этим, уязвимость кардиоцикла для внутрижелудочковых блокад были более чем в 3 раза меньше, чем у больных ИБС. Описание подобного феномена в доступной нам литературе не было найдено.

Таким образом, не только факт появления блокады ножек пучка Гиса при программированной ЧПЭС, но и уязвимость кардиоцикла при ее формировании, может быть дополнительным дифференциальным признаком сниженного коронарного резерва.

Вместе с тем, известно, что способ ЧПЭС позволяет с определенной долей вероятности определить функциональный класс (ФК) стенокардии, учитывая частоту стимуляции с появлением ишемических изменений ЭКГ [1,2,4].

Литература

1. Козлов С.Г., Миронова И.Ю., Лякишев А.А. и др. Значение чреспищеводной электрокардиостимуляции предсердий в диагностике ишемической болезни сердца. // Тер. архив. 1991; 1: 108-111.
2. Иванов А.П. Диагностическое значение и особенности применения чреспищеводной электрокардиостимуляции у больных с нарушениями сердечного ритма и ишемической болезнью сердца, в амбулаторных условиях. Дисс. канд. мед. наук. - Тверь, 1996.
3. Аронов Д.М., Лупанов Б.П. Функциональные пробы в кардиологии. Проба с чреспищеводной электростимуляцией предсердий. // Кардиология. 1996; 4: 95-98.
4. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста. // Тер. архив. 1992; 10: 76-79.

Таблица 4

Динамика электрофизиологических показателей у больных ИБС с блокадой ножек пучка Гиса в зависимости от порога развития ишемии миокарда ($M \pm m$)

Порог ишемии	ЭРП (мс)	Уязвимость (мс)	Точка Венкебаха (имп/мин)
≤ 100 (n=14)	242,8 $\pm$ 15,4	122,1 $\pm$ 16,4	132,2 $\pm$ 16,4
120-140 (n=32)	261,2 $\pm$ 11,1	91,6 $\pm$ 17,1 p<0,01	168,1 $\pm$ 15,2 p<0,01
≥ 160 (n=38)	254,4 $\pm$ 12,3	72,3 $\pm$ 14,0 p<0,001	170,4 $\pm$ 16,6

Примечание: достоверность различий определена по сравнению с предыдущей группой наблюдения.

Исходя из этого, проведен анализ изучаемых в ходе ЧПЭС показателей в зависимости от частоты стимуляции, при которой появляется горизонтальная депрессия сегмента ST > 2 мм, сохраняющаяся после прекращения исследования. В таблице 4 представлены результаты обследования больных ИБС, у которых при проведении программированной ЧПЭС выявлены нарушения внутрижелудочкового проведения. Как видно из приведенных данных, по мере увеличения частоты стимуляции с появлением ишемии миокарда, что клинически соответствует уменьшению ФК стабильной стенокардии, достоверно снижается продолжительность уязвимого периода миокарда. Вместе с тем, параллельно происходит увеличение уровня частоты стимуляции при достижении точки Венкебаха. Примечательно, что величина последнего оказалась существенно ниже у больных, у которых ишемические изменения сегмента ST возникали на частотах ЧПЭС меньших или равных 100 имп/мин и составляли 132,2 $\pm$ 6,4 имп/мин. Эта величина являлась критической, уменьшение ее ассоциировалось с появлением скрытого нарушения проведения в АВ соединении [2].

Следовательно, у обследованных с тяжелой коронарной патологией (III-IV ФК) страдает как внутрижелудочковая, так и АВ проводимость, что, несомненно, указывает на более тяжелое поражение миокарда, проявляющееся в значительном функциональном расстройстве сердечной деятельности на фоне низкого коронарного резерва.

5. Рычков А.Ю., Кузьмина Е.Н., Кляшев С.М. Широкие комплексы QRS при чреспищеводной электрокардиостимуляции. // Тер. архив. 1996; 12: 70-71.
6. Tchou P.J., Jozayeri M., Avita H.B. et al. Wide QRS tachycardias: Mechanisms differential diagnosis and acute management. / Ed. by G.V. Naccarelli. Cardiac arrhythmias: A practical approach. Mount Kisco. N.Y. Futur Publishing. 1991; 217-242.
7. Wayne Y., Bishop R., Cook L., Spodich D. Exercise-induced bundle branch block. // Am. J. Cardiol. 1983; 52: 283-286.
8. Bounhoure J., Donzeau J., Doazan J. et al. Complete bundle branch block during exercise test: clinical and coronary angiography data. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1991; 842: 167-171.
9. Abbasi A.S., Eber L.M., Ne Alpin R.K., Kattus A.A. Paradoxal

- motion of the intraventricular septum in left bundle branch block. // Circulation. 1974; 49: 423.
10. Grody T.A., Chiu A.C., Snader C.E. et al. Prognostic significance of exercise-induced left bundle branch block // JAMA. 1998; 279: 153-156 .
11. Махмудходжаев С.А., Лупанов В.П., Сидоренко Б.А. Нарушения внутрижелудочкового проведения при пробах с дозированной физической нагрузкой в диагностике ишемической болезни сердца. // Кардиология. 1988; 1: 96-99.
12. Chou T. Stress testing. In: Electrocardiography in clinical practice. Philadelphia. PA WB Saunders Co. 1995; 939-950.
13. Recke S.H., Esperer H.D., Eberlein U. et al. Assessment of left ventricular function from the electrocardiogram in left bundle branch block. // Int.J.Cardiol. 1989; 24(3): 297-304.
14. Маев И.В., Вьюнкова Е.Г. Изменения гемодинамики при блокадах ножек пучка Гиса. // Кардиология. 1992; 4: 80-83.

Abstract

Peculiarities of programmed through-oesophagus electrocardiostimulation (PTOECS) in 84 coronary patients and 35 healthy have been studied with the purpose of exposure of new additional criterions of lowering of coronary reserve (CR). It was discovered that 22,8% of healthy people and 38,1% patients with coronary pathology by PTOECS had signs of blocades of fasciculus atrioventricularis (BFAV) at the moment of achievement of reflexivity of miocardium, which were present on the background of lowered CR in cases of pathology. Healthy people had the presence of this phenomenon more often in combination with high level of conductivity in atrioventricular (AV) combination by that. On the contrary, coronary patients with BFAV had blocades of conducting accompanied by essential prolongation of effective refractering period, compared to analogue subgroup of healthy persons (correspondingly, $258,6 \pm 15,4$ and $232,1 \pm 12,8$ mls?; $p < 0,01$). Time of preservation of BFAV (period of "vulnerability") appeared to be significantly longer in patients, compared to healthy people (correspondingly, $91,8 \pm 8,3$ and $18,4 \pm 2,1$ ms; $p < 0,001$). Significant prolongation of a period of "vulnerability" was noted at the same time with the growth of the dangerousness of illness; combination of BFAV with hidden disturbance of conductivity in AV combination was noted in case of appearance of ischemic threshold on low frequencies of stimulation. The conclusion about possibility of using of parameters studied by PTOECS for specification of presence and grade of dangerousness of CR, was drawn.

Keywords: stenocardia, through-oesophagus electrocardiostimulation, coronary reserve

Поступила 18/04-2000

* * *

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ИССЛЕДОВАНИЯ В ХРОНИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ РОЛИ ТОНУСА СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА****Смирнов В. М.**

Кафедра физиологии Российского государственного медицинского университета, Москва.

В последние годы появились экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что симпатический нерв оказывает постоянное (тоническое) стимулирующее влияние на деятельность сердца, что противоречит сложившимся (классическим) представлениям о регуляции деятельности сердца симпатическим нервом. Однако полученные нами экспериментальные данные в условиях хронического эксперимента с блокадой симпатической и парасимпатической нервной системы фармакологическими препаратами, напротив, подтверждают классические представления об отсутствии тонического влияния симпатического нерва на сердце. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в опытах других исследователей, согласно нашим данным, является результатом действия условий эксперимента (вид и глубина наркоза, возможная гипотермия, длительность эксперимента, вид фармакологических препаратов). ЧСС, в отличие от тонуса кровеносных сосудов, определяется в покое степенью выраженности тонуса блуждающего нерва и гуморальными веществами, циркулирующими в крови. Классические представления об отсутствии тонуса симпатических нервов для сердца остаются в силе.

Ключевые слова: сердце, симпатический нерв и его тонус, регуляция.

Изменение тонуса вегетативных нервов, в случае его наличия, сопровождается двояким эффектом в деятельности регулируемого органа: угнетением или усилением его функции. В частности, при увеличении тонуса симпатического нерва наблюдалось бы учащение, а при понижении его тонуса - урежение ЧСС. Однако, наличие тонуса симпатического нерва для сердца признается не всеми авторами [5]. Большинство исследователей считает, что, в отличие от ярко выраженного тонуса вагуса, тонус симпатикуса для сердца выражен слабо или совсем не наблюдается [1, 2]. Это подтверждается, в частности, результатами опытов, в которых обнаружено, что выключение симпатической нервной системы резерпином или пропранололом [7, 9] уменьшает степень выраженности атропиновой и ваготомической тахикардии у собак и кошек лишь незначительно. Выключение симпатической нервной системы пропранололом у интактных собак и людей либо не изменяло ЧСС [11], либо снижало ее также незначительно [8].

Имеется и противоположное мнение - тонус симпатического нерва для сердца выражен достаточно хорошо. В частности, о наличии тонуса симпатической нервной системы свидетельствуют эксперименты, выполненные в условиях наркоза при температуре 20-25°C на серебристом каресе, ЧСС у которого после блокады бета-адренорецепторов пропранололом (1 мг/кг) уменьшилась на 22% [6]. У этих животных обнаружена с помощью флуоресцентного метода адренергическая иннервация в стенках всех камер сердца [6]. По мнению некоторых авторов [10], наиболее ярко выражен тонус симпатического нерва у кроликов, крыс и кур. Более убедительные экспериментальные данные получили другие исследователи [4]: они наблюдали при подавлении активности симпатической нервной системы у собак уменьшение ЧСС с 100 до 60 уд/мин, то есть на 40 %. Это постоянное влияние симпатического нерва называется его тонусом, отмечают авторы. Но в состоянии покоя тонус

блуждающего нерва преобладает над тонусом симпатического нерва, поскольку ритм полностью денервированного сердца (собственный ритм) существенно выше, чем интактного [4]. Близкие к этим результаты получены и другими исследователями, также в опытах на собаках, ЧСС у которых после инъекции пропранолола - блокатора бета-адренорецепторов, уменьшалась на 25 % [12].

Таким образом, противоречивость цитированных данных побудила нас продолжить эти исследования с целью уточнения степени выраженности тонуса симпатического нерва и его роли в регуляции деятельности сердца.

Материалы и методы

Поскольку известно, что наркоз может существенно изменить тонус ЦНС и, естественно, вегетативной нервной системы, для уточнения степени выраженности тонуса симпатического нерва исследования выполнялись в хронических условиях без каких-либо хирургических вмешательств и без наркоза (регистрировали только ЭКГ). Подопытным животным делали инъекции только фармакологических препаратов, выключающих симпатический или парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В экспериментах животные находились в естественной позе в спокойном состоянии в условиях, исключающих их движения [7].

Опыты выполнены на 82-х голубях и 38-ми собаках. Фармакологические препараты вводили голубям внутримышечно, собакам - подкожно (в холку). Парасимпатическую нервную систему выключали атропином или метацином (2-3 мг/кг), симпатическую - пропранололом (1-3 мг/кг) или орнидом (20-30 мг/кг). Эти дозы фармакологических препаратов, как показали наши исследования, надежно блокируют симпатическую и парасимпатическую нервную систему.

Голубей фиксировали бинтованием поперек тела так, что крылья и лапки были не туго прижаты к телу, а голо-

ва, шея и хвост оставались свободными. Забинтованного голубя помещали в естественной позе в небольшое выполненное из ваты углубление в виде гнезда. Голубь был отгорожен от экспериментатора небольшим экраном. Собака фиксировалась лямками и стояла в станке рядом с экспериментатором.

Протяжку бумаги на регистраторе включали и выключали бесшумно с помощью прижимных роликов лентопротяжного механизма, мотор которого работал непрерывно во время всего опыта. Возникающий при этом постоянный небольшой фоновый шум уменьшал помехи других слабых звуковых сигналов, проникающих в лабораторию.

В каждом опыте контрольную регистрацию ЭКГ осуществляли многократно в течение 20-40 минут, до установления стабильной ЧСС на возможно низком уровне, когда животное находилось в опыте спокойным. Спустя 10-15 минут от начала регистрации низкой устойчивой ЧСС, вводили фармакологические препараты, выключающие симпатический или парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Особенностью хронических экспериментов, выполненных без наркоза и оперативных вмешательств, являлось также и то, что, наряду с атропином, для выключения блуждающего нерва применяли метацин, который, как известно, является более сильным блокатором М-холинорецепторов и не проникает через гематоэнцефалический барьер, что исключало центральное действие препарата, в отличие от атропина.

Контрольную серию опытов выполняли в условиях хирургической стадии уретанового наркоза (1,5-2 г/кг, внутривенно).

В контрольных опытах в условиях хирургической стадии уретанового наркоза, искусственной вентиляции легких препаровали симпатические нервы в грудной полости. Грудную полость вскрывали посредством продольного разреза грудины на фоне искусственного дыхания. На шее препарировали и на уровне гортани перерезали оба блуждающих нерва. В грудной полости препарировали правый звездчатый ганглий. Для доступа к ганглию в опытах на крысах и морских свинках перевязывали и пересекали плечеголовную артерию и головную полую вену. Находили звездчатый ганглий, который расположен у основания 1-2 ребра и препаровали его веточки. Ускорители сердца у птиц формируются из первого грудного симпатического ганглия и проходят отдельными веточками к сердцу, где и образуют с волокнами блуждающего нерва сплетения. При препаровке ускорительных нервов у голубей, мы рассекали кожу (предварительно выщипав перья) вокруг боковых и нижнего краев правой лопатки, тупым путем расслаивали мышцы, соединяющие лопатку с ребрами; лопатку с помощью лигатуры, прикрепленной к нижнему краю, отводили на 40-60° относительно оси туловища, иссекали третье ребро. Искомый нерв, как правило, обнаруживали под вторым ребром. Препаровку и перерезку блуждающих нервов у подопытных жи-

вотных производили на шее. При этом мышечная ткань не повреждалась.

Результаты и обсуждение

В первой контрольной (острой) серии собственных экспериментов, посвященных изучению тонуса симпатического нерва, на 10-ти голубях и 9-ти собаках определяли оптимальные дозы фармакологических препаратов, надежно выключающих симпатическую и парасимпатическую нервную систему. Только в этом случае можно сделать убедительные выводы о степени выраженности тонуса того или иного отдела вегетативной нервной системы. Звездчатый ганглий или его сердечные веточки раздражали в грудной клетке до и после инъекции орнида - 5-30 мг/кг и индерала - 0,5-3,0 мг/кг. Подбирали дозу препарата, при которой раздражение нерва не ведет к изменению деятельности сердца. Блуждающий нерв раздражали в области шеи.

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

В опытах установили, что орнид надежно блокирует симпатическую нервную систему только в дозах 20-30 мг/кг, а индерал - 2-3 мг/кг. Если доза препарата окажется недостаточной, то вывод, сделанный на основании полученных в эксперименте результатов, будет ошибочным.

Парасимпатический тормозной эффект раздражения блуждающего нерва у голубей выключается метацином-блокатором М-холинорецепторов, вводимым в дозе 3 мг/кг внутримышечно, а у собак - 0,5 мг/кг при внутривентральном или подкожном (в холку) введении. Однако тормозной эффект естественной импульсации полностью устраняется у голубей внутримышечной инъекцией метацина 2 мг/кг, о чем свидетельствует увеличение частоты сердечных сокращений с 88 ± 13 до 376 ± 19 (100%, $p < 0,001$) с возрастанием вводимой дозы метацина только в диапазоне от 0,03 до 2 мг/кг, а дальнейшее увеличение дозы вводимого метацина до 3 мг/кг не вызывает дополнительного учащения сердцебиений. Показатели частоты сердцебиений снимали через 10-15 минут после инъекции индерала или метацина и через 20-30 минут после введения орнида - время, достаточное для блокады симпатической и парасимпатической нервной системы указанными фармакологическими препаратами, о чем судили по отсутствию изменений частоты сердечных сокращений при раздражении нерва в эти сроки и позже. Только после определения оптимальных доз препаратов, блокирующих симпатическую и парасимпатическую нервную систему и определения времени их действия, приступили непосредственно к исследованию тонуса симпатической нервной системы.

В хронических опытах (без наркоза и без хирургических вмешательств) выявили, что внутримышечная инъекция пропранолола (2-3 мг/кг) 11-ти голубям уменьшала ЧСС у них с 143 ± 8 до 134 ± 10 в мин (6%, $p > 0,2$, рис. 1.2). Подкожная (в холку) инъекция орнида 11-ти собакам уменьшала ЧСС у них с 95 ± 4 до 90 ± 5 в мин (5%, $p > 0,2$, рис. 1.5), что свидетельствует об отсутствии тонуса симпатического нерва для сердца у этих видов животных. Блокада же парасимпатической нервной системы атропином или метацином (результаты опытов были одинаковы) сопровож-

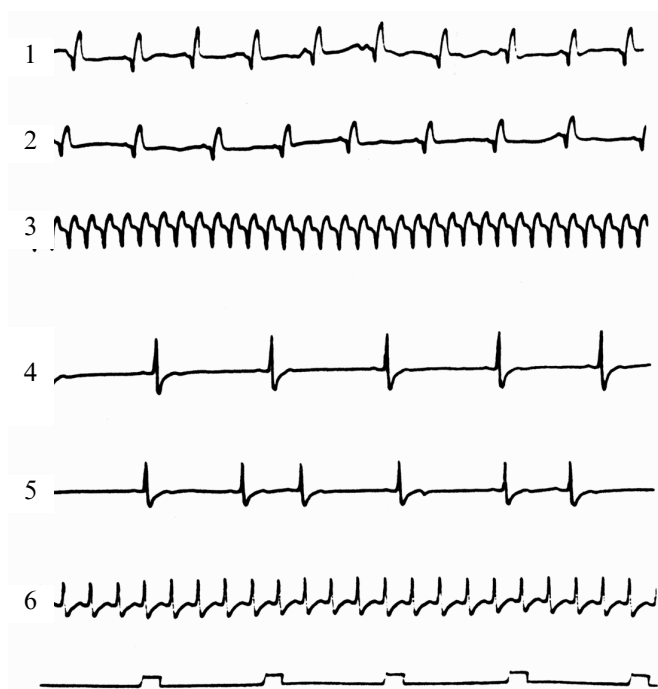


Рис. 1. Регистрация ЭКГ у голубя (1-3) и собаки (4-6) без наркоза и без хирургических вмешательств. 1,4 - частота сердечных сокращений (ЧСС) до инъекции фармакологических препаратов; 2,5 - ЧСС в условиях блокады симпатической нервной системы, практически без изменений; 3,6 - ЧСС на фоне действия метацина, тахикардия. Отметка времени 1 с внизу, для всех фрагментов.

далась резким увеличением ЧСС и у голубей (с 134 ± 10 до 314 ± 27 в минуту, на 134%, $p < 0,001$, рис. 1.3), и у собак (90 ± 5 до 258 ± 8 в минуту, на 187%, $p < 0,001$, рис. 1.6). Увеличение ЧСС у подопытных животных после блокады блуждающих нервов в условиях фармакологической десимпатизации животных подтверждает наличие у них ярко выраженного тонуса блуждающего нерва.

Для получения более надежных результатов следующую серию экспериментов выполнили на 7-ми голубях и 9-ти собаках в условиях предварительной блокады парасимпатической нервной системы с помощью метацина. В экспериментах обнаружили, что инъекция метацина сама по себе весьма сильно увеличивала ЧСС и у голубей - с 147 ± 9 до 389 ± 33 в мин (165%, $p < 0,001$, рис. 2.2), и у собак - с 89 ± 6 до 248 ± 11 в мин (179%, $p < 0,001$, рис. 2.5), что также свидетельствует о ярковыраженном тонусе блуждающего нерва у голубей и собак. Последующая блокада симпатической нервной системы индералом на фоне действия метацина у этих же голубей уменьшила ЧСС всего лишь с 389 ± 33 до 366 ± 34 в мин (6%, $p > 0,2$, рис. 2.3), а у собак орнидом - с 248 ± 11 до 236 ± 14 в мин (5%, $p > 0,1$, рис. 2.6). Результаты этих опытов, во-первых, подтверждают наличие ярко выраженного тонуса блуждающего нерва и у голубей, и у собак, а во-вторых, свидетельствуют о том, что тонус симпатической нервной

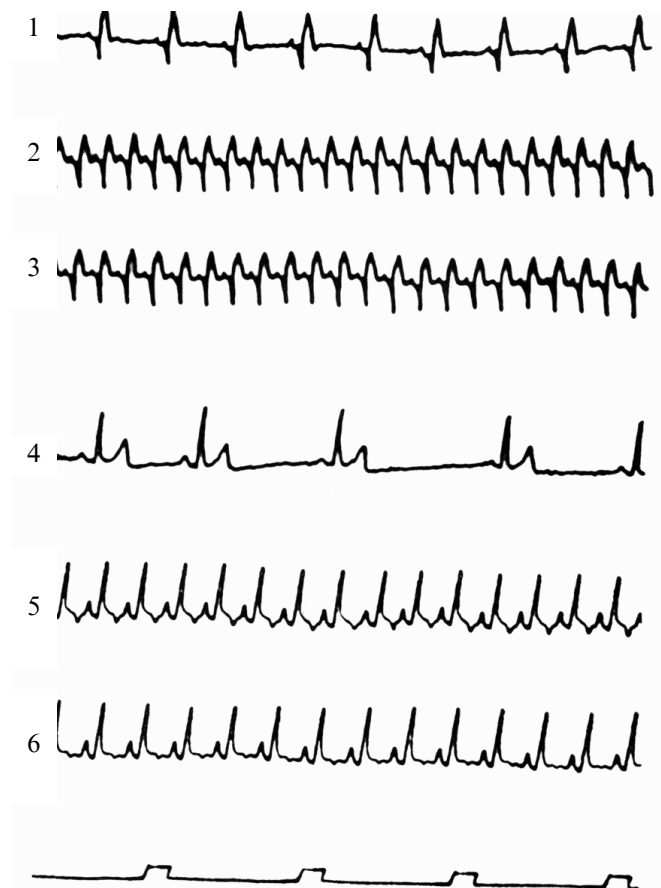


Рис. 2. Регистрация ЭКГ у голубя (1-3) и собаки (4-6) без наркоза и без хирургических вмешательств. 1,4 - частота сердечных сокращений (ЧСС) до инъекции фармакологических препаратов; 2,5 - ЧСС в условиях блокады парасимпатической нервной системы метацином - ярко выраженная тахикардия; 3,6 - ЧСС в условиях блокады симпатической нервной системы, практически без изменений. Отметка времени 1 с внизу, для всех фрагментов.

системы у этих животных для сердца практически не выражен. В действительности же уменьшение ЧСС вследствие выключения симпатической нервной системы у собак и голубей совсем не наблюдалось.

В специальной серии опытов на 8-ми голубях и 9-ти собаках мы обнаружили, что ЧСС после инъекции им атропина в интервале 15-25 мин уменьшается сама по себе, без выключения симпатической нервной системы. Так, в интервале 15-25 мин у голубей она снижалась на 17 сокращений за минуту, а у собак - на 6; в интервале 10-15 минут после инъекции подопытным животным атропина ЧСС более стабильна.

Значительное (на 20-40%) уменьшение ЧСС у собак и рыб, наблюдавшееся в опытах других исследователей [4, 6, 10], является, согласно нашим данным, следствием не выключения симпатической нервной системы, а результатом влияния условий эксперимента и, в частности, действия наркоза, оперативных вмешательств, возможной гипотермии. Так, например, ранее мы обнаружили [3], что в

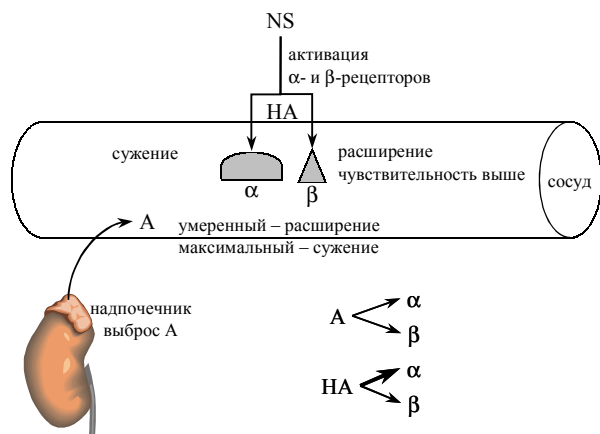


Рис. 3. Адreнергическая регуляция тонуса кровеносных сосудов. СН - симпатический нерв, α- и β-адренорецепторы, А - адреналин, НА - норадреналин, — > активация, => более сильная активация адренорецепторов. α-рецепторы изображены более крупно, т.к. их концентрация в сосудах больше, нежели β-рецепторов, поэтому при одновременной активации α- и β-рецепторов сосуды суживаются.

хирургической стадии гексеналового и нембуталового наркоза блокируются не только болевые ощущения и реакции организма на оперативные вмешательства, но устраняется также и тонус блуждающего нерва. Ваготомия или атропинизация подопытных животных не сопровождается тахикардией. В то же время, подобные вмешательства у этих же видов животных в условиях уретанового наркоза вызывают сильнейшую тахикардию у голубей и собак и, в меньшей степени, у крыс [3]. Если симпатическая нервная система блокировалась после перерезки блуждающих нервов или их блокады атропином, вызывающих тахикардию, то надо учитывать, что эта тахикардия, как показали результаты четвертой серии наших исследований, с течением времени уменьшается и сама по себе, без введения симпатолитиков.

Таким образом, в покое, согласно результатам наших исследований, тонус симпатических нервов для сердца не выражен; у блуждающего нерва тонус выражен весьма ярко у собак и голубей, в меньшей степени - у крыс.

Поскольку в опытах использовались животные разных видов (голуби, собаки), считаем, что не выражен тонус симпатического нерва для сердца и у человека. Известно, что тонус блуждающего нерва хорошо выражен у тех животных, которые много бегают (собаки) или летают (птицы) и совсем не выражен у таких малоподвижных лабораторных животных, как кролик и морская свинка. Поэтому постановка опытов при изучении тонуса симпатического нерва для сердца с учетом подвижности животных разных видов делает наш вывод более надежным. Наше заключение согласуется с ранее сложившимися представлениями и вошедшими в учебники и руководства [1, 2, 4].

Необходимо, однако, отметить, что тонус симпатичес-

ких нервов для сосудов выражен хорошо, поэтому блокада α-адренорецепторов ведет к расширению кровеносных сосудов и снижению артериального давления. Возбуждение же симпатической нервной системы (например при эмоциях) ведет к повышению артериального давления, как вследствие увеличения частоты и силы сердечных сокращений, в основном за счет активации β-адренорецепторов (роль α-адренорецепторов дискутируется), так и за счет сужения сосудов. При этом активируются α- и β-адренорецепторы сосудов [4]. Известно, что активация α-адренорецепторов ведет к сокращению гладких мышц сосудистой системы и сужению их просвета; активация β-адренорецепторов сопровождается противоположным эффектом - расширением кровеносных сосудов. Так как в сосудах концентрация α-адренорецепторов больше концентрации β-рецепторов, то преобладающим эффектом является вазоконстрикция (рис. 3).

Следует также заметить, что в мелких сосудах сердца преобладают не α-, а β-адренорецепторы [4], поэтому при возбуждении симпатoadреналиновой системы мелкие сосуды сердца расширяются, более крупные суживаются, т.к. в них, как и в сосудах всех других органов организма, преобладают α-адренорецепторы. Кровоснабжение сердца при этом может не измениться. Защитным механизмом для сердца и других органов при эмоциях, как мы полагаем, является выброс адреналина надпочечниками. Дело в том, что адреналин активирует и α-, и β-рецепторы, но поскольку чувствительность β-рецепторов выше чувствительности α-рецепторов, то при физиологическом увеличении концентрации адреналина в крови кровеносные сосуды всего организма и сердца расширяются. Это наблюдается, например, при эмоциях. Подтверждением подобного заключения, с нашей точки зрения, является покраснение лица, ощущение тепла вследствие расширения сосудов кожи.

При очень сильных эмоциях, когда в кровь выбрасывается значительно больше адреналина, активируются не только β-, но и α-рецепторы, поэтому сосуды всего организма суживаются. Индикатором этого состояния является побледнение лица, ощущение холода вследствие сужения сосудов кожи. Мелкие же сосуды сердца и в этом случае расширяются, хотя кровоснабжение сердца при этом может не измениться или даже ухудшиться вследствие сужения более крупных коронарных сосудов, т.к. в них преобладают α-рецепторы. Но в любом случае преобладание β-рецепторов в мелких сосудах сердца является защитным для сердца фактором!

Что касается частоты и силы сердечных сокращений, то возбуждение симпатoadреналиновой системы их увеличивает, однако в покое симпатическая нервная система (вследствие отсутствия тонуса для сердца) не оказывает на них влияния. Сложившиеся ранее представления о роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца остаются в силе. В спокойном состоянии организма частота и сила сердечных сокращений определяются степенью выраженности тонуса блуждающего нерва и гуморальными веществами, циркулирующими в

крови. При физическом и эмоциональном напряжениях работа сердца увеличивается, вследствие уменьшения тормозного тонуса блуждающего нерва, возбуждения сим-

патоадреналовой системы и выброса в кровь дополнительного количества биологически активных веществ, в первую очередь - катехоламинов.

Литература

1. Конради Г.П. Значение эфферентной иннервации сердца. - В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сердца. / Л.: Наука, 1980, с.400-411
2. Косицкий Г.И. Физиология человека, / М.: Медицина, 1985, 559 с., ил.
3. Смирнов В. М. Симпатическая нервная система не участвует в развитии ваготомической тахикардии. // Бюлл.эксп.биол. и мед., 1995, СХХ(8): 125-128.
4. Шмидт Р. и Тевс Г. Физиология человека, / М.: Мир, 1996, т.2, 331-641с., ил.
5. Battarbee Harold D., Zavecz James H., Betzing Kenneth W. Vagal and sympathetic components of the heart rate reflex in chronic portal vein stenosis. // Amer. J. Physiol., 1995; 296(6, Pt 1): 892-901.
6. Cameron John S. Autonomic nervous tone and regulation of heart rate in the goldfish. *Carasius auratus*. // Comp.Biochem. and phisiol. 1979; 63(2): 341-349.
7. Donald., Samueloff S., Ferguson D. Mechanism of tachycardia caused by atropin in conscious dogs. // Am.J.Physiol. 1967; 312(4):901-910.
8. Ekblom B., Kilbom A., Soltis J. Physical training, bradycardia and autonomic nervous system. // Scand. J.Clin. a.Lab. Invest. 1973; 32(3): 215-256.
9. Goldstone B.M., Windham C.H. Cardiac adaptation to exercise. // Pflug.Arch. 1967; 295(1): 15-29.
10. Kadzowski W., Widscombe J.C. The effects of vagotomy, vagal colling and afferent vagal stimulation on breathing and lung mechanism of rabbits. // J.Physiol. 1969; 201(2): 259-270.
11. Keroes J., Ecke R., Rappoport E. Ventricular function curve in the exercising dog. // Circul.Res. 1969; 25(5): 557-567.
12. Urtuhaler F., Millar F., Burgess M., James M. Comparative dependence on adrenergic neural tone by automaticity in the sinus node. // Pharm.Exp.Therap. 1973; 187(2): 269-279.

Abstract

Experimental data that have appeared lately are the evidence of the fact that sympathetic nerve exerts constant (tonic) stimulating influence on heart activity, what contradicts to formed (classical) conception on regulation of heart activity by a sympathetic nerve. However experimental data we have worked under conditions of chronic experiment with blockade of sympathetic and parasympathetic nerve system by pharmaceutical medications, on the contrary, confirm classical ideas of the absence of sympathetic nerve's tonic influence on heart. According to our data, decrease of frequency of heart contractions in other specialists' experiments is a result of effects of experiment's conditions (narcosis' kind and depth, possible hypothermia, experiment's duration, sort of pharmaceutical medications). Frequency of heart contractions, as distinct from the of blood vessels, is assessed in rest by a level of expression of wandering n.vagus tone and humoral substances circulating in blood. Classical concepts of absence of tone of sympathetic nerves for heart remain in effect.

Keywords: heart, sympathetic nerve and its tone, regulation

Поступила 20/06-2000

* * *

ЗАРУБЕЖНЫЕ НОВОСТИ

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(По материалам XIX-XXII конгрессов европейского общества кардиологов)

Степура О.Б., Томаева Ф.Э., Гаджиев А.Н., Иванова С.В.

Кафедра внутренних болезней № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. В появлении и развитии симптомов ХСН важное значение имеет активация симпатической нервной системы, которая, наряду с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к задержке ионов натрия и воды, к вазоконстрикции и снижению сократительной функции левого желудочка сердца [3].

В настоящее время наиболее информативным и распространенным методом оценки тонуса вегетативной нервной системы является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). При этом используются две методики – временной и частотный анализы. К основным параметрам временного анализа относятся: 1) средняя продолжительность интервала RR (mean RR, мс), 2) стандартное отклонение интервала RR (standart deviation, SDNN, мс), 3) стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (standart deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, мс), 4) процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (persantage of successive intervals differening by more than 50 ms, pNN50), 5) корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal R-R intervals, r-MSSD) [20]. Общий тонус вегетативной нервной системы отражает SDNN, тонус парасимпатического отдела - pNN50 и r-MSSD, симпатического отдела - SDANN.

Частотный анализ позволяет определить максимальную общую мощность спектра (S^2/Hz), спектральные мощности высокочастотного (High Frequency, HF), низкочастотного (Low Frequency, LF) и ультранизкочастотного (Very Low Frequency, VLF) компонентов (диапазон частот 0,15-0,35 Hz, 0,05-0,15 Hz и 0,004-0,05 Hz, соответственно), а также соотношение (индекс) LF/HF. При этом, по мнению абсолютного большинства исследователей, HF характеризует тонус парасимпатического, а LF, индекс LF/HF и VLF – симпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 5, 12].

Сравнительной оценке результатов, полученных при анализе ВСР, с данными инвазивного определения симпатической активности посвящена работа Н. Tygesen и соавт. [16]. У 12 больных с ХСН II-III функционального класса по NYHA (NYHA II-III) проводились радионуклидная ан-

гиография, определение содержания норадреналина в сердце, почках и общего, спектральный и временной анализ ВСР и активности симпатической иннервации скелетной мускулатуры. В ортостазе была установлена положительная корреляция между концентрацией норадреналина в сердце и параметрами спектрального анализа (LF/HF, $r=+0,88$, $p=0,0003$), отрицательная – между уровнем норадреналина и параметрами временного анализа (SDNN, $r=-0,70$, $p=0,025$). Обнаружено, что в горизонтальном положении пациентов активность симпатической иннервации скелетной мускулатуры отрицательно коррелирует с общим тонусом вегетативной нервной системы, определяемым при временном анализе ВСР (SDNN) и с симпатическим тонусом, определяемым при частотном анализе (LF/HF). Авторы делают вывод, что значение индекса LF/HF в ортостазе может характеризовать степень симпатической активности у больных с ХСН. Установлена отрицательная взаимосвязь этого индекса с данными инвазивного определения симпатической активности периферических нервных волокон ($r=-0,93$, $p=0,00007$).

Несколько работ было посвящено оценке тяжести ХСН с помощью ВСР. Так, R. Bilge и соавт. [4] при обследовании 70 пациентов с ХСН NYHA I-IV и 11 здоровых лиц разделили больных в зависимости от величины пикового потребления кислорода ($p\text{VO}_2$) на группы А, В, С и D. При этом величина $p\text{VO}_2$ в группе А была наивысшей, а в группе D - наименьшей. ВСР определялась при холтеровском мониторировании, данные спектрального анализа учитывались отдельно за день и за ночь. Отмечено, что в ночное время у всех лиц, за исключением больных группы D, происходит достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Индекс LF/HF за сутки показал значительную вариабельность сердечного ритма у здоровых лиц ($p=0,04$) и у больных из группы А ($p=0,02$), в то время как в группах В, С и D этого не наблюдалось. Авторы предполагают, что спектральный анализ ВСР, наравне с определением $p\text{VO}_2$, может характеризовать степень тяжести ХСН.

G. Varoneckas и соавт. [17] установили, что исследование вариабельности ЧСС во время разных стадий сна является объективным тестом оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Они провели обследование 184 больных ИБС (средний возраст 52,9 лет), у 125 из которых была диагностирована ХСН. Во время сна у них определяли ЧСС, ВСР и параметры центральной гемодинамики. У 23 больных также определяли интервал JT

и его дисперсию (JT_d). До и после сна проводился активный ортостатический тест. У больных ИБС с ХСН, по сравнению с остальными пациентами, наблюдалось достоверное снижение как вариабельности ЧСС, так и ударного объема сердца в период быстрого сна. Также в это время у них отмечено увеличение дисперсии JT , снижение ВСР, особенно парасимпатического отдела, и сердечного выброса. У этих пациентов установлено два типа функционального состояния сердечно-сосудистой системы во время сна: положительный – увеличение ΔRR сочеталось со снижением общего периферического сопротивления в ответ на ортостатический тест и отрицательный – с противоположными изменениями. Авторы считают, что сочетание всех выявленных нарушений может объяснить более частое появление опасных аритмий во время быстрого сна.

М.С.Илиу и соавт. [7] у 51 пациента с ХСН (средний возраст - $63,3 \pm 12,6$ лет, фракция выброса левого желудочка менее 30%, ФВЛЖ) до и после специальной тренировочной программы реабилитации (гимнастика и велотренинг) провели временной и спектральный анализ ВСР при холтеровском мониторировании ЭКГ. Физические упражнения улучшили SDNN на 4,5% и LF/HF на 23,3% ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения ВСР могут характеризовать степень эффективности программ реабилитации пациентов.

В ряде работ авторы ставили цель изучить, может ли ВСР служить предиктором выживаемости при ХСН.

Р.Пониковски и соавт. [13] обследовали 102 пациента с ХСН (средний возраст - 58 лет, NYHA I-IV, ФВЛЖ 26%, максимальное потребление кислорода (VO_{2max}) 16,9 мл/кг/мин). В течение одного года умерло 19% больных. Основными предикторами смертности являлись: функциональный класс по NYHA ($p = 0,003$), VO_{2max} ($p = 0,01$), ФВЛЖ ($p = 0,02$), желудочковые нарушения ритма ($p = 0,05$) и такие параметры временного и спектрального анализа ВСР, как SDNN ($p = 0,004$), SDANN ($p = 0,003$) и LF ($p = 0,003$). Корреляции между параметрами ВСР и функциональным классом ХСН, ФВЛЖ, VO_{2max} и желудочковыми аритмиями не было. Установлено, что годовая выживаемость больных при SDNN менее 100 мс была ниже в сравнении с теми, у кого SDNN больше 100 мс (78 и 95%, соответственно, $p = 0,008$). Сочетание SDNN менее 100 мс и VO_{2max} менее 14 мл/мин/кг дало возможность выделить 18 больных с наибольшим риском смерти по сравнению с остальными обследованными. Авторы делают вывод, что сниженная ВСР является независимым прогностическим фактором смертности и осложнений у больных с ХСН.

Аналогичное мнение приводится в работе М.Малик и соавт. [9]. Обследовано 592 больных с ХСН, перенесших инфаркт миокарда (средний возраст - $60,5 \pm 9,3$ лет, ФВЛЖ менее 40%), которым проводилось суточное мониторирование ЭКГ с временным анализом ВСР. Обнаружено, что у 79 умерших пациентов средняя ЧСС за сутки служила достоверным предиктором смертности, равно как и сниженная ВСР (чувствительность 19,9-40%). Эти данные подтверждаются в работах Р.Пониковски и соавт. [13] и А.Реунанен и соавт. [14].

По данным А.Патхак и соавт. [11] анализ ВСР по прогностической значимости превосходит изменение интервала QT. У 90 больных ХСН (средний возраст - 59 ± 12 лет, NYHA II-III, ФВЛЖ $28,6 \pm 8,6$) определяли различие между средним дневным и ночным QT (Δ), отношение QT к интервалам RR, а также вычисляли интервалы от начала Q до вершины зубца T (QTa) и от начала Q до конца T (QTc). Изучались как временные, так и спектральные параметры сердечного ритма. При одномерном анализе определены такие прогностические маркеры, как SDNN, S^2 , LF, увеличение дневного и суточного отношения QT к RR. Многомерный анализ показал, что только функциональный класс по NYHA и SDNN могут прогнозировать смертность при ХСН ($p = 0,017$).

Дж.Нолан и соавт. [10] исследовали связь различных показателей инструментальных и биохимических исследований с механизмами смерти при ХСН. У 433 пациентов (средний возраст - 62 ± 10 лет, NYHA $2,4 \pm 0,5$, ФВЛЖ $42 \pm 17\%$) были исследованы протоколы суточного мониторирования ЭКГ с анализом ВСР, данные эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки и биохимические показатели крови. Установлено, что кардиоторакальное отношение, конечно-диастолический размер левого желудочка, желудочковая аритмия и уровень калия в крови достоверно связаны с внезапной смертью, а SDNN, уровни креатинина и натрия - со смертностью от прогрессирования ХСН. По мнению авторов, достоверно более точным предиктором является снижение SDNN.

Подобные выводы сделали и М.Галиниер и соавт. [6]. Ими обследовано 190 больных с ХСН и синусовым ритмом (средний возраст - 61 ± 12 лет, NYHA II-IV, кардиоторакальный индекс $57,6 \pm 6,4\%$, ФВЛЖ $28,2 \pm 8,8\%$), из которых 85 человек с ишемической и 105 - с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. За 6 месяцев наблюдения 55 больных умерло, 21 из них - внезапно. По данным одномерного анализа предикторами внезапной смерти были ИБС, кардиоторакальный индекс 60% и выше, ФВЛЖ менее 30%, SDANN менее 55 мс, r-MSSD менее 14 мс, дневная TF менее $2,4 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ и дневная LF менее $3,3 \text{ мс}^2/\text{Гц}$; а по данным многомерного анализа - ИБС и дневная LF. Авторы считают, что показатели временного анализа ВСР являются независимыми прогностическими факторами общей смертности при ХСН, а спектрального - внезапной.

Исследованию прогностической значимости ВСР в сравнении с ФВЛЖ и VO_{2max} во время кардио-пульмонального тренировочного теста посвящена работа С.Кругер и соавт. [8]. Обследовано 222 больных с синусовым ритмом (средний возраст - 54 ± 1 лет, ФВЛЖ менее 40%), из них 151 человек с дилатационной и 71 - с ишемической кардиомиопатией. За 15 ± 1 месяц 17% больных умерло и 20% были госпитализированы по причине прогрессирования ХСН. У этих лиц значение SDNN было достоверно ниже, чем у пациентов без осложнений (118 ± 6 и 142 ± 5 мс, соответственно). Кроме того, они достоверно отличались по величине ФВЛЖ (18 ± 1 и $23 \pm 1\%$) и VO_{2max} ($12,8 \pm 0,5$ и $15,6 \pm 0,5$ мл/мин/кг), соответственно. Одномерный анализ показал, что каждый из этих параметров является независимым от двух других и прогностически достоверно значи-

мым для обеих групп. По данным многомерного анализа, SDNN обладало большей прогностической ценностью, чем ФВЛЖ и $VO_2\max$. Авторы считают, что измерение ВСП улучшает стратификацию риска у больных с ХСН.

М. Sosnowski и соавт. [15] при анализе суточного мониторингирования ЭКГ 210 здоровых лиц (средний возраст - $49,5 \pm 6,0$ лет) предложили новый индекс ВСП - $[1 - (NN1 + NN2) / (NN - NN50)] \times 100\%$, где NN – общее число всех нормальных интервалов RR, NN1 и NN2 - две наивысшие точки всех фрагментов, NN50 - число интервалов, отличающиеся от нормальных более, чем на 50 мс. Исследовав частоту ухудшения состояния и смертности при ХСН, авторы высказывают мнение о том, что новый индекс, в отличие от других временных параметров, является прогностически более значимым.

Таким образом, анализ вариабельности сердечного ритма является доступным и высокоинформативным методом определения состояния вегетативной нервной системы у больных с ХСН. Обычно используются временной и частотный способ оценки ее тонуса. Показано, что по изменениям ВСП можно судить о степени эффективности программ реабилитации пациентов с ХСН. Наряду с определением таких параметров, как максимальное VO_2 и ФВЛЖ, исследование ВСП позволяет характеризовать степень тяжести ХСН и выделять предикторы выживаемости у этих больных. Установлено, что использование метода спектрального анализа помогает прогнозировать риск развития при ХСН внезапной смерти, а метода временного анализа – общей смертности.

Литература

1. Барышникова Г.А. Дефицит магния и его коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Клинический вестник. 1994; 1: 28-31.
2. Болл С.Д., Кемпбелл Р.В.Ф., Френсис Г.С. Международное руководство по сердечной недостаточности // М., 1998. – С.96.
3. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности // М., 1998. – С.182.
4. Bilge A.R., Jobin E., Jerard et al. Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure // Eur Heart J. 1998; 19(Suppl.): 369.
5. Fazekas T., Scherlag B.J., Vos M. et al. Magnesium and the heart: antyarrhythmic therapy with magnesium. // Clin.Cardiol. 1993; 16: 768-774.
6. Galinier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur Heart J. 1999; 20(Suppl.): 117.
7. Iliou M.C., Zerdeni K., Prunier L. et al. Improvement of heart rate variability by exercise training in chronic heart failure is associated with a reduction of future cardiac events // Eur Heart J. 1999; 20(Suppl.): 118.
8. Kruger C., Lahm T., Zugek C. et al. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with chronic heart failure // Eur Heart J. 1999; 20(Suppl.): 90.
9. Malik M., Hnatkova K., Camm A.J. et al. Predictive power of depressed heart rate variability and increased heart rate in post infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction // Eur Heart J. 1997; 18(Suppl.): 90.
10. Nolan J., Andrews R., Brooksby P. et al. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study // Eur Heart J. 1997; 18(Suppl.): 577.
11. Pathak A., Fourecade J., Castel A. et al. Approach of the autonomic nervous system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability? // Eur Heart J. 2000; 21(Suppl.): 331.
12. Pierce J.B. // Heart healthy magnesium/ Your nutritional key to cardiovascular wellness. Avery Publishing Group. Garden City Park. New York. – 1994.
13. Ponikovski P., Anker S.D., Chua T.P. et al. Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure // Eur Heart J. 1997; 18(Suppl.): 577.
14. Reunanen A., Karjalainen J., Ristola P. et al. Heart rate and mortality // Eur Heart J. 1997; 18(Suppl.): 595.
15. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. A new index of heart rate variability // Eur Heart J. 1999; 20 (Suppl.): 335.
16. Tygesen H., Eisenhofer G., Elam M. et al. Heart rate variability measurements correlates with sympathetic nerve activity in congestive heart failure // Eur Heart J. 1997; 18(Suppl.): 592.
17. Varonesckas G., Zemaityte D. Autonomic heart rate control and JT interval during night sleep stages in coronary disease patients with congestive heart failure // Eur Heart J. 1999; 20 (Suppl.): 201.

Поступила 08/12-2000

* * *

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРОПАФЕНОН В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ

Маренич А.В.

Пропафенон - антиаритмический препарат с доминирующей активностью, характерной для Ic класса (согласно классификации V. Williams). Его химическая структура несколько сходна с антагонистом бета-адренорецепторов пропранололом.

Фармакокинетика**1 Всасывание**

Всасывается более 95% препарата, данного перорально; пик концентрации в плазме примерно достигается через 2-3 часа. Пропафенон проявляет дозозависимую биодоступность, которая повышается нелинейно с увеличением дозировки. Это связано с эффектом «первого прохождения» препарата через печень, т.е. интенсивным первоначальным разрушением и постепенным насыщением. Биодоступность возрастает с 5% до 12% при повышении разовой дозировки с 150 мг до 300 мг, а при 450 мг - до 40-50%. Соответственно, связь между дозой и концентрацией препарата в плазме нелинейная: при 3-кратном увеличении суточной дозировки с 300 мг до 900 мг происходит 10-кратное повышение концентрации пропафенона.

2 Метаболизм

Пропафенон всегда полностью метаболизируется, менее 1% неизмененного вещества появляется в моче. В среднем период полувыведения составляет 6 часов (у большинства пациентов - от 2 до 10 часов), хотя его длительность может превышать и 32 часа. Метаболизм пропафенона зависит от гидроксирования и конъюгации, и не более 1% лекарства выводится неизмененным с мочой и калом. Описаны 11 метаболитов препарата, но представляют интерес только 5-гидроксипропафенон и N-депропилпропафенон. Окислительный метаболизм зависит от специфического цитохрома P450, находящегося в печени. Активность этого фермента генетически детерминирована. Цитохром P450 отвечает не только за процессы гидроксирования пропафенона в 5-гидроксипропафенон, но и энкаинида, метопролола, пропранолола и т.д.

Принципиально существуют 2 фенотипа людей, различающихся по интенсивности гидроксирования. Например, 90-95% лиц, проживающих на Кавказе, относятся к «интенсивным» или «быстрым» метаболитам, остальные - к «медленным» метаболитам. Наблюдаются этнические различия по частоте встречаемости «медленных» метаболитов: негры - около 8%; египтяне - около 1,5%; японцы и китайцы - 0-0,5%. Фармакокинетика пропафенона и возникновение побочных эффектов сильно зависят от фенотипа человека. У «быстрых» метаболитов при гидроксировании образуются N-депропилпропафенон и 5-гидроксипропафенон, который вносит существенный вклад в антиаритмический эффект «родительского» лекарственного вещества.

У «быстрых» метаболитов период полувыведения находится в интервале от 2 до 10 часов, тогда как у «медленных» - от 10 до 32 часов. Кроме того, может достигаться высокая концентрация пропафенона в плазме крови и, как следствие, приводить к возникновению побочных эффектов.

3 Распределение

При внутривенном использовании пропафенона существует значительная задержка в «аккумуляции» (накоплении) лекарствен-

ного вещества в миокарде. Исследования, проведенные на изолированных сердцах кроликов, показали, что равновесная концентрация в миокарде достигалась лишь через 112 ± 29 минут после введения препарата. Время задержки начала действия пропафенона (расширение комплекса QRS) совпадает со временем «поглощения» его миокардом (в среднем период полувыведения из миокарда - 22 минуты). Такое относительно медленное «поглощение» миокардом пропафенона при его внутривенном введении имеет значение в клинике, особенно для купирования остро возникших тахикардий.

4 Концентрация в плазме

Терапевтический диапазон концентрации пропафенона в плазме составляет 0,5-2,0 мг/л. Но антиаритмическая активность и побочные эффекты препарата полностью не коррелируют с его уровнем в плазме, потому что наблюдается различное содержание активных метаболитов, уровень которых, как известно, генетически детерминирован. Например, возникали побочные эффекты при концентрации в плазме $>0,9$ мг/л, несмотря на фенотип «быстрого» метаболитора. С другой стороны, в клинической практике при применении пропафенона достижение лечебного эффекта или появление побочных действий препарата могут возникать раньше, по сравнению с ростом уровня его концентрации в плазме.

Бета-адреноблокирующий эффект

Бета-адреноблокирующие способности пропафенона составляют 1/80 - 1/20 действия пропранолола, поэтому в терапевтических концентрациях у некоторых пациентов, принимающих препарат, наблюдается бета-адреноблокирующий эффект. Это, главным образом, связано с S-энантиомером активного вещества. Метаболиты пропафенона - 5-гидроксипропафенон и N-депропилпропафенон - практически не обладают бета-адреноблокирующей способностью. Поэтому «медленные» метаболиты, имеющие повышенный уровень пропафенона в плазме из-за нарушенной способности гидроксировать его в 5-гидроксипропафенон, проявляют большие бета-адреноблокирующие способности, чем «быстрые» метаболиты, при сравнении адекватных дозировок.

Электрофизиологические эффекты

Блокирование кальциевых каналов, хотя и достигнуто *in vitro*, но клинического значения практически не имеет. Значительно большее значение имеет тот факт, что пропафенон, блокируя быстрые натриевые каналы, вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации и «овершута» (угнетает фазу О) потенциала действия. Поэтому замедляется проведение по пучку Гиса и волокнам Пуркинье, а также происходит расширение комплекса QRS. Эти эффекты постоянны, поэтому препарат относится к Ic классу ААП по классификации V. Williams.

У собак 5-гидроксипропафенон - такой же сильный блокатор натриевых каналов, как и пропафенон, а N-депропилпропафенон - значительно менее сильный.

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), подобно другим препаратам Ic класса (флекаинид, энкаинид).

У людей при применении пропафенона происходит значительное удлинение интервала P-Q и расширение комплекса QRS (от 15 до 25%), а также - интервалов АН («предсердие - пучок Гиса») и НВ («пучок Гиса - желудочек»). Замедляя проведение, препарат удлиняет эффективный рефрактерный период в предсердиях, в атриовентрикулярном узле (АВ-узле), в дополнительных пучках и, в меньшей степени, в желудочках. Не наблюдается каких-либо значительных изменений в интервале Q-T.

Ограничения классификации V. Williams были ясно показаны в «Сицилианском Гамбите» - документе группы клиницистов и экспериментаторов («Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology»), которые занимаются изучением проблемы аритмий и предлагают новые подходы к классификации ААП, основанные на их воздействии на аритмогенные механизмы. Это вызвано тем, что пропафенон имеет широкий спектр действия, обладая эффектами препаратов Ic класса (при существенных различиях, например, с флекаинидом), II класса (слабый или умеренный бета-адреноблокирующий эффект), а также - III и IV класса.

Гемодинамические эффекты

In vitro пропафенон и 5-гидроксипропафенон обладают в высоких концентрациях отрицательными инотропными эффектами. У людей с нормальной или минимально сниженной фракцией выброса (ФВ) (>40%) терапия пропафеноном может приводить к дальнейшему ее уменьшению, без клинических проявлений сердечной недостаточности. У пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка при лечении препаратом возможно значительное снижение ФВ и ухудшение клинических симптомов застойной сердечной недостаточности. Однако у флекаинида и дизопирамида снижение ФВ выражено еще более сильно.

В связи с тем, что риск сердечной недостаточности возрастает у пациентов со сниженной ФВ (ФВ < 30%), терапия пропафеноном у этих больных не должна проводиться.

Побочные эффекты

При лечении пропафеноном могут возникать кардиальные и экстракардиальные побочные эффекты. В течение длительной терапии их появление зависит, главным образом, от дозы препарата. Побочные действия пропафенона наиболее часто связаны с его воздействием на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, центральную нервную систему (головокружение, тошнота, рвота, нарушения вкуса, запоры, усталость). Обычно после снижения дозы препарата они проходят. Побочные эффекты, требующие отмены лекарственного вещества, довольно редки. При передозировке пропафенона прием лактата натрия может восстановить нарушенные функции.

1 Сердечно-сосудистые побочные эффекты

У пациентов, принимавших пропафенон, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались в 13 - 27% случаев. Эти явления чаще всего наблюдались у людей с заболеваниями сердца или при приеме высоких доз препарата. Среди 2127 человек, принимавших пропафенон более 5 лет, 971 имели первоначально «злокачественные» желудочковые аритмии. При начальной суточной дозировке 450 мг в первый месяц лечения 3,6% больных, имевших аритмии, были вынуждены прекратить терапию препаратом из-за возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы; при начальной суточной дозировке 900 мг прекратили лечение 4,9% пациентов.

По данным Hernandez M. и соавт., из 368 пациентов со «злокачественными» желудочковыми аритмиями прекратили лечение 17,6% больных. Среди причин, вызвавших отмену препарата, называются следующие: экстракардиальные побочные эффекты - 6,1%; проаритмический эффект - 4,5%; застойная

сердечная недостаточность - 2,6%; внезапная смерть - 2,6%; нарушения проводимости - 1,5% и др.

1.1 Проаритмические эффекты

Желудочковые аритмии представляют собой наиболее серьезные побочные явления. Пропафенон, подобно другим ААП, может вызывать проаритмические эффекты. Однако, точное количество случаев не может быть установлено, пока не будет четкого определения «проаритмии» и методов подтверждения, что «лечебное действие» спровоцировало возникновение проаритмических эффектов (например, частота возникновения «проаритмии» при электрофизиологических исследованиях выше, чем при Холтер-мониторировании). Кроме того, частота возникновения проаритмических эффектов выше у тех пациентов, у кого были раньше эпизоды «злокачественных» желудочковых аритмий и/или снижена фракция выброса.

У больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями в 8 - 19% случаев на фоне лечения пропафеноном возникали желудочковые «проаритмии». Хотя, по данным Hernandez M. и соавт., из 4,5% больных, у которых возникли проаритмические эффекты, только у 0,8% они были жизнеопасными. Другие разновидности «проаритмии» могут наблюдаться у пациентов с пароксизмальной мерцательной аритмией или трепетанием предсердий. Происходит замедление проведения по предсердиям, а также небольшое воздействие на рефрактерность А-В узла. При мерцательной аритмии или трепетании предсердий это может привести к увеличению проведения импульсов на желудочки, иногда с ухудшением гемодинамики. В результате имеет место так называемая «тахикардия с уширенными комплексами QRS» и дифференциальный диагноз с желудочковой тахикардией может быть трудным. Этот проаритмический эффект встречается примерно у 5% больных, принимающих пропафенон; в этом случае рекомендуется прием препаратов, удлиняющих рефрактерность А-В узла (дигоксин, верапамил).

Принимая во внимание фармакологические эффекты, характерные для препаратов Ic класса, в редких случаях пропафенон может вызывать нарушения проведения (до полной А-В блокады) или дисфункцию синусового узла (вплоть до «sinus arrest»). По этой причине он не должен применяться у пациентов со слабостью синусового узла, выраженными А-В блокадами, нарушенной внутрижелудочковой проводимостью (интервал P-Q > 0,20 с; комплекс QRS > 0,11 с).

1.2 Влияние пропафенона на ишемизированные ткани

У морской свинки влияние пропафенона на потенциал действия сердечной мышцы усиливалось после орошения ее большими дозировками калия, раствором с низким рН и низким содержанием кислорода.

У собак, перенесших день назад инфаркт миокарда, потенциал покоя, амплитуда потенциала действия снижались в ишемизированных тканях, которые более чувствительны к депрессорному влиянию пропафенона, чем нормальные волокна. Повышенное поглощение пропафенона сердечной мышцей в условиях сниженной рН может способствовать большей чувствительности ишемизированного миокарда к препарату.

2 Экстракардиальные побочные эффекты

При терапии пропафеноном наиболее частые экстракардиальные побочные эффекты связаны с центральной нервной системой (головокружение, нарушение вкуса, расстройство зрения, головные боли, парестезии) и желудочно-кишечным трактом (тошнота, рвота, анорексия, запоры). Эти явления обычно зависят от дозы препарата. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 181 пациента, головокружения наблюдались у 8% больных, нарушения вкуса - также у 8%, головные боли - у

5%, запоры - у 4%. Менее частые побочные эффекты - нарушения показателей функции печени, расстройства зрения, артриты и артралгии, лейкопения и сыпь.

Пациенты, у которых генетически нарушен окислительный метаболизм в печени (медленные метаболизаторы), имеют повышенную вероятность возникновения неврологической симптоматики, связанной с высокой концентрацией пропафенона в плазме.

Сообщалось, что у ограниченного числа больных с бронхиальной астмой наблюдалось ее обострение или затрудненное дыхание. Видимо, это связано с неселективной бета-адреноблокирующей способностью пропафенона.

Дозировка

При пероральном применении суточные дозы пропафенона составляют 450 мг - 900 мг, разделенные на 3 приема. Начальная дозировка препарата должна быть 450 мг/сутки. Не ранее, чем через 3-4 дня возможно повышение дозы до 675 мг или 900 мг. При изменении дозировки препарата нужно опираться, в первую очередь, на его эффективность и переносимость, а не на концентрацию в плазме. Особенно в начале терапии необходимо ЭКГ-мониторирование, чтобы не допустить расширение комплекса QRS более, чем на 25%.

При внутривенном применении пропафенона болюсом вводится 1,5 - 2,0 мг/кг массы тела, а затем - поддерживающая терапия в дозах 0,007 - 0,014 мг/кг/мин.

Дозы препарата должны быть снижены у пациентов с нарушенной функцией печени или почек. Пропафенон противопоказан больным с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, выраженной дисфункцией левого желудочка, слабостью синусового узла, значительными нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, бронхиальной астмой, миастенией.

Применение при аритмиях и относительный «коэффициент риска»

1 Желудочковая экстрасистолия и пароксизмальная желудочковая тахикардия

Подобно другим препаратам Ic класса, пропафенон сильно подавляет эктопическую активность. В плацебо-контролируемых и неконтролируемых исследованиях препарат в дозах 450 - 900 мг/сутки подавлял желудочковую экстрасистолию на 66 - 98% примерно у 90% больных, а также парные экстрасистолы и «пробежки» желудочковой тахикардии - у 75% пациентов. В мета-анализе, в котором определяли эффективность различных антиаритмических препаратов по подавлению желудочковых нарушений ритма, 74% больных, принимавших пропафенон, достигли 80% снижения количества желудочковых экстрасистол; у 92% больных было достигнуто полное подавление «пробежек» желудочковой тахикардии.

Степень подавления желудочковых нарушений ритма и процент больных, ответивших на лечение, зависят от дозы пропафенона. Кроме того, эффективность препарата была выше или, по крайней мере, сравнима с квинидином, мексилетином, дизопирамидом, флекаинидом и амиодароном.

У больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, появление частой желудочковой экстрасистолии - дополнительный фактор риска смертельного исхода, независимый от функции левого желудочка. Множество исследований с препаратами, подавляющими эктопическую активность, проводилось для того, чтобы улучшить прогноз этих пациентов. Однако, проведенные работы с ААП I класса не привели к положительным результатам. В действительности, исследование CAST («исследование по подавлению сердечных аритмий») продемонстрировало, как энкаинид и флекаинид, относящиеся к Ic классу, могут ухудшать прогноз в сравнении с плацебо (повышение смертности в 2,5 раза) у больных, перенесших инфаркт миокарда, и у людей с бессимптомной желудочковой экстрасистолией.

Пропафенон не был включен в это исследование и совершенно неоправдано напрямую экстраполировать негативные результаты, полученные при лечении энкаинидом и флекаинидом, на него. Тем более, что у препарата имеются бета-адреноблокирующие способности, которые могут быть благоприятными для больных, перенесших инфаркт миокарда. В настоящее время нет точных данных о влиянии длительной терапии пропафеноном на летальность больных. Тем не менее, нужно избегать применения этого препарата у больных, перенесших инфаркт миокарда, и у людей с бессимптомными или малосимптомными желудочковыми нарушениями ритма, помня о потенциально неблагоприятном фоне; тогда как при наличии клинической симптоматики проблема применения пропафенона до сих пор дискутируется.

Подавление частой экстрасистолии антиаритмическими препаратами I класса у больных, у которых отсутствует ишемическая болезнь сердца или любое другое сердечное заболевание, не доказывает, что улучшается прогноз (выживаемость). Поэтому «коэффициент риска» терапии пропафеноном должен рассматриваться в каждом конкретном случае, принимая во внимание сопутствующие заболевания сердца; степень дисфункции левого желудочка; симптомы, связанные с аритмией; возможные побочные эффекты препарата и стоимость длительного лечения. Цель - попытаться избежать чисто «косметического» вмешательства.

У пациентов с желудочковой экстрасистолией и «пробежками» желудочковой тахикардии, сопровождающимися клинической симптоматикой, пропафенон эффективно подавляет эти нарушения ритма и связанные с ними симптомы. В таких случаях подход к его назначению должен быть индивидуальным, особо оценивая «коэффициент риска».

2 «Злокачественные» желудочковые аритмии

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков - жизнеопасные аритмии, которые чаще других вызывают внезапную смерть. В этом случае антиаритмическая терапия подбирается с помощью электрофизиологического исследования (ЭФИ), а главные лечебные мероприятия - хирургическое вмешательство или имплантация кардиовертера/дефибриллятора. Из-за отрицательного инотропного эффекта пропафенон может применяться только у пациентов, у которых фракция выброса более 30%.

В мета-анализе, включающем 27 исследований и 684 пациента с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков, терапия пропафеноном коротким курсом считалась эффективной у 25% больных (97/394) (т.е., аритмия не вызывалась ЭФИ в контроле), а частичный успех наблюдался у 32% больных (125/394) (т.е., желудочковая тахикардия вызывалась ЭФИ, но через более продолжительный промежуток времени и с лучшей гемодинамической переносимостью). В среднем на протяжении 14 месяцев у 67% больных, принимавших пропафенон, аритмия не рецидивировала, но когда стали рассматривать общее число пациентов, вошедших в исследование, эффективность упала до 36%. Прекратить терапию пришлось 17,4% больных, ввиду проаритмического эффекта (4,5%), внезапной смерти (2,6%), застойной сердечной недостаточности (2,6%), нарушения проведения (1,5%). В заключение можно сказать, что эффективность пропафенона подобна другим препаратам Ic класса, а частота возникновения случаев «проаритмии» сравнительно низкая.

В исследовании ESVEM («электрофизиологическое исследование в сравнении с ЭКГ-мониторированием») пропафенон сравнивался с другими б ААП (имипрамин, мексилетин, пирменол, прокаинамид, квинидин, соталол). Провели серию ЭФИ, чтобы предсказать эффективность препаратов. Наиболее эффективным в этой группе оказался соталол: положительные результаты наблюдались у 35% больных. Для других ААП процент был ниже - 16% (в среднем), для пропафенона - 14%. Как и предсказывалось, в течение следую-

шего года риск рецидивов аритмий, риск смерти от аритмии, риск смерти от причин, связанных с заболеваниями сердца, был значительно ниже для соталола, чем для других препаратов.

В исследовании CASH («Гамбургское исследование остановок сердца») сравнивалась имплантация кардиовертера/дефибриллятора с терапией ААП (амиодарон, метопролол и пропафенон) у пациентов, оставшихся в живых, после внезапной смерти, вызванной желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. Результаты оценивались через 11 месяцев. Общее число летальных случаев, реанимированных фибрилляций желудочков, желудочковых тахикардий было выше в группе больных, принимавших пропафенон (33%), по сравнению с группой, где имплантировали кардиовертер/дефибриллятор (12%) ($p < 0,05$). По этой причине лечение пропафеноном было прервано, и исследователи заявили, что препарат не может быть рекомендован пациентам с высоким риском внезапной смерти. Однако, такая методика анализа (общие выводы по промежуточным данным) и решение прервать исследование многими критиковались, и, поэтому, согласно Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology, сделанные в исследовании CASH выводы недостаточно доказаны.

Подводя итог этим большим контролируемым исследованиям (ESVEM и CASH), можно заключить, что умеренная эффективность и хорошо известная возможность проаритмического эффекта ограничивают использование пропафенона (как, впрочем, и всех ААП I класса) как препарата выбора у больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями. Это подтверждено серией электрофизиологических исследований. «Коэффициент риска» у больных с очень высокой вероятностью внезапной смерти, принимающих соталол и амиодарон, кажется более приемлемым, по сравнению с приемом других ААП. Хотя и соталол, и амиодарон могут также вызывать серьезные побочные эффекты. Однако, пределы всех «фармакологических стратегий» очевидны. Этим и объясняется широкое распространение кардиовертера/дефибриллятора для предупреждения внезапной смерти.

3 Короткий курс терапии при желудочковой тахикардии

Внутривенное применение пропафенона коротким курсом у пациентов с желудочковой тахикардией или при электрофизиологическом исследовании имеет некоторые особенности, зависящие от фармакокинетики препарата. В клинической практике однократное назначение препарата в виде внутривенного болюса ограничено, так как имеет место низкая эффективность профилактики рецидивов аритмий. Однако, применение пропафенона в виде постоянной инфузии, вслед за внутривенным болюсом, значительно повышает его эффективность. Это может быть объяснено с нескольких позиций:

- 1) после болюса, пока поглощение препарата миокардом сравнительно медленное, требуется непрерывная внутривенная инфузия и некоторый промежуток времени; позже можно проводить ЭФИ;
- 2) пока 5-гидроксипропафенон вносит свой вклад в антиаритмическую способность препарата, ожидается, что пероральное применение пропафенона или непрерывная внутривенная инфузия, используемые после внутривенного болюса, будут более эффективны, чем однократное назначение лекарственного вещества в виде внутривенного болюса.

По этим причинам короткий курс терапии пропафеноном в виде внутривенного болюса малоэффективен, особенно в сравнении с прокаинамидом, который быстро поглощается миокардом.

4 Фармакологическое восстановление синусового ритма при мерцательной аритмии

В некоторых работах исследовалась эффективность внутривенного применения пропафенона для восстановления синусового ритма у больных с недавно возникшей мерцательной аритмией.

Явная гетерогенность популяции больных, отсутствие контроля в нескольких исследованиях, возможность спонтанного восстановления синусового ритма - все это должно оцениваться, когда проводишь курс лечения препаратом у пациентов с мерцательной аритмией. В действительности, эффективность пропафенона в восстановлении синусового ритма у больных с мерцательной аритмией, по данным разных авторов, составляет от 43 до 81%.

Недавно провели плацебо-контролируемые исследования, где апробировали возможность применения однократной дозировки препарата (600 мг), принятой перорально. Результаты были положительные: через 6 часов синусовый ритм восстановился у 62% больных; через 8 часов - у 72%. В этих исследованиях было показано, что «среднее» время восстановления синусового ритма (между 2 и 3 часами после приема) соответствует максимальной концентрации препарата в плазме, которую достигают как пропафенон, так и 5-гидроксипропафенон, усиливающий антиаритмический эффект.

Лечение пропафеноном, как, впрочем, и любым другим препаратом Ic класса, может осложняться переходом мерцательной аритмии в трепетание предсердий, иногда с высоким проведением на желудочки (1:1), расширением комплекса QRS (так называемая «тахикардия с широкими комплексами QRS») и гемодинамическими нарушениями. По данным литературы эта аритмия встречается примерно у 5% больных. Для ее купирования проводится терапия (дигоксин, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы), направленная на снижение высокого проведения импульсов на желудочки.

5 Профилактика рецидивов мерцательной аритмии

Способности ААП препятствовать возникновению рецидивов у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией несколько ограничены, и, вероятнее всего, нет единого для всех лекарственных препаратов, имеющего оптимальный «коэффициент риска». В различных исследованиях, продолжавшихся от 6 до 18 месяцев, на фоне лечения пропафеноном у 39-64% больных пароксизмы мерцательной аритмии не рецидивировали. В сравнительном исследовании пропафенона (450 - 900 мг/день) и соталола (160 - 960 мг/день) - бета-адреноблокатор, способный увеличивать продолжительность потенциала действия и рефрактерность предсердий - не было выявлено значительных различий в эффективности препаратов, в их способности препятствовать возникновению рецидивов. Сообщается, что лучше всех ААП препятствует рецидивированию пароксизмов мерцательной аритмии амиодарон - 79% больных поддерживали синусовый ритм в течение 21 месяца (хотя это исследование было неконтролируемым). К сожалению, из-за тяжести потенциальных побочных действий амиодарона не оправдано широкое использование этого препарата у пациентов с мерцательной аритмией, а также с такими аритмиями, при которых отсутствует риск тромбоэмболии. Поэтому считается, что у пропафенона более оптимальный «коэффициент риска».

Риск возникновения трепетания предсердий с быстрым проведением на желудочки иногда связывают с лечением мерцательной аритмии, но трепетание предсердий может возникнуть и при профилактической терапии, хотя, конечно, значительно реже.

6 Предсердно-желудочковая «ре-ентри» тахикардия

Предсердно-желудочковые «ре-ентри» тахикардии включают в себя предсердно-желудочковые узловые «ре-ентри» тахикардии и предсердно-желудочковые «ре-ентри» тахикардии с явными или скрытыми дополнительными путями проведения.

Для купирования остро возникшей предсердно-желудочковой узловой «ре-ентри» тахикардии несколько препаратов может быть использовано в виде внутривенных инфузий: верапамил, дилтиазем, аденозин, дигиталис, пропафенон, флекаинид и бета-адреноблокаторы. Хотя аденозин и блокаторы кальциевых каналов рассматриваются как препараты «первого ряда» (их эффективность

примерно 75-90%), но сообщалось, что пропafenон тоже эффективен для купирования этих аритмий в 80% случаев.

При предсердно-желудочковых «ре-ентри» тахикардиях с дополнительными путями проведения обязательно разграничение между ортодромными тахикардиями (обычно с узкими комплексами QRS) и антидромными тахикардиями (с «предвозбужденными» комплексами QRS). Раньше лечение было такое же, как и при предсердно-желудочковой узловой «ре-ентри» тахикардии, но в последнее время рекомендуются препараты I класса: пропafenон (внутривенно, болус, 2 мг/кг), флекаинид, прокаинамид, аймалин. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем как пациентов с предсердно-желудочковыми узловыми «ре-ентри» тахикардиями, так и с ортодромными «ре-ентри» тахикардиями с дополнительными путями проведения, пропafenон применялся внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела. Терапия препаратом имела положительные результаты в 75% случаев (при использовании плацебо эффект равнялся 0%).

Сообщалось, что для продолжительного лечения больных с предсердно-желудочковыми узловыми «ре-ентри» тахикардиями ААП I класса более предпочтительны, чем блокаторы кальциевых каналов. Такие препараты Ic класса, как пропafenон и флекаинид, особенно эффективны в этом случае. В одном плацебо-контролируемом исследовании пропafenон значительно увеличивал время до возникновения первого рецидива аритмии в сравнении с плацебо, а частота рецидивов приблизительно оценивалась как 1/5 (пропafenон/плацебо).

Для продолжительного лечения больных с предсердно-желудочковыми «ре-ентри» тахикардиями с дополнительными путями проведения наиболее подходящими лекарственными веществами являются ААП Ic класса, которые способны изменить проведение и рефрактерность дополнительного пути. Было показано, что пропafenон эффективен примерно в 80% случаев, устраняя или снижая частоту рецидивирования аритмий, или изменяя характер рецидива (более медленные, самостоятельно купирующиеся эпизоды с лучшей гемодинамической переносимостью). У пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта на фоне мерцательной аритмии или трепетания предсердий пропafenон эффективен, даже если рефрактерный период дополнительного пути с антероградным проведением очень короткий, тогда как эффективность прокаинамида и квинидина обычно ограничена (напомним, что создаются жизнеопасные условия, когда короткая рефрактерность дополнительного пути с антероградным проведением приводит к очень быстрому проведению импульсов на желудочки). В этом случае пропafenон - профилактический препарат «первого ряда».

7 Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия

Как мерцательная аритмия, так и «ре-ентри» наджелудочковая тахикардия могут быть рецидивирующими и препятствовать возникновению рецидивов может быть довольно сложно, вынуждая обращаться некоторых пациентов к нефармакологическим методам лечения, главным образом - к радиочастотной абляции (Pritchett и соавт.). В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании было показано, что на протяжении 2 месяцев пропafenон в суточной дозировке от 300 до 900 мг был очень эффективен в профилактике рецидивирования аритмий. Время до возникновения первого рецидива значительно повышалось, а частота рецидивирования снижалась и составляла 1/5, в сравнении с плацебо.

Применение в «особых» популяциях

1 Применение у детей

Пропafenон применялся в педиатрической практике у детей как с желудочковыми, так и с наджелудочковыми аритмиями. Препарат использовался в дозах 0,5 - 2,0 мг/кг массы тела (внутривенно) и 200 - 600 мг/м²/день (перорально).

В неконтролируемых исследованиях сообщалось, что пропafenон - высокоэффективный ААП, особенно в отношении наджелудочковых аритмий, а также у пациентов, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам. Пропafenон был даже эффективен у детей с эктопической тахикардией «соединения» - серьезной аритмией, которая может быть осложнением при хирургической коррекции врожденных пороков сердца.

2 Применение при беременности

Доступно очень мало информации об использовании пропafenона при беременности. Однако, описаны случаи, когда препарат принимался беременной в III триместре без побочных эффектов для плода, а также когда он давался напрямую (!) плоду (интраперитонеально). Пока нет доступных сообщений о безопасности пропafenона в первом триместре.

Выводы

Пропafenон - сильнодействующий ААП, риск применения которого должен оцениваться индивидуально, в зависимости от некоторых факторов:

- а) вид аритмии и ее прогностическое значение;
- б) заболевание сердца и степень дисфункции левого желудочка;
- в) сопутствующие условия (нарушения функции печени или почек, нарушения проведения и др.), которые могут ограничивать применение препарата.

При желудочковых аритмиях (экстрасистолии, «пробежки» тахикардии) роль пропafenона, и вообще ААП I класса, до сих пор обсуждается. Даже несмотря на то, что результаты исследования CAST не могут быть перенесены на другой круг пациентов, и существуют важные различия между пропafenоном и флекаинидом или энкаинидом, в последние годы наблюдалась общая тенденция, направленная на ограничение использования ААП Ic класса у больных с желудочковыми аритмиями. Кроме того, точная роль бета-адреноблолирующей способности пропafenона, которая якобы снижает коэффициент риска, связанный с приемом препарата, еще до конца не определена, как, впрочем, и влияние его на смертность больных при длительной терапии. Поэтому лечение пропafenоном должно проводиться у пациентов без ишемической болезни сердца и дисфункции левого желудочка. Целью такой терапии скорее является устранение симптомов, чем улучшение прогноза (выживаемости), к тому же еще недоказанного.

Применение ААП у больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями несколько ограничено, во-первых, из-за их умеренной эффективности, а во-вторых, из-за риска «проаритмии» и других побочных эффектов. Поэтому, по результатам исследований ESVEM и CASH, хотя и проведенных с некоторыми погрешностями, наметилась общая тенденция более широкого применения соталола и амиодарона у таких пациентов. Но все же эти препараты нуждаются в более точной оценке, как и терапия с помощью кардиовертера/дефибриллятора, для применения у больных со «злокачественными» желудочковыми аритмиями. Эффективность лечения пропafenоном, подтвержденная серий ЭФИ, была такой же, как и при использовании других ААП Ic класса, а побочные действия препарата возникали реже. Главная проблема заключается в том, что пропafenон не может применяться у пациентов с низкой фракцией выброса.

В последние годы пропafenон широко применялся у больных с наджелудочковыми аритмиями или в виде короткого курса, или для профилактики. При мерцательной аритмии препарат высокоэффективен при внутривенном применении или при пероральной нагрузке, и у госпитализированных пациентов «коэффициент риска» очень благоприятный. Для профилактики рецидивов мерцательной аритмии ни один из доступных ААП не обладает одновременно «комбинацией» качеств: с одной стороны, высокой эф-

фективностью, и, с другой стороны, высокой безопасностью. Эффективность лекарственного препарата такая же, как и у соталола, однако пропафенон более предпочтителен, чем амиодарон (по данным ряда авторов), который потенциально обладает серьезными побочными действиями. При других разновидностях наджелудочковых аритмий - предсердно-желудочковая «ре-ентри» тахикардия, предсердно-желудочковая узловая «ре-ентри» тахикардия - пропафенон одинаково эффективен как для их купирования, так и в профилактических целях. Пропафенон с успехом применялся даже у

больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и рекомендовался как препарат «первого ряда» для профилактики аритмий у больных с быстрым антероградным проведением.

В заключение, степень выраженности бета-адреноблокирующей способности препарата варьируется в широких пределах, но все же чаще она слабая. Эта способность пропафенона может быть полезной в некоторых клинических ситуациях, но требуются дальнейшие контролируемые исследования, чтобы внести полную ясность в эту проблему.

Поступила 21/01-2001

* * *

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПРОБЛЕМА МЕДИКАМЕНТОЗНОРЕЗИСТЕНТНЫХ АРИТМИЙ

Царегородцев Д. А.

Кафедра внутренних болезней №1 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

Определение аритмии как медикаментознорезистентной означает необходимость использования для ее лечения нелекарственных методов, чаще всего - хирургических. Таким образом, подобное заключение для пациента далеко не безразлично. Однако данный термин по-разному трактуется кардиологами, что связано с различными подходами как в оценке клинико-инструментальных данных, так и в методе контроля за проводимой терапией [6,35]. На наш взгляд, к медикаментознорезистентным аритмиям в широком смысле слова можно относить не только нарушения ритма сердца, при которых прием антиаритмических препаратов в адекватных дозировках не приводит к устранению аритмии («толерантность» и «рефрактерность» к антиаритмикам), но фактически все случаи, когда адекватная терапия по тем или иным причинам не может быть назначена. В обоих этих случаях врач вынужден обратиться к нелекарственным методам лечения. При определении аритмии как медикаментознорезистентной у конкретного больного возникает ряд трудностей.

Таблица 1

Эффективность антиаритмиков при экстрасистолии

Антиаритмик	Наджелудочковая экстрасистолия	Желудочковая экстрасистолия
Пропранолол	65% ¹⁶	50-62,5% ^{4,16}
Верапамил	62% ¹⁶	
Финлепсин	60% ¹⁶	66,7% ¹⁶
Хинидин	32% ³⁴	21% ³⁴
Дизопирамид	32% ³⁴	38-70% ^{34,36}
Этмозин	19% ³⁴	30-64% ^{34,36}
Этацизин	53% ³⁴	54-90% ^{34,36,43}
Аллапинин	58% ³⁴	51-80% ^{34,36,43}
Пропафенон	54% ³⁴	52-70% ^{34,36}
Мексилетин		24-50% ^{34,36}
Соталол		50-60% ³³
Аймалин		81,8% ⁴³
Амиодарон		70-90% ^{4,33,34,36}
Боннекор		68,7-76% ^{43,44}

Примечание: ³⁴-оценка в остром лекарственном тесте у пациентов с неэффективностью финоптина и обзидана.

Как видно из таблиц 1-3, при наиболее распространенных нарушениях ритма (экстрасистолия, мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия) эффективность основных антиаритмиков редко достигает 90% (в основном, у кордарона), чаще же она находится в границах 50-70%. Следовательно, минимум в 10-30% случаев препарат оказывается неэффективным. В таком случае переходят к назначению следующего и т.д. Было показано, что при

Таблица 2

Эффективность антиаритмических препаратов и их комбинаций в профилактике пароксизмов мерцательной аритмии

Антиаритмик	
Хинидин	48-75% ^{29,34,53,60}
Ритмилен	44,4% ³⁴
Аллапинин	53,3-77,7% ^{11,34}
Этацизин	77,7-79% ^{3,34}
Пропафенон	64,6-78% ^{3,30,53,60}
Пропранолол	42% ³
Талинолол	45% ¹²
Флекаинид	60-65% ⁵³
Соталол	37-55% ⁵³
Дофетилид	33-60% ^{29,53}
Амиодарон	75-90% ^{3,29,36,56}
Хинидин+пропранолол	57,9-81% ^{34,43}
Ритмилен+пропранолол	35,7-81% ^{34,43}
Аллапинин+ финоптин	72% ³⁴
Аллапинин+пропранолол	65,2% ⁴³
Хинидин+финоптин	76% ³⁴
Амиодарон+дизопирамид	66,7-95,3% ^{54,43}
Амиодарон+пропафенон	93% ⁴³
Амиодарон+аллапинин	78,3% ⁴³
Амиодарон+этацизин	62,9% ⁴³

Таблица 3

Эффективность антиаритмиков в профилактике пароксизмальной желудочковой тахикардии

Антиаритмик	
Хинидин	10-25% ⁶
Дизопирамид	8-15% ⁶
Мекситил	10-26% ⁶
Соталол	До 44% ⁶
Амиодарон	8-80% ^{4,6,35,56}
Пропафенон	53-64% ²⁸

Примечание: ⁶ - по данным ЧПЭСС.

желудочковых аритмиях на первом этапе эффективное лечение было подобрано у 43-65% пациентов, на втором этапе - у 71%, на третьем - у 83% больных [68,76]. Таким образом, на каждой последующей ступени вероятность того, что аритмия сохранит свою **рефрактерность** (т.е. исходную нечувствительность к препаратам), снижается, но не устраняется полностью. В настоящее время в клинической практике используется около 50 антиаритмиков и их комбинаций [4,34,35,43]. Поэтому не понятно, после какого количества использованных препаратов можно назвать аритмию медикаментознорезистентной. Мазуром Н.А. была предпринята попытка прогнозирования эффективности одних антиаритмических средств на основе наличия или отсутствия эффекта от приема других [34]. Использовались, в основном, препараты IA и IC классов, а также мекситил (препарат IB класса). На основании полученных результатов авторами были предложены алгоритмы выбора антиаритмического препарата. Но в целом можно отметить, что при эффективности одного из препаратов вероятность того, что другой антиаритмик будет эффективен, была достаточно высока (достигая для отдельных сочетаний 92%). При неэффективности же приема антиаритмика вероятность эффекта от назначения другого даже в лучшем случае не превышала 46%. Максимальная эффективность отмечена у препаратов IC класса. При их неэффективности препараты IA класса были также неэффективны. Внутри одного подкласса результаты определения эффективности препаратов в большинстве случаев совпадали (у 75-85% пациентов) [33].

Второй вопрос- метод оценки эффективности препаратов.

Существуют несколько основных способов подбора антиаритмических средств: длительное наблюдение за пациентом, острый лекарственный тест, мониторирование ЭКГ, электрическая стимуляция сердца, пробы с физической или психоэмоциональной нагрузкой [4,6,26,35,43]. При различных видах аритмии предпочтение может быть отдано тому или иному методу. Например, для экстрасистолии наиболее приемлемым является мониторирование ЭКГ. Спонтанная вариабельность суточного количества экстрасистол может быть достаточно велика. Так, при многосуточном

Таблица 4

Частота развития побочных эффектов, требующих отмены антиаритмика

Препарат	Побочные эффекты	Проаритмический эффект
Дизопирамид	10-40% ^{28,35}	1-7,7% ^{4,28}
Мексилетин	19-75% ^{26,28,35,36}	7% ²⁸
Флекаинид	До 30% ³⁵	9-15% ^{34,35}
Кордарон	5-27% ^{3,26,30,33,35,36,79,80}	4-7% ^{3,34,35}
Энкаинид		5-12% ^{34,35}
Этмозин		7,7-28% ³⁵
Верапамил		18% ³⁵
Хинидин	13,1-30% ^{30,34,60,79}	5-20% ^{3,35}
Новокаинамид		8-21% ³⁵
Пропафенон	8,0- 24,9% ^{30,60,79}	2-19% ^{3,28,35}
Этализин	4-31,8% ^{26,51}	7-28% ^{3,34}
Обзидан	10-16% ⁴⁹	11-16% ^{3,4}
Аллапинин	6-11,4% ^{26,51}	
Соталол	8-28% ^{79,90}	1,9-5,1% ⁹⁰

мониторировании ЭКГ в течение первых суток уменьшение числа одиночных экстрасистол на 50% наблюдалось у 32% больных, на 75%- у 9%; на следующие сутки - у 15 и 4%, соответственно [21]. С учетом этого было предложено несколько вариантов критериев эффективности антиаритмиков [17,62] (табл. 7). Таким образом, один и тот же случай при использовании различных критериев можно рассматривать как проявление антиаритмического действия препарата, так и его отсутствие. Наиболее общепринятыми считаются следующие критерии: уменьшение общего количества экстрасистол на 75%, парных на 90%, полное устранение групповых [56]. Достоверность получаемых результатов повышается при увеличении длительности мониторирования до 48 и даже 72 часов [35]. Антиаритмическое действие препарата при 72-часовом мониторировании считается достоверным при снижении числа экстрасистол на 58-64% [28]. Однако исследования Schmidt с соавторами показали, что для оценки отдаленного результата «критическое значение» снижения экстрасистолии повышается и при сроках больше 1 года достигает 98% (табл. 8)[93], что в реальной клинической ситуации делает получение достоверных результатов оценки антиаритмического лечения практически невозможным [17].

Для нечастых пароксизмов мерцательной аритмии наиболее оптимальным и сравнительно доступным можно считать метод чреспищеводной электрической стимуляции сердца [3,24,30,43,49]. Его чувствительность достигает 83,9%, а специфичность - 76,9-90,9% (в зависимости от использованного критерия длительности клинически значимого пароксизма) [43]. Следовательно, минимум в 16%

Таблица 5

Эффективность антиаритмических препаратов при мерцательной аритмии при различной длительности приема

Препарат	Продолжительность приема				
	3 мес	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес
Амиодарон	64% ⁷³	61,7% ³⁸	38,6-73,6% ^{7,19,38,73,77}	40-63% ^{7,30,73,77}	12,5-53% ^{29,30,38,77}
Этализин				15% ³⁰	
Хинидин	55-65,5% ^{30,73}	48% ²⁹	30-63,7% ^{29,30,71}	41,5% ^{30,73}	13,2% ⁵⁴
Соталол	49% ⁹⁰	46-48% ^{29,90}	37% ⁹⁰	42% ⁷³	
Дизопирамид					18% ⁵⁴
Пропафенон	46% ⁹⁰	41% ⁹⁰	30% ⁹⁰	35,4% ³⁰	13,1% ⁵⁴
Флекаинид	44% ⁹⁰		34% ⁷³	31% ⁷³	

случаев с помощью этого метода мы не можем получить адекватных сведений об эффективности антиаритмического препарата. Кроме того, высокая чувствительность метода отмечается у пациентов с достаточно большим «стажем» заболевания, тогда как у пациентов с впервые возникшим пароксизмом мерцания она не превышает 42,8% [43]. У исследователей не существует единого мнения об адекватности и целесообразности использования агрессивных методов стимуляции предсердий при оценке эффективности антиаритмического лечения. С точки зрения противников использования этих режимов, пароксизмы, вызываемые подобным образом, являются неадекватными реальной ситуации, более тяжелыми и трудно купирующимися [24,49]. Было отмечено, что эффективность лечения, подобранная менее агрессивными режимами стимуляции, составила 74%, а при использовании агрессивных режимов-42% [49].

Таким образом, наше заключение об эффективности или неэффективности антиаритмика может зависеть как от использованного метода, так и от выбранных критериев эффективности.

Необходимо также учитывать ситуацию, когда ожидаемо эффективный антиаритмик недоступен для пациента по причинам финансового характера или отсутствует в аптечной сети [35] (для примера приведем положение с дизопирамидом, которое сложилось в последние несколько лет). При этом стремление нацелить больного на «добывание» редких, некупаемых у нас лекарств, по мнению А.В. Недоступа, является деонтологически неверным, так как наличие нескольких десятков таблеток не решит проблему длительного лечения хронически текущей аритмии [37].

Существенно ограничивают возможность использования антиаритмических средств сопутствующие заболевания пациента. Особенно значимым этот фактор становится в старшей возрастной группе, где количество сопутствующих заболеваний значительно возрастает [26,34,35]. По данным О.А.Корнеевой [26], при частой желудочковой экстрасистолии ограничения к назначению антиаритмиков

отмечены более, чем у 20% пациентов в возрасте 60-69 лет, в возрасте 70-79 лет- у 40%, старше 80 лет -почти у 80% больных. У 40% пациентов регистрировалось 3 и более факторов, ограничивающих выбор антиаритмических средств. Причины могут быть:

а) кардиального характера. Это, прежде всего, нарушения проводимости и автоматизма. Корнеева О.А. [26] отмечала сопутствующие нарушения проводимости у пациентов с частой желудочковой экстрасистолией в 50,4% случаев. Особенно серьезные ограничения накладывает синдром слабости синусового узла (СССУ). Характерные для СССУ брадикардия и брадиаритмия нередко чередуются с пароксизмами тахикардии, которая в 80-90% случаев представлена мерцанием или трепетанием предсердий [56]. По данным В.А.Шульман и соавт., при первичном СССУ пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий отмечаются в 57,9% случаев, при вторичном- в 21,13% [58]. Лишь в 20-25% случаев происходит самопроизвольное установление постоянной формы мерцательной аритмии, что расценивается как самоизлечение от СССУ [56]. Использование практически всех антиаритмических средств при СССУ (по некоторым данным, кроме аллапинина [52]) либо

Таблица 6

Эффективность антиаритмических препаратов при желудочковой экстрасистолии при различной длительности приема

Препарат	Длительность приема			
	2 мес	6 мес	12 мес	24 мес
Атенолол	90,9% ²⁶	81,8% ²⁶	54,5% ²⁶	45,6% ²⁶
Антиаритмики I класса	82,6% ²⁶	69,7% ²⁶	32,6% ²⁶	21,7% ²⁶
Антиаритмики I класса +атенолол	100% ²⁶	91% ²⁶	57,6% ²⁶	36,4% ²⁶
Этализин (и кордарон)	90,9% ²⁶	82% ²⁶	45,5% ²⁶	36,3% ²⁶
Этализин, кордарон +атенолол	95,7% ²⁶	91,3% ²⁶	60,9% ²⁶	43,5% ²⁶
Атенолол+дигоксин	100% ²⁶	70% ²⁶	50% ²⁶	50% ²⁶

Таблица 7

Критерии оценки эффективности антиаритмического лечения, предложенные разными авторами

Авторы	Уменьшение количества экстрасистол %		
	в общем	пары	≥3
1.Graboy et al.	50	90	100
2.Michelson et al.	84	75	65
3.Pratt et al.	78	83	77
4.Sami et al.	84	--	--
5.Schmidt et al.	50	90	95
6.Bigger et al.	70	80	90 (до 15 комплексов) 100 (более 15 комплексов)

невозможно вообще, либо лишь в сниженных дозах [36,56,58]. Очень существенны ограничения и у пациентов с гипотонией, постинфарктным кардиосклерозом, особенно с недостаточностью кровообращения, не только из-за возможного снижения инотропной функции миокарда (максимально выраженного при приеме дигопирамида [34]), но и из-за увеличения риска внезапной смерти [71,75,89,96,97] (за исключением кордарона и бета-блокаторов [66,81,95]);

б) некардиального характера. В вышеупомянутом исследовании О.А.Корнеевой [26] ограничения к приему бета-блокаторов в виде хронического бронхита или бронхиальной астмы отмечены в 17,7% случаев, сахарного диабета - в 10%, стенозирующего атеросклероза нижних конечностей - в 10% случаев; патология щитовидной железы, ограничивающая назначение кордарона, отмечена в 26,9%; аденома предстательной железы, при которой требуется осторожность в назначении дигопирамида, в 23,1% случаев.

В процессе подбора антиаритмика или длительного лечения в 5-30% случаев возникают различные побочные реакции, которые требуют его отмены (табл. 4).

Даже в ситуации, когда антиаритмик подобран правильно и высокоэффективен, в значительном проценте случаев со временем происходит снижение его эффективности [26,29]. В клинической фармакологии такое привыкание больного к препарату получило название «**толерантности**» [32,35]. Как видно из таблиц 5 и 6, через 1 год замена антиаритмика требуется практически 30-60% пациентов. К 5-6 году наблюдения практически у всех пациентов с мерцательной аритмией подобранная терапия становится неэффективной [46]. По данным Фремингеймского исследования, рефрактерность к нескольким препаратам у пациентов с мерцательной аритмией отмечается в 30% случаев на первом году заболевания и в 80% - к пятому году [65]. Снижение эффективности наблюдается даже у такого сильного антиаритмика, как кордарон. Подобное явление Кушаковский М.С. назвал феноменом «ускользания» аритмии из-под контроля кордарона [29]. По его мнению, период устойчивой активности при мерцании предсердий у этого препарата не превышает 5-8 лет. В связи с этим, автор рекомендует через 3-4 года успешного профилактического лечения заменять кордарон другим активным препаратом. К 3-му году лечения отмечено снижение эффектив-

Таблица 8

Критерии оценки эффективности антиаритмического лечения в зависимости от промежутка времени между двумя холтеровскими исследованиями

Промежуток времени (дни)	Уменьшение количества экстрасистол %		
	в общем	парных	≥3
1-7	63	90	95
8-90	79	94	98
91-365	92	98	98
Более 365	98	99	99

ности пропранолола у 100% пациентов, принимавших его с целью профилактики пароксизмов мерцательной аритмии [3]. В течение 3-х месяцев ускользание из-под действия антиаритмика отмечено у 36,1% пациентов с алкогольной кардиомиопатией и мерцательной аритмией [50]. Вследствие возникшей толерантности, с учетом длительного хронического течения нарушений ритма, один пациент может «перепробовать» едва ли не все антиаритмические средства.

С чем же связана резистентность к антиаритмикам, каковы ее механизмы? Исходная нечувствительность к препаратам может быть связана с:

1. Характером и тяжестью основного заболевания.

Попытки связать эффективность того или иного антиаритмика с этиологией нарушений ритма сердца в литературе не единичны. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как данные различных авторов весьма противоречивы [3,7,22,38,43,61,73].

Антиаритмическая терапия менее эффективна при больших органических изменениях миокарда. Показано, что независимыми предикторами рефрактерности злокачественных желудочковых нарушений ритма к лекарственной терапии являются снижение фракции выброса, аневризма левого желудочка, сопутствующая недостаточность аортального клапана [6,42,57]. При мерцательной аритмии поддержание синусового ритма значительно затрудняется при больших размерах (или объеме) левого предсердия (ЛП) [29,30]. Н.Г.Филатовой предложен алгоритм выбора антиаритмического препарата для профилактики пароксизмов мерцательной аритмии в зависимости от размеров ЛП [55]. Однако для кордарона четкой корреляции между эффективностью препарата и размерами ЛП не выявлено [7,61]. Барт Б.Я. и соавторы отмечают, что такой связи не установлено у пациентов с положительным результатом лечения, но у 71% больных с отсутствием эффекта от приема кордарона размер ЛП превышал 5,5 см [7]. Антонченко и соавт. показано, что увеличение степени фиброза в расширенном левом предсердии у пациентов с пароксизмами мерцания также сопровождается снижением эффективности долговременной профилактической терапии [2]. Имеются указания на резистентность к терапии мерцательной аритмии у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией [8]. При непрерывно рецидивирую-

щем трепетании предсердий, резистентном к профилактической антиаритмической терапии, у ряда молодых больных без явных признаков органического заболевания сердца были выявлены дивертикулы и аритмогенные дисплазии правого предсердия [10].

2. Тяжестью и клиническими особенностями аритмии.

Литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы. Имеются сообщения о том, что парные и групповые экстрасистолы (желудочковая тахикардия) подавляются при меньшей концентрации препарата в плазме крови, чем одиночные экстрасистолы [70,92]. Однако эти сведения не согласуются с данными, приведенными в таблицах 1 и 3, из которых следует, что эффективность антиаритмических средств при желудочковой тахикардии значительно ниже, чем при экстрасистолии. Увеличение количества морфологий желудочковой тахикардии и уширение QRS как на фоне синусового ритма, так и на фоне тахикардии являются одними из независимых предикторов рефрактерности к медикаментозной терапии [6,42,57]. Результаты изучения связи между эффективностью антиаритмической терапии, направленной на профилактику пароксизмов мерцательной аритмии, и их тяжестью и частотой также не совпадают у отдельных авторов [7,34,55].

В генезе пароксизмальной формы мерцательной аритмии большая роль отводится вегетативной нервной системе [29,28,69,72,94]. В зависимости от преобладания симпатического или парасимпатического тонуса выделяют вагусную, адренергическую и вагусносимпатическую (или смешанную) форму пароксизмальной мерцательной аритмии [29,28,23,44]. Именно для *смешанной формы* отмечена высокая рефрактерность к антиаритмической монотерапии, что требует назначения комбинаций антиаритмиков (амиодарона с этазином, аллапинином или ритмо-нормом) [23,44].

3. Особенности метаболизма лекарственных препаратов у конкретного пациента.

Выраженность эффекта антиаритмического средства, за редким исключением, прямо связана с его концентрацией в плазме [5,34,35]. На величину оптимальной концентрации влияет ряд факторов [34]:

а) связывание препаратов с белками плазмы и степень этого связывания. Способность связываться с белками плазмы обнаружена у большинства антиаритмических препаратов. Следовательно, концентрация белков (альбумин, бета-липопротеиды, β_1 -кислый гликопротеин), а также веществ, влияющих на скорость связывания антиаритмика с белком (например, свободные жирные кислоты) [35], может влиять на выраженность антиаритмического эффекта;

б) отсутствие или образование активных метаболитов. Известно, что многие антиаритмические препараты (новокаиномид, энкаинид, ритмилон, кордарон, изоптин, хинидин) при биотрансформации в организме образуют метаболиты, обладающие антиаритмической активностью, которая в ряде случаев превосходит активность основного вещества. Таким образом, индивидуальная вариабельность в скорости метаболических реакций (например, быстрое и медленное ацетилирование) может иметь существенное

влияние на выраженность антиаритмического эффекта;

в) клиническое состояние больного, в том числе состояние ряда органов (печень, почки), оказывающих прямое влияние на фармакокинетические характеристики препарата;

г) взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Одновременный прием пациентом других медикаментов может существенным образом изменить фармакокинетику антиаритмика и, таким образом, повлиять на его эффективность. В частности, одновременный прием фенобарбитала, рифампицина, нифедипина может уменьшить эффект хинидина [35].

4. В литературе имеются сообщения, свидетельствующие о возможном участии в рефрактерности к антиаритмической терапии:

а) иммунных механизмов- у пациентов с идиопатической мерцательной аритмией, резистентной к лекарственной терапии, достоверно чаще, чем у здоровых, выявлялись антитела к миозину [84];

б) особенностей метаболизма миокарда- у пациентов с пароксизмальными тахикардиями, миокард которых во время приступа продуцировал неэтерифицированные жирные кислоты, не удавалось подобрать антиаритмическую терапию [48];

в) состояние форменных элементов крови- у пациентов с рефрактерными тахикардиями при флюоресцентной и электронной микроскопии были выявлены аморфные депозиты на поверхности тромбоцитов и изменения гликокаликса, степень которых коррелировала с уровнем чувствительности к лекарственной терапии [63].

Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Еще менее изученной представляется проблема формирования *толерантности* к ранее эффективному антиаритмику. В доступной литературе специальных исследований на эту тему мы не встретили. Некоторые из возможных механизмов (таких, как прогрессирование основного заболевания, расширение камер сердца, возможное развитие тиреотоксикоза на фоне приема кордарона) [28,29], аналогичны рассмотренным выше при рефрактерности. Однако тот факт, что после перерыва в приеме антиаритмика (в частности, кордарона) [29] в ряде случаев отмечается восстановление чувствительности к нему, заставляет предполагать наличие и других механизмов:

1. Изменение рецепторной чувствительности. Хорошо известны способность *адреноблокаторов* без собственной симпатомиметической активности при длительном применении вызывать повышение плотности β -адренорецепторов (так называемая «апрегуляция»), а также факт уменьшения плотности мест связывания *антагонистов кальция* при продолжительном лечении этими препаратами [35]. Однако для других антиаритмических средств специфические структуры, связывающие препарат и регулирующие функцию каналов, не установлены, так же как и динамика их чувствительности при длительной антиаритмической терапии [34].

2. Возможно, что формирование толерантности связано с выработкой антител к лекарственному препарату (так называемая «иммунность») [35]. Достаточно широко из-

вестен факт использования специфических антител к дигоксину или дигоксину для лечения гликозидной интоксикации [74,83,85]. В литературе имеются сообщения об обнаружении антител к аймалину (обладающих способностью к перекрестной реакции с хинидином) [78], кордарону [88]. Однако значение этих антител связывается авторами с возникновением побочных реакций антиаритмиков, а не толерантностью к терапии.

Таким образом, медикаментознорезистентные аритмии являются актуальной проблемой кардиологии. В определении этого понятия, его критериях, механизмах формирования лекарственной устойчивости на сегодняшний день больше вопросов, чем ответов.

Попытки лечения медикаментознорезистентных аритмий, подробный обзор которых выходит за рамки данной публикации, сводятся к двум подходам:

А) В течение последних 20 лет активно развиваются **хирургические методы лечения**: криогенные, лазерные, электрические и радиочастотные способы воздействия на проводящую систему сердца, часто дополняемые постоянной электрической стимуляцией сердца в различных режимах или имплантацией кардиовертеров-дефибрилляторов [64,67,82,86,91]. В связи с активным развитием в последнее время катетерной техники такое малоинвазивное вмешательство получает все большее распространение. В ряде случаев возможно проведение и более широких вмешательств: при желудочковых нарушениях ритма у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом-аневризмом с эксцизией аритмогенных зон; при пароксизмальной мерцательной аритмии- операции «коридор» и «лабиринт» [9,64,91].

Б) В литературе имеются указания на то, что использование в комплексной терапии нарушений ритма сердца немедикаментозных методов лечения (**гипербарическая**

оксигенация, лазерное облучение крови) повышает эффективность антиаритмической терапии и замедляет развитие толерантности к антиаритмикам [15,20,25,26].

Нами исследуется возможность использования методов **экстракорпоральной очистки крови** (плазмафереза и гемосорбции) у больных с рефрактерными нарушениями ритма. В литературе имеются единичные указания на то, что применение плазмафереза и гемосорбции у пациентов с инфарктом миокарда и стенокардией в ряде случаев сопровождается антиаритмическим эффектом [1,31,47]. Первое целенаправленное исследование по изучению антиаритмического действия экстракорпоральной очистки крови было предпринято нами [39,40,41]. У пациентов с нарушениями ритма различной этиологии при гемосорбции эффект отмечен в 79,1% случаев, плазмаферезе- в 62,5% случаев: суточное количество экстрасистол уменьшалось более, чем на 75%, приступы мерцательной аритмии прекращались полностью или урежались в 2-3 раза, отмечена их меньшая продолжительность, более легкая купируемость и переносимость. В ряде случаев удалось полностью прекратить лекарственную терапию или уменьшить дозу антиаритмика. Предполагаемыми механизмами такого лечения являются повышение или восстановление чувствительности к антиаритмическим препаратам и коррекция гуморальных аритмогенных факторов [13,14]. Однако длительность эффекта является небольшой и составляет, по нашим наблюдениям, от 0,5 до 16 месяцев (в среднем – около 4 мес), а при повторных курсах не всегда воспроизводится первоначальный хороший результат. Более детальное изложение данных об использовании экстракорпоральной очистки крови в лечении нарушений ритма сердца может явиться предметом специальных публикаций.

Литература

1. Абдуллаев А.А. Роль плазмафереза и плазмасорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда: дисс. на соиск. уч. ст. док. мед. наук.- М.-1995.
2. Антонченко И.В., Попов С.В., Савенкова Г.М.//Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 53.
3. Антонченко И.В., Савенкова Г.М., Попов С.В. и др.//Progress in Biomedical Research.-1999.-№ 5.-С.65-69.
4. Ардашев В.Н., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма.-М.-1998.-165с.
5. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Под ред. В.Дж. Мандела. Т. 3.-М.-“Медицина”.-1996.
6. Баканов С.А. Изучение возможностей лекарственного лечения, клиникоинструментальных показателей рефрактерности к антиаритмической терапии и результатов немедикаментозного лечения у больных со злокачественными желудочковыми нарушениями ритма сердца: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед наук.-Москва.-1994.
7. Барт Б.Я., Смирнова О.Л., Ларин В.Г., Морозовская Л.А.//Кардиология.-1997.-Т.37.-№ 3.-С. 33-36
8. Бокерия Л.А., Борисов К.В.// Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 93.
9. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Ольшанский М.С.//Кардиостим-1995. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1995.-№4.-Параграф 142.
10. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Свешников А.В.//Кардиостим-1993. Тезисы докладов. СПб.-С. 58.
11. Бомонина Е.В., Соколов С.Ф., Толстов А.Н., Сметнев А.С.//Кардиостим-1993. Тезисы докладов. СПб.-С. 124.
12. Борисова Е.В., Антонченко И.В., Плеханов И.Г., Кандинский М.Л.// Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов.- Росс. кард. ж.-1999.-№4 (приложение).-С. 18.
13. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю.//Рос. Мед. журнал.-2000.-№ 2.-С. 54-56.
14. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю.//Рос. Мед. журнал.-2000.-№ 4.-С. 47-50.
15. Гельгафт Е.Б., Абдуллаев Р.Ф., Бабаева З.М.// Кардиология.-1992.-№2.-С.66-68.
16. Гостева Е.В. Оценка эффективности антиаритмической терапии у больных с экстрасистолией: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед наук.-Воронеж.-1998.
17. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ.-М.- Медпрактика.-1998.-208с.
18. Джумашева Б.Б., Туленов М.Т., Кошумбаева К.М.// Кардиостим-1993. Тезисы докладов. СПб.-С. 136.
19. Енукашвили Р.Р. Сравнительная оценка эффективности поддерживающей антиаритмической терапии этагизинном, кордароном и хинидином у больных с постоянной формой мерца-

- тельной аритмии после восстановления синусового ритма электроимпульсной терапией: автореф. дисс.... на соиск. уч. ст. канд. мед. наук.-М.-1989.
20. Ерошина В.А.// Кардиология.-1986.-№10.-С.61-65.
21. Иванов С.Ю., Тихоненко В.М.// Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 47.
22. Казаков Х.А., Курбанов Р.Д., Джалалов Б.З., Киякбаева Е.В.// Кардиология, основанная на доказательствах. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов.-М.-2000.-С.122.
23. Канорский С.Г., Скибицкий В.В.//Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 57.
24. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А.// Кардиология.-1997.-Т.37.-№ 3.-С.42-46.
25. Капшидзе М.И., Чапидзе Г.Э., Марсашвили Л.А. и др.// Совет. мед.-1991.-№ 4.-С.3-5.
26. Корнеева О.А. Лечение желудочковой экстрасистолии с учетом тяжести ишемической болезни сердца в амбулаторных условиях: дисс. на соиск. уч. ст. кандидата мед. наук.-Москва-1995.
27. Круглый стол. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Опыт клинического применения антиаритмического препарата ритмонорма (пропафенона)// Кардиология.-1992.-№6.-с.93-101.
28. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение).-СПб.-ИКФ «Фолиант».-1999.-640 с.
29. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика).-СПб.-«Фолиант»-1999.-176 с.
30. Лещинский Л.А., Тюлькина Е.Е. Фармакологическое лечение фибрилляции предсердий. В кн. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. «Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века».-Спб.-Ижевск.-М.-1998.-С.15-82.
31. Логачева И.В., Лещинский Л.А., Однопозов И.И., Чернышева Н.Г.//Клиническая медицина.-1998.-№10.-С.29-32.
32. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология.-М.-Медицина.-1991.-Т.1.-С.179.
33. Мазур Н.А.// Тер. архив.-1994.-Т.66.-№12.-С.3-6.
34. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий.-М.-Оверлей.-1995.-224с.
35. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.-М.-Медпрактика.-1996.
36. Мешков А.П. Аритмии сердца: диагностика и лечение.-Н.Новгород.-Издательство НГМА.-1999.-134 с.
37. Недоступ А.В. Деонтологические проблемы при лечении мерцательной аритмии. В кн. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. «Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века».-Спб.-Ижевск.-М.-1998.-С.182-190.
38. Недоступ А.В. Мерцательная аритмия (Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения): дисс. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук.-М.-1987.
39. Недоступ А.В., Панасюк В.В., Болдырев Д.А., Иванов И.И. Экстракорпоральная очистка крови- новый метод лечения мерцательной аритмии. В кн. В кн. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. «Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века».-Спб.-Ижевск.-М.-1998.-С.163-170.
40. Недоступ А.В., Рагимов А.А., Царегородцев Д.А. и др.// Материалы Первой Всероссийской конференции «Профилактическая кардиология».-Москва.-2000.-С. 288-289.
41. Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Рагимов А.А. и др.// Кардиология, основанная на доказательствах. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов.-М.-2000.-С.216.
42. Нестеренко Л.Ю., Баканов С.А., Крутанов Н.Б. и др.// Тер. архив.-1999.-Т.71.-№ 9.-С. 70-76.
43. Олейников В.Э. Совершенствование диагностики и медикаментозной терапии пароксизмальной мерцательной аритмии, наджелудочковых тахикардий, экстрасистолии: дисс. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук.-Пенза.-1995.
44. Плеханов И.Г., Борисова Е.В., Антонченко И.В. и др.// Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 12.
45. Померанцев В.П., Гороховская Г.Н.//Кардиология.-1987.-№11.-с. 115-118.
46. Попов С.В., Антонченко И.В.//Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 13.
47. Потяженко М.М., Казаков Ю.М., Звягинцева Л.А. и др.// в кн. Нарушения ритма и проводимости. Тезисы докладов-Запорожье.-1990.- С.58-59.
48. Преображенский В.Ю. Обмен катехоламинов и неэтерифицированных жирных кислот в миокарде больных с пароксизмальными тахикардиями: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук.-Москва.-1989.
49. Савенкова Г.М., Антонченко И.В., Попов С.В.// Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. Москва.- Росс. кард. ж.-1999.-№4 (приложение).-С. 144.
50. Скибицкий В.В., Канорский С.Г.// Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 13.
51. Сметнев А.С., Гроссу А.А., Шевченко Н.М. Диагностика и лечение нарушений ритма.-Кишинев.-1990.-325 с.
52. Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н., Голиков С.П. и др.//Кардиология 1988.-№ 2.- С.46-52.
53. Сулимов В.А.//Кардиология.-1999.-Т.39.-№ 7.-С. 38-41
54. Тюлькина Е.Е., Добрян Е.Н., Иванова А.Е., Лещинский Л.А./ /Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. Москва.- Росс. кард. ж.-1999.-№4 (приложение).-С. 160-161.
55. Филатова Н.Г. Клинические градации пароксизмальной мерцательной аритмии у больных ишемической болезнью сердца: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук.-М.-1990.
56. Шевченко Н.М., Гросу А.А. Нарушения ритма сердца.-М.-НПП «Контимед».-1992.-144 с.
57. Шлевков Н.Б., Паша С.П., Бакалов С.А. и др.// Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 105.
58. Шульман В.А., Егоров Д.Ф. и др. Синдром слабости синусового узла.-С.-П., Красноярск.-1995.
59. Явелов И.С.// РМЖ.-1998.-Т. 6.-№18.-С. 1160-1169.
60. Яковлева Н.В., Заграй А.А., Соболева В.А., Голицын С.П.// Кардиология.-1996.-№4.-С.37-41.
61. Avram R., Cristodorescu R., Darabantin D. et al. The Medical Treatment of Recurrent Atrial Fibrillation. // Eur. J. C.P.E.-1996.-Vol.133.-N 6.-Suppl.1-P.8.
62. Bigger J.T., Sahar D.J. // Am. J. Cardiol.-1987.-V.59.-P.2E-9E.
63. Bobrov V.O., Havriysh O.S., Kupnovyts'ka I.H.// Fiziol. Zh.-1994.-Vol.40.-N 5-6.-P. 64-70.

64. Bourke J.P., Campbell R.W., McComb J.M. et al. // Heart. -1999.- Vol. 82.-N 2.-P. 156-162.
65. Brignole M. // Heart. - 1998.- Vol. 79.-№ 6.-P. 531-533.
66. Cairns J., Conolly S., Roberts R. et al. // Lancet. -1997.- Vol. 349.- P. 675-682.
67. Calkins H., Yong P., Miller J.M. et al. // Circulation 1999.-Vol. 99.- N 2.-P. 262-270.
68. Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators. Recruitment and baseline descriptions of patients in cardiac arrhythmia pilot study. // Am. Heart J.-1988.-Vol. 61.-P. 704.
69. Chun J.G., Brodsky M.A., Allen B.J. // Herz. -1993.-Vol. 18.-N 1.-P. 67-75.
70. Conolly S.J., Kates R.E. // Clin. Pharmacokinet. -1982.-V. 7.-P. 206-220.
71. Coplen S., Antman E. et al. // Circulation. -1992.-Vol. 82.-P. 1106-1116.
72. Coumel Ph. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. Atrial fibrillation: mechanism and management. Eds R. N. Falk, P.J. Podrid. -N.Y.-1992.-P. 109-124.
73. Crijns HJG, Van Den Berg M.P., Van Gelder IC et al. // Eur. Heart J.-1997.-Vol. 18.-Suppl. C.-P. 45-49.
74. Eddleston M., Rajapakse S., Rajakanthan et al. // Lancet. - 2000.- Vol. 355.-N 9208.-P. 967-972.
75. Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R. et al. // JACC. -1992.-N 20.-P. 527-532.
76. Giec L., Trusz-Glusa M. // New Engl. J. Med. -1993.-Vol. 329.-P. 445.
77. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC et al. // JAMA. -1992.- Vol. 267.-P. 3289.
78. Habibi B., Bleriot J.P., Pinsard D. et al. // Presse Med. -1983.-Vol. 12.-N 8.-513-515.
79. Hohnloser S. H. Risk/Benefit of Post Cardioversion Antiarrhythmic Drug Therapy. -Report of XXIst Congress of the European Society of cardiology. Session "Arrhythmia". -Barcelona, Spain. -August 28-septembr 1.-1999.
80. Howard P.A. // Ann. Pharmacoter. -1995.-Vol. 29.-N 6.-P. 596-602.
81. Julian D., Camm A., Frangin G. et al. // Lancet. -1997.-Vol. 349.- P. 667-674.
82. Kimman G.P., van Hemel N.M., Jessurun E.R. // Eur. Heart J.-1999.- Vol. 20.-N 7.-P. 527-534.
83. Kurowski V., Iven H., Djonlagic H. // Intensive Care Med. -1992.- Vol. 18.-N 7.-439-442.
84. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Lÿvy S. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1998.-Vol. 9.-N 6.-P. 612-617.
85. Marchlinski F.E., Hook B.G., Callans D.J. // Am. J. Emerg. Med. -1991.-Vol. 9.-N 2.-Suppl. 1.-24-28.
86. Natale A, Newby KH, Pisany et al. // J. Am. Coll. Cardiol. -2000.- Vol. 35.-N 7.-P. 1898-1904.
87. Nygaard T.W., Sellers D., Cook T.S. et al. // J. Am. Med. Assoc. -1986.- Vol. 256.-P. 55-59.
88. Pichler W.J., Schindler L., Stдubli M. // Am. J. Med. -1988.-Vol. 85.- N 2.-197-202.
89. Reimold S.C. Avoiding drugs problems. // Eur. Heart. J.-1997.-N 18.- Suppl. C.-P. 40-44.
90. Reimold S.C., Cantillon C.O., Friedman P.L. et al. // Am. J. Cardiol. -1993.-Vol. 71.-P. 558.
91. Reithmann C., Hoffmann E., Steinbeck G. // Herz. -1998.-Vol. 23.- N4.-P. 209-218.
92. Roden D.M., Reece S.B., Higgins S.B. et al. // Am. Heart. J.-1980.- Vol. 100.-P. 15-22.
93. Schmidt G., Barthel P. // J. Amb. Mon. -1991.-N 4.-P. 43. Цит. по: Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. -М.- Медпрактика. -1998.-С. 111.
94. Schwartz P.J. Paroxysmal atrial Fibrillation and the autonomic nervous system. In Cardiac arrhythmias: the management of atrial Fibrillation. -1992.-P. 1-17.
95. The BHAT Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. // JAMA. -1982.-Vol. 247.-P. 1707-1714.
96. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Increased mortality due to encainide or flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. // N. Engl. J. Med. -1989.-N 321.-P. 406-412.
97. Waldo A. et al. // Lancet. -1996.-Vol. 348.-P. 7-12.

Поступила 04/11-2000

* * *

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Маянская С.Д., Куимов А.Д.

Кафедра факультетской терапии Новосибирской государственной медицинской академии, МЗ РФ

Если рассматривать ИБС как смену периодов стабильного течения и обострения, то именно во время стабилизации происходит постепенное нарастание атеросклеротической бляшки, суживающей просвет сосуда, тогда как периоды обострения характеризуются появлением «уязвимых» бляшек или только нарушением целостности эндотелия и тромбозом на месте разрыва (или дефекта) [60]. Такую общую морфологическую основу в коронарных сосудах наблюдают и при нестабильной стенокардии (НС), и при инфаркте миокарда (ИМ) без зубца Q (эквивалент мелкоочагового ИМ), и во время событий, непосредственно предшествующих внезапной смерти. Часто между ними нельзя провести четкое разделение, поэтому было естественно объединить их в одну группу острых коронарных синдромов (ОКС). Понятие «острые коронарные синдромы» получило распространение во второй половине 80-х годов, после того, как «общность морфологического субстрата НС и ИМ стала общепризнанной» [2, 60].

Разнообразие сценариев ОКС, развитие осложнений зависит от многих причин, основными из которых можно назвать следующие: 1) факторы, способствующие дисфункции эндотелия; 2) состояние самого эндотелия, степень сбалансированности вазодилататорных и вазоконстрикторных механизмов; 3) концентрация плазменных медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, являются хемотаксантами для лейкоцитов; 4) флогогенный потенциал самих лейкоцитов, и, наконец, 5) стимуляция тромбогенеза.

Факторы, вызывающие и поддерживающие эндотелиальную дисфункцию, многообразны и охватывают все основные сердечно-сосудистые нарушения. К ним можно с полным правом отнести атеросклероз, гиперхолестеринемию, диабет, артериальную гипертензию, повреждение сосудистой стенки при ишемии и реперфузии, персистирующую инфекцию в организме и многое другое.

Так, по данным разных авторов, *Chlamydia pneumoniae* (Ср) или *cytomegalovirus* были найдены у более чем 40-50% всей человеческой популяции [30]. В другой работе [85] исследовались титры антител к ТВАР иммунотипу Ср и биоптаты атеросклеротических бляшек. Признаки Ср были обнаружены в 79% проб с атеросклеротическими бляшками и только в 4% контрольных проб без атеросклероза. По-видимому, Ср способны запускать цепь реакций, ведущих к активации клеток эндотелия и нейтрофилов крови у больных с атеросклерозом сосудов.

Однако, роль возбудителя в прогрессировании коронарной болезни может быть и вторичной. Ср персистируют в лейкоцитах и макрофагах, и при определенных условиях (например, при гипоксии), способны переноситься к месту поражения эндотелия атеросклерозом. Сомнения о ведущей роли инфекционного возбудителя в развитии НС вызывают исследования [42, 69], в которых авторы анализировали эф-

фект антихламидийной антибиотикотерапии у больных с НС и ИМ с высоким титром антител класса IgG к Ср. Результаты этих исследований не показали существенных различий по риску развития «сердечно-сосудистых событий» в группах больных, получавших антибиотики и без них.

Функции эндотелия сосудов

Эндотелий сосудов выполняет многообразные функции в организме. Он, активно участвуя в процессах диффузии и трансцитоза, влияет на проницаемость сосудистой стенки не только для различных веществ, но и клеток крови. С помощью эндотелия осуществляется регуляция сосудистого тонуса, коагуляционные и антикоагуляционные свойства крови, адгезия и агрегация лейкоцитов и тромбоцитов, синтез большого количества медиаторов воспаления и многое другое [105].

Стратегическое промежуточное положение эндотелиоцитов позволяет им одинаково активно влиять как на циркулирующий пул клеток, так и на находящийся под ними гладкомышечный слой, модифицируя функцию и тромбоцитов крови, и пролиферативную функцию гладкомышечных клеток (ГМК).

Установлено, что эндотелий вырабатывает три основные группы биологически активных веществ: вазодилататоры, вазоконстрикторы и другие, среди которых – гепарин и гепариноподобная субстанция, активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста, и т.д. [75].

1. К вазодилататорам эндотелиального происхождения относятся оксид азота (NO), простациклин и, так называемый, гиперполяризующий фактор эндотелия (endothelium-derived relaxing factor - EDRF). Эти вещества являются также потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации сосудистых ГМК [23]. NO образуется из L-аргинина под действием трех изоформ фермента NO-синтазы (NOS): NOS-1, NOS-2 и NOS-3 и вызывает релаксацию гладкой мускулатуры через активацию гуанилатциклазы [53]. NOS-1 в эндотелии и NOS-3 в нейронах продуцируют NO в очень малых количествах (10^{-12} моль/л), используя при этом кальций- и кальмодулин-зависимый путь. Именно этот NO участвует в ауторегуляции сосудистого тонуса. Синтез NO по кальций- и кальмодулин-независимому NOS-2 пути происходит под влиянием туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФа). Это приводит к тому, что NO продуцируется в 1000 раз больших количествах (10^{-9} моль/л), нарушая, тем самым, без того хрупкий сосудистый баланс и существенно усугубляя дисфункцию эндотелия [93].

Простациклин преимущественно синтезируется эндотелиальными клетками. Он вызывает вазодилатацию за счет увеличения циклической АМФ (цАМФ) в гладкомышечном

слое. EDRF представляет собой биохимически идентичную брадикинину субстанцию, которая способна гиперполяризовать ГМК сосудов через АТФ-зависимые калиевые каналы [65]. Нельзя исключить и межклеточный контакт как потенциальный механизм гиперполяризации. При гиперполяризации происходит снижение чувствительности к вазоконстрикторным факторам и повышение вазодилатации через индукцию синтеза NO и простагличина.

2. К основным эндотелиальным вазоконстрикторам, прежде всего, относятся эндотелин-1, серотонин и продукты циклогеназного пути превращения - простагличин H_2 (ПГН₂) и тромбосан A_2 .

Сначала эндотелиальные клетки продуцируют «большой» эндотелин, полипептид, состоящий из 38 аминокислот, и, уже локально, этот прогормон в ходе ограниченного протеолиза, в том числе и под действием протеаз лейкоцитов [95], превращается в эндотелин-1, который состоит из 21 аминокислоты и является наиболее мощным из всех известных вазоконстрикторов. В нормальных условиях уровень эндотелина в плазме крови низкий. Это связано с наличием, по крайней мере, трех ингибирующих механизмов синтеза эндотелина: ГМФ-зависимый, активируемый NO [82], ГМФ-зависимый, активируемый натрийуретическим пептидом [84] и цАМФ-зависимый путь, активируемый простагличинном. Стимуляция продукции эндотелина вызывается различными физико-химическими (например, гипоксией) и механическими факторами (например гипертензией), а также действием различных агонистов, таких как тромбин, интерлейкин-1 (ИЛ-1), аргинин, вазопрессин, ангиотензин II и другие медиаторы [104]. Под влиянием эндотелина в зоне ишемии образуются свободные радикалы кислорода (КСР) - пероксид водорода и супероксидный анион-радикал - O_2^- , которые повреждают ишемизированный миокард прямо или через активацию полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЛ) [90].

Эндотелин-1 активирует экспрессию эндотелин А-рецепторов (ЕТА-рецепторов) ГМК сосудов и эндотелин В-рецепторов (ЕТВ-рецепторов) эндотелиоцитов. ЕТА-рецепторы связываются с фосфолипазой С, что ведет к формированию посредников с последующим внутриклеточным освобождением кальция и активацией протеинкиназы С [83]. Кроме того, эти эндотелиальные рецепторы связаны через G_1 -протеин с кальциевыми каналами, посредством которых происходит усиление контрактильной функции ГМК сосудов [77]. Результаты исследований показали, что комбинация ЕТА и ЕТВ рецепторных антагонистов на основе конкуренции может полностью ингибировать эндотелийзависимую вазоконстрикцию [76]. С другой стороны, малые количества эндотелина-1 вызывают повышение концентрации NO, простагличина и EDHF в крови, тем самым способствуя активации вазодилатирующих функций эндотелия.

В свою очередь серотонин и простагличины типа тромбосана A_2 активируют специфические рецепторы на тромбоцитах и ГМК сосудов, индуцируя вазоконстрикцию и тромбогенез за счет высвобождения большого количества тромбина [64].

3. Гепарин, являясь естественным прямым антикоагулянтом и состоящий из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы, активирует антитромбин III, который, в свою очередь, ингибирует тканевые активаторы плазминогена. Известно, что небольшого количества гепарина, содержащегося в эндотелиоцитах, достаточно для поддержания антикоагуляционного баланса внутри нормального сосуда, так как снижается активация внутреннего пути фибринолитической активности через сериновую протеазу - плазмин и его неактивный предшественник плазминоген [70].

С другой стороны, снижение уровня эндотелиального гепарина способствует увеличению концентрации активаторов плазминогена и повышению фибринолитической активности плазмы крови.

Кроме того, эндотелий сосудов продуцирует различные факторы роста, которые могут оказывать как пролиферирующее, так и антипролиферирующее действие на ГМК. Так, клетки эндотелия синтезируют трансформирующий фактор роста b, который, являясь самым сильным стимулом для экспрессии гена интерстициального коллагена, при определенных условиях способен ингибировать сосудистую пролиферацию по механизму обратной связи [19, 60]. Другой промотор роста - тромбоцит-продуцируемый - также частично является продуктом эндотелиоцитов. Доказано, что в условиях гипертензии или деструкции эндотелия, например баллонным катетером, он активно начинает стимулировать продукцию эндотелина-1, усиливая приток фибробластов в зону повреждения. В этом как раз и проявляется эндотелий-зависимая регуляция роста сосудов и стабилизация сосудистой структуры [59].

Таким образом, дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых, что наиболее отчетливо просматривается при гипертензии или сахарном диабете [83, 103]. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов. Это наглядно проявляется на примере спонтанной, или индуцированной тромболитиками, либо баллонной ангиопластикой, реперфузии миокарда. Так, результат реперфузии во многом зависит от способности эндотелия вырабатывать антикоагулянты, эндотелины, NO и EDRF. Чем слабее антикоагулянтный потенциал эндотелия, тем хуже прогноз реперфузии и, напротив, при сохранении способности эндотелия вырабатывать гепарин, активаторы плазминогена, тромбомодулин и другие естественные антикоагулянты, прогноз реперфузии будет более благоприятным. То же можно сказать и в отношении способности эндотелия вырабатывать регуляторы сосудистого тонуса. Если эндотелий настроен на преимущественный синтез эндотелинов (а этим отличаются склерозированные коронарные артерии), то прогноз реперфузии будет хуже, а если эндотелий сохраняет способность генерировать EDRF и NO - прогноз будет более благоприятным [78]. В этом смысле заслуживает внимания тот факт, что no-reflow феномен сопровождается в 2-3 раза большим повышением уровня

мРНК для эндотелина-1 в зонах ишемии миокарда кролика (30-минутная окклюзия а.сиркумфлекс с последующей реперфузией) по сравнению с неишемизированной зоной. При ишемии - реперфузии миокарда экзогенный эндотелин-1 значительно чаще вызывает желудочковые аритмии. В то же время, блокада рецепторов к эндотелину сокращает зону инфаркта и предупреждает аритмии [98]. Причем, время полужизни и концентрация «большого» эндотелина в плазме больных ОИМ всегда выше, чем эндотелина-1 и, чем тяжелее протекает инфаркт, тем выше уровень «большого» эндотелина [49].

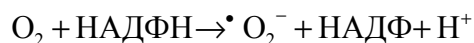
Все это заставляет относиться к эндотелину, как к одной из важнейших «молекулярных мишеней» при лечении ОКС.

Плазменные и лейкоцитарные медиаторы воспаления

Эндотелиальная дисфункция является важнейшей предпосылкой для повышения концентрации плазменных и лейкоцитарных медиаторов воспаления и перевода эндотелия из спокойного в активное состояние.

К таким медиаторам, в первую очередь, относятся КСР, цитокины типа ИЛ-1, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и ТНФа [13]. Повышение титров КСР в крови вызывают нарушение целостности эндотелия, усиление экспрессии рецепторов к интегринам лейкоцитов и активацию тромбоцитов. Кроме того, КСР участвуют в окислении липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые, нарушая микроциркуляцию и накапливаясь в атероматозной бляшке, способствуют ее нестабильности [58].

Главным источником КСР в сосудистом русле являются лейкоциты, и прежде всего - нейтрофилы [1]. Еще в 30-х годах было замечено, что под влиянием стимула нейтрофил (то же, но несколько в ином режиме, происходит и с моноцитом/макрофагом) возбуждается и начинает усиленно поглощать кислород. Это явление было названо «респираторным взрывом» [9]. Много позже выяснилось, что, благодаря взрыву, нейтрофил вырабатывает КСР, необходимые для санации. Парадокс, однако, состоит в том, что те же метаболиты нейтрофилов убивают не только микробы, но и собственные клетки организма. Образование КСР начинается с того, что в мембране нейтрофила под влиянием стимула активируется особый ферментный комплекс - НАДФН-оксидаза. Под его влиянием НАДФН превращается в окисленную форму - НАДФ⁺. В ходе окисления НАДФН освобождаются электроны (e⁻), идущие на образование супероксида ·O₂⁻ в реакции:



Одной из главных мишеней для КСР нейтрофилов является эндотелий микрососудов сердца. Об этом свидетельствовал тот факт, что если лейкоциты удаляли из крови, то эндотелий коронарных артерий в ходе реперфузии повреждался меньше, и наоборот [89].

ФАТ относится к мембранным медиаторам лейкоцитов, образуется из фосфолипидов мембран и с химической точки зрения представляет собой ацетилглицерилэфир фосфорилхолина. Раньше всего было обнаружено, что этот медиатор активирует тромбоциты. Однако, позднее выяснилось, что ФАТ и NO, продуцируемый по NOS-2 пути, так-

же играют важную роль в повреждении стенки сосуда [55]. Так, ингибиторы ФАТ (антагонисты ФАТ-рецепторов WEB 2086) и NO (антагонист NO синтазы - L-N-G - монометил-аргинин) тормозили плазматриггерацию (по FITC-декстрану 150), если их вводили сразу после окклюзии или в начале реперфузии [78]. При взаимодействии NO с супероксидом образуется пероксинитрит, реагирующий с белками, липидами и ДНК. По данным С. Szabo (1996), пероксинитрит образуется в большом количестве при реперфузионном повреждении миокарда (РПМ). Наряду с КСР, он запускает оксидантное повреждение эндотелия и миокардиоцитов, тормозя ферменты дыхательной цепи митохондрий, глициральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, мембранную Na⁺/K⁺-АТФ-азу и блокируя натриевые каналы [93].

Под влиянием КСР, ФАТ, простаноидов и лейкотриенов лейкоциты и макрофаги начинают вырабатывать ТНФ-α и ИЛ-1 [38, 67]. ИЛ-1 существует в двух формах - α и β. Они мало различаются по провоспалительной активности. И та, и другая форма ИЛ-1 усиливает миграцию лейкоцитов и воспалительную инфильтрацию. Однако ИЛ-1α, кроме всего остального, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и увеличивает образование лимфокинов из группы интерферонов. При анализе количества атерозктомических биоптатов из коронарных сосудов было обнаружено, что Т-лимфоцитов на 1 мм² у больных с рефрактерной НС более, чем в 2 раза больше, чем у больных со стабильной стенокардией. Хронически активированные Т-клетки, находящиеся внутри атеросклеротической бляшки, продуцируют в большом количестве g-интерферон. Через g-интерферон клетки-эффекторы способны угнетать синтез коллагена в ранимых областях фиброзной покрышки бляшки, истончая ее и способствуя ее надрыву. Кроме того, в культуре ГМК человека воспалительные цитокины провоцируют апоптоз, что также может оказывать дестабилизирующее действие на потенциально ранимые области атеросклеротических бляшек [27]. В связи с этим, большой интерес представляют те работы, в которых определяли содержание воспалительных цитокинов как в периферической крови, так и непосредственно - в крови коронарных артерий и коронарного синуса при ишемии миокарда до и после реперфузии. Так, если у здоровых лиц удастся выявить лишь следы воспалительных цитокинов в сыворотке, то при ОКС картина существенно меняется. В крови доноров содержалось не более 3 пг/мл одного из таких цитокинов - ИЛ-6 (главного индуктора белков острой фазы (БОФ), например С-реактивного белка (СРБ)-самого древнего опсонина с эволюционной точки зрения. У больных НС его титры находились в пределах от 0 до 90 пг/мл, тогда как при стабильной стенокардии они были значительно ниже и колебались от 0 до 7 пг/мл [17].

Необходимо заметить, что СРБ не просто индикатор остроты воспаления, но и его активный участник. В норме в 1 л крови содержится от 0,1 до 8 мг СРБ. У больных с НС уровень С-реактивного белка существенно выше, чем у здоровых [15, 40], причем повышение не зависит от того, сохраняются ли у больных эпизоды ишемии миокарда. Так, высокий уровень С-реактивного бел-

ка наблюдался даже при нормальном содержании в крови креатинфосфаткиназы и тропонина Т [29, 97]. Кроме СРБ в крови больных НС наблюдали повышение одного из наиболее чувствительных БОФ - сывороточного амилоидного протеина А и фибриногена, что, в какой-то мере, позволяет оценивать степень воспалительного процесса при ОКС в клинической практике [63].

Активные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают ИЛ-1 вместе с ТНФ α . ТНФ α - пептид с молекулярной массой 14-20 кД. Он получил такое название потому, что, помимо воспаления, вызывает некроз опухолей, нарушая их кровоснабжение. Кроме того, ТНФ α тормозит синтез жирных кислот и вызывает кахексию, поэтому он известен еще и под названием «кахектин» [5]. ТНФ α является важнейшим медиатором воспалительных реакций. Кооперируясь с другими цитокинами, он участвует в огромном количестве реакций, в том числе стимулирует образование патологического NO по NOS-2 пути, увеличивает экспрессию адгезивных рецепторов на эндотелии, усиливает миграцию лейкоцитов в ткань, вызывает деструкцию эндотелиальных клеток, активирует клетки-эффекторы на образование медиаторов воспаления и т.д. С этим, по-видимому, связано резкое возрастание концентрации ТНФ α в крови при ОКС. Так, результаты наших исследований показали, что у больных НС уровень этого цитокина в первые сутки госпитализации был в 18 раз выше, по сравнению со здоровыми донорами [8]. Причем быстрая стабилизация стенокардии соответствовала такому же быстрому снижению плазменной концентрации ТНФ α [10]. Механизмы участия ТНФ α и ИЛ-1 в воспалении имеют много общего. Вместе с тем, ТНФ α вызывает более резкие сосудистые расстройства в зоне повреждения [39]. Это связано с тем, что нейтрофилы и макрофаги не только его образуют, но и сами же подвергаются его действию, а именно, активируются и начинают вести себя еще более агрессивно по отношению к эндотелию сосудов. [93].

Процессы адгезии, агрегации лейкоцитов и тромбоцитов на эндотелии сосудов

Процесс активации нейтрофилов будет неполным, если не реализуется их адгезивная функция. Адгезивные белки нейтрофилов относятся к группе интегринов, и с их помощью клетки способны вступать в контакт друг с другом, а также с эндотелием сосудов. Интегрины лейкоцитов содержат одну из трех различных α -цепей (CD11a, CD11b, CD11c) с молекулярной массой 180, 170 и 150 кД и одинаковую для всех β_2 -субъединицу (CD18): например, интегрин MAC-1 (CD11b/CD18) или LFA-1 (CD11a/CD18). Помимо β_2 -интегринов, в мембране лейкоцитов содержатся β_1 -интегрины. К ним относится белок VLA-4, которого больше в мембране лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов [9, 71]. При активации нейтрофилов плазменными медиаторами воспаления экспрессия белков-интегринов резко возрастает. Так, у больных НС была обнаружена более высокая экспрессия β_2 -интегринов в нейтрофилах и моноцитах из коронарного синуса, по сравнению с аортой. Причем, экспрессия была выше у больных, перенесших болевой приступ в покое за 8 часов и менее до ангиографии. Это свидетельствует о наибольшей

активации при НС именно ПМЛ, так как лимфоциты из аорты и коронарного синуса у тех же больных обнаруживали одинаковую экспрессию антигенов к β_2 и β_1 -интегринам [33]. Аналогичные результаты получены при исследовании экспрессии интегринов в пораженной левой нисходящей коронарной артерии методом проточной флюориметрии с моноклональными антителами [50].

Таким образом, в ответ на повышение плазменных медиаторов нейтрофилы приобретают готовность к воспалению, которая складывается из экспрессии рецепторов как к хематтрактантам, опсонинам, цитокинам, так и к эндотелию, и к самим себе, «респираторному взрыву» и выработке КСР и других медиаторов воспаления. Эта готовность к организации воспалительного процесса получила название флогогенного потенциала клетки [8, 11]. Для фиксации лейкоцитов в активированном эндотелии также возрастает экспрессия адгезивных рецепторов [99]. К ним относятся Е-селектины (endothelium-leukocyte adhesion molecule - ELAM-1), которые связываются с олигосахаридными лигандами, содержащими фукозу и сиаловую кислоту и иммуноглобулины (intercellular adhesion molecule - ICAM-1 и vascular cell adhesion molecule - VCAM-1).

Нетрудно представить, что адгезия большого числа лейкоцитов к эндотелию коронарных артерий затрудняет кровоток, создавая угрозу no-reflow феномена в ходе реперфузии [72]. Достаточно создать ишемию миокарда длительностью 30 мин, чтобы началось интенсивное прилипание нейтрофилов к эндотелию, которое еще более усиливается при реперфузии зоны ишемии.

Считается, что селектины обеспечивают «прокатку» (rolling) лейкоцитов по поверхности эндотелия. Через них формируется подвижный контакт лейкоцитов с эндотелием, ведущий к усилению экспрессии β_2 -интегринов (CD11a, b, c/CD18), чувствительности к хематтрактантам и биоцидности ПМЛ [16]. Уже через несколько секунд рыхлый контакт сменяется более прочной адгезией лейкоцита через иммуноглобулиновые рецепторы ICAM-1 и ICAM-2 [41].

Через Р- и Е-селектины можно управлять процессами инфильтрации лейкоцитов в стенке сосудов. Так, воздействие ИЛ-1, TNF α и ФАТ на Е-селектины *in vitro* сопровождалось усилением рекрутирования лейкоцитов в зону инфильтрации. Антитела к Е-селектину и β_2 -интегринам оказывали тормозящее действие [18]. В другом исследовании моноклональные антитела против селектинов эндотелия, введенные за 5 мин до реперфузии, существенно сокращали приток ПМЛ в зону ишемии и тяжесть РПМ [56]. Miura T. с соавт. (1996) изучали действие фукоидина - нетоксичной формы сульфатированной фукозы из морских водорослей - на селектины эндотелия. Фукоидин улучшал функции изолированного ишемизированного сердца телят в ходе реперфузии [74]. Таким образом, ингибируя экспрессию рецепторов эндотелия и лейкоцитов, а также их фиксацию и контакт, можно активно влиять на ход воспалительного процесса в коронарном русле и развитие ОКС.

Образование атеросклеротической бляшки представляет из себя цепь как синергических, так и взаимосменяемых событий, о чем свидетельствует ее слоистая структура на срезе [4]. При прогрессирующей эндотелиальной дисфункции и

активации всех вышеперечисленных реакций рано или поздно возникает дестабилизация бляшки, ее надрыв и проникновение внутрь тромботических масс. Ядро бляшки содержит в большом количестве окисленные липопротеиды низкой плотности (оЛПНП), которые проникают в интиму сосуда через поврежденный эндотелий. Эти липопротеиды скапливаются в так называемых «пенистых» (foamy-cells) клетках, образуемых из моноцит/макрофагов и гладкомышечных клеток (ГМК). В то же время, часть оЛПНП проникает в поврежденную сосудистую стенку внутри моноцитов крови, которые захватывают окисленные липопротеиды (оЛП) через специальные рецепторы [44, 54, 92]. В целом процесс напоминает один из вариантов воспаления сосуда. Моноциты, несущие липиды, могут разгружаться от них в сосудистой стенке в месте будущей бляшки, выходить в кровь, вновь захватывать липиды, обогащенные холестерином, повторно проникать в сосудистую стенку, разгружаться и снова совершать свой челночный вояж. Окисленные липопротеиды, оказавшиеся в сосудистой стенке, снова захватываются маргинальными макрофагами, макрофагами-резидентами или откладываются на внутренней поверхности ГМК, которые, в свою очередь, трансформируются в пенистые клетки [26, 68]. Перегруженные оЛП моноцит/макрофаги постепенно подвергаются апоптозу, высвобождая активную фракцию окисленных форм в субэндотелиальное пространство [43]. Челночные рейды моноцитов не проходят даром для эндотелия: он повреждается, к нему прилипают тромбоциты и лейкоциты крови, которые выделяют ростовые факторы, усиливающие рост фибробластов и ГМК, с одной стороны, и стимулирующие тромбообразование - с другой. Благодаря разрастанию фибробластов, бляшка склерозирована [3, 31].

Кроме того, оЛПНП сами по себе обладают выраженным цитотоксическим эффектом на эндотелиальные клетки, что играет важную роль в атерогенезе, тромбогенезе и, наконец, в драматическом тромбозе коронарных сосудов [6].

В работе Yuan X.M. с соавт. (1997) показано, что повреждающее действие оЛПНП может быть опосредовано лизосомами (Лз), мембраны которых в этих условиях обнаруживают повышенную хрупкость [102]. Аналогичные изменения лизосомальных мембран с освобождением гидролаз с соответствующими последствиями могут быть вызваны также действием катионных липидов [100]. Авторы полагают, что катионные липиды способны взаимодействовать с анионными липидами лизосомальной мембраны, что ведет к ее дестабилизации, выходу активных лизосомальных гидролаз за пределы Лз и клетки в целом с последующим развитием цепного цитолитического процесса.

Повреждение поверхности эндотелия или атеросклеротической бляшки сопровождается активацией экспрессии рецепторов тромбоцитов. Большинство этих рецепторных белков относится к семейству интегринов, имеющих гликопротеиновую основу. После адгезии в мембране тромбоцитов происходит конформационное изменение GPIIb/IIIa-рецептора и он приобретает высокую способность связывать фибриноген, фактор Виллебранда и другие гликопротеиды. Так как все они являются мультвалентными молекулами, они могут связываться с рецепторами двух тромбоцитов одновременно [25, 66].

Так происходит процесс агрегации тромбоцитов, потенцирующий секрецию тромбина. Причем, в присутствии интактного эндотелия тромбин вызывает эндотелий-зависимую релаксацию коронарных и внутренних маммарных артерий за счет стимуляции образования NO и простаглицлина [64]. При любой дисфункции эндотелия тромбин усиливает не только адгезию и агрегацию тромбоцитов, но и обладает вазоконстрикторным действием. Весь этот процесс сопровождается образованием тромба в области поврежденного эндотелия и адгезией лейкоцитов на его поверхности.

Современные направления коррекции воспалительного процесса в сосудах при ОКС

Отталкиваясь от современного понимания ключевой роли воспаления при ОКС, в литературе обсуждается целый ряд направлений, связанных с локализацией процессов в сосудистом русле и поврежденном миокарде путем уменьшения активности воспаления в них. Одно из самых перспективных направлений в кардиологии связано с торможением клеток-эффекторов и медиаторов воспаления, а следовательно, нормализацией функции эндотелия и стабилизацией атеросклеротической бляшки. С этой целью целесообразно рассмотреть вещества, способные оказывать ингибирующее действие на уровне рецепторов клеточных мембран, участвующих в процессе адгезии, а также сами медиаторы воспалительных реакций. Это, прежде всего:

- 1) Вещества, снижающие адгезивность лейкоцитов и эндотелия. К ним относятся:
 - ✓ моноклональные антитела, блокирующие адгезивные белки лейкоцитов (анти-CD18) и/или эндотелия [14, 91]. Следует ожидать, что антитела к селектинам будут их экранировать от ПМЛ [18].
 - ✓ растворимые фрагменты β -интегринов (CD18), блокирующие адгезивные белки эндотелия. По данным ряда исследователей, уровень ICAM-1 в плазме крови у больных ОИМ значительно снижался, если растворимые фрагменты интегринов - CD18 вводили не позднее, чем через 24 часа после поступления больного. При этом наблюдалось существенное сокращение зоны некроза [48, 96]. Однако, если CD18 пытались вводить позже, эффекта не наблюдалось, что свидетельствовало о том, что связь «лейкоцит-эндотелий» к этому времени становилась прочной и необратимой.
 - ✓ аденозин, не только тормозящий адгезию лейкоцитов к эндотелию, но и расширяющий коронарные сосуды [22]. Так, в работе M.G. Voima с соавт. [20] было показано, что аденозин, являясь продуктом катаболизма АТФ в клетках, ингибирует выделение в кровь ИЛ-6 и ИЛ-8, тем самым блокируя экспрессию адгезивных рецепторов как в лейкоцитах, так и в эндотелии сосудов.
 - ✓ адреномиметики (особенно допамин) снижают адгезивность лейкоцитов и эндотелия через ПГЕ₂ и циклический АМФ. Рядом исследований было доказано, что in vitro β -адреномиметики способствуют повышению уровня простаглицлина в крови. В отличие от этого, эндогенные катехоламины не оказывают подобного действия [52].

- 2) Антагонисты к эндотелину и NO участвуют в нормализации баланса в эндотелии между вазоконстрикторными и вазодилаторными механизмами. Так, антагонист эндотелинового рецептора небелковой природы, выделенный из растения *Mugica cerifera*, тритерпеноид мирцикерической кислоты A и его дериваты ингибируют не только рецепцию эндотелина-1 в гладкомышечном слое аорты крыс, но и продукцию его в цитозоле [86]. Другой антагонист к рецепторам эндотелина-1, FR 139317, при введении его в кровь кроликов до окклюзии коронарных сосудов, значительно сокращал зону инфаркта [24]. В свою очередь, NO регулирует экспрессию ETA рецепторов эндотелина-1 в гладкомышечных клетках *in vitro* через активацию цГМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы [82].
- 3) Ростовые цитокины (тромбоцитарный фактор роста, фактор трансформации роста- β , инсулиноподобный фактор-1) защищают миокардиоциты от некроза и апоптоза [21, 36]. Кроме того, фактор трансформации роста- β уменьшает экспрессию E-селектинов, хотя на иммуноглобулиновые рецепторы и не влияет [51].
- 4) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) усиливают эндотелий-зависимую релаксацию с помощью блокирования ангиотензинконвертирующего механизма и кининазной активности АПФ, тем самым увеличивая период полураспада брадикинина в плазме и в тканях и усиливая его действие, возможно, путем аллостерической регуляции. Брадикинин, в свою очередь, индуцирует увеличение концентрации не связанных с цитозолем ионов кальция, что усиливает образование эндотелиальными клетками NO, простаглицлина и EDHF, т.е. эндогенных вазорелаксантов, нормализующих функцию эндотелия [75]. Кроме того, в наших исследованиях наблюдалось возрастание индуцированной зимозаном активности лейкоцитов крови у больных ИМ, принимавших ингибиторы АПФ, что, по-видимому, свидетельствует о повышении под влиянием этих препаратов потенциальной готовности клеток к ответу на стимул и их высоком биоцидном резерве [9].
- 5) Гиполипидемические препараты. Так, статины принимают участие в стабилизации атеросклеротической бляшки и снижают уровень холестерина и ЛПНП не менее, чем на 20-25%.
Основными механизмами могут быть следующие:
 - 1) уменьшение объема липидного ядра;
 - 2) укрепление оболочки (покрышки);
 - 3) подавление пролиферации ГМК;
 - 4) улучшение эндотелий-зависимых дилататорных реакций [6].
- 6) Антагонисты провоспалительных цитокинов и медиаторов деструкции:
 - ✓ антитела к TNF α и другим воспалительным цитокинам [32, 62].
 - ✓ растворимые рецепторы к TNF α и другим воспалительным цитокинам [35, 73].
 - ✓ растворимые рецепторы к фракциям комплемента [47].
 - ✓ противовоспалительные цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10

[34]. Эти цитокины тормозили образование ИЛ-1 и TNF α , связывая киназу митоген-активирующего белка, необходимого для трансляции мРНК при синтезе воспалительных цитокинов. [79].

- ✓ ингибиторы простаноидов - тромбоксанов и простаглицлинов. Среди них, как известно, аспирин, обязательный компонент базисной терапии больных ИБС, подавляет синтез циклооксигеназы и уменьшает синтез тромбоцитарного тромбоксана A₂, стимулирующего агрегацию и вазоконстрикцию. Причем для этого достаточно его назначение в низких дозах, тогда как в высоких дозах он подавляет активность циклооксигеназы не только в тромбоцитах, но и в эндотелии, что приводит к снижению синтеза простаглицлина, который, наоборот, способствует снижению агрегации тромбоцитов [12].
- ✓ антиоксиданты: супероксиддисмутаза (СОД) + каталаза, глутатионпероксидаза, деферроксамин, эмоксипин, таурин и т.д. [80, 81]. СОД - активный эндогенный антиоксидант, причем его активность прямо коррелирует с уровнем активности КСР. Так, уровень активности СОД был значительно выше, если в кровь предварительно добавляли липополисахариды, которые являются мощным стимулом клеток-эффекторов воспаления и инициируют их на генерацию супероксиданиона [101]. Необходимо отметить, что если ферментные антиоксиданты оказывают блокирующее действие самих КСР, то экзогенные антиоксиданты, такие, как витамин E, флавоноиды, аскорбат, L-пропионил карнитин, сердечно-сосудистые препараты (триметазидин, карведилол и др.) влияют на субстраты и клетки-мишени свободных радикалов [7, 37, 45, 80, 94].
- ✓ антипротеазы (апротинин и др.), не только блокируют протеолиз, но и понижают деструктивный потенциал нейтрофилов в зоне ишемии-реперфузии.
- 7) Антикоагулянты:
 - ✓ антагонисты тромбоцитов. При ОКС к тандему ПМЛ + эндотелий подключаются тромбоциты, которые тоже активируются и вносят существенный вклад в реперфузионное повреждение миокарда. В последние годы интенсивно изучается новый класс антитромбоцитарных агентов - антагонисты GPIIb/IIIa и других рецепторов тромбоцитов в лечении больных ОКС и ОИМ. Они угнетают агрегацию тромбоцитов на ее конечных этапах независимо от вызывающей ее причины [61, 87].
 - ✓ гепарин и его производные, помимо ингибирования протромбина, блокируют многие медиаторы воспаления, такие как гистамин, серотонин, калликреин. Кроме того, они оказывают антиатерогенное действие, активируя липопротеиновую липазу, тем самым снижая содержание ЛПНП [28, 57, 88]. Следует учитывать, что положительный эффект антикоагулянтов может быть связан как с предупреждением тромбоза, так и со снижением деструктивной силы нейтрофилов [46].

Заключение

В заключение следует еще раз подчеркнуть ряд положений, занимающих ключевые позиции в проблеме вос-

паления при ОКС. ОКС развивается по всем правилам воспалительного процесса. Эндотелий является «плацдармом», на котором постепенно (при стабильной стенокардии) или остро (при ОКС) развиваются все стадии воспалительной реакции, приобретая при тех или иных клинических условиях (например, сахарный диабет, гипертрофия сосудистой стенки, ожирение и т.д.) некоторые характерные черты. Многообразие сценариев развития заболевания зависит от целого ряда факторов, включающих эндотелиальную дисфункцию, степень активации огромного количества медиаторов воспаления (БОФ, лейкотриены,

цитокины, простаноиды и, конечно, протеазы и КСР), активность клеток-эффекторов воспаления, таких, как лейкоциты, эндотелиоциты и макрофаги, скорость тромбогенеза. Невозможно изолированно нормализовать функцию эндотелия без воздействия на активность клеток-эффекторов, плазменных медиаторов воспаления, тромбогенез и другие ключевые звенья патогенеза ОКС. Все это требует принципиально новых, современных подходов к проблеме лечения ИБС, позволяющих не только вовремя блокировать воспалительный процесс в сосудистой стенке, но и профилактировать его развитие.

Литература

- Афанасьев И.Б. Свободно-радикальные ингибиторы и промоторы в биологических процессах. - В кн.: Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине, Рига, 1988. - С.9-25.
- Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения // Кардиология. - 1996. - N.11. - С.4-15.
- Денисенко А.Д., Виноградов А.Г., Пивоварова Ю.И. с соавт. Влияние блокады ретикулоэндотелиальной системы на метаболизм липопротеидов низкой плотности // Вопр.мед.химии. - 1993. - Т.39. - N.3. - С.6-8.
- Жданов В.С. Некоторые актуальные вопросы патологической анатомии коронарного атеросклероза // Арх. патол. - 1993. - N.2. - С.39-45.
- Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Общие проблемы. - Петрозаводск, 1995. - Т.1. - 357с.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения - Санкт-Петербург, 1999. - 512с.
- Куимов А.Д., Маянская С.Д., Барбарич В.Б. Антиоксидантная активность триметазидина в лечении острого инфаркта миокарда // Рос. кард. журнал, Мат. VI Всероссийского съезда кардиологов. - Москва. - 1999. - N 4 (приложение). - С.83-84.
- Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Лейкоцитарные механизмы острого коронарного синдрома // Бюл.СОРАМН. - 1998. - N.2. - С.41-45.
- Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии. - Новосибирск, 1997. - 249с.
- Маянская С.Д. Воспалительные реакции при ишемической болезни сердца и подходы к их коррекции // Автореф. докт. дис., 1999.
- Маянская С.Д., Маянская Н.Н., Куимов А.Д., Цырендоржиев Д.Д., Ефремов А.В. Функциональная активность лейкоцитов крови у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Перспективы исследования // Рос. кард. журнал. - 1999. - N.5. - С.15-17.
- Руксин В. В. Тромбозы в кардиологической практике. - Санкт - Петербург, 1998. - 126с.
- Anker S.D., Ponikowski P.P., Clark A.L. et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure // Eur.Heart J. - 1999. - V.20. - N.9. - p.683-694.
- Aversano T., Zhou W., Nedelman M. et al. A chimeric IgG4 monoclonal antibody directed against CD18 reduces infarct size in a primate model of myocardial ischemia and reperfusion // J.Amm.Coll.Cardiol. - 1995. - V.25. - p.781-7881.
- Berk B.C. Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-reactive protein in «active» coronary artery disease // Am. J.Cardiol. - 1990. - N.65. - p.168-172.
- Bevilacqua M.P., Pober J., Mendrick D. et al. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1987. - V.84. - p.9238-9242.
- Biasucci L., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation. - 1996. - 94. - p. 874-877.
- Binns R.M., Licence S.T., Harrison A.A., Keelan E., Robinson M., Haskard D. In vivo E-selectin upregulation correlates early with infiltration of PMN, later with PBL entry: MAbs block both // Am.J.Physiol. - Heart Circ. Physiol. - 1996. - 39. - p. H183-H193.
- Blum A., Miller H. The Role of inflammation in atherosclerosis // Israel J.Med.Sci. - 1996. - V.32. - N.11. - p.1059-1065.
- Bouma M.G., Vandenwildenberg F.A.J.M., Buurman W.A. Adenosine inhibits cytokine release and expression of adhesion molecules by activated human endothelial cells // Am.J.Physiol. - Cell.Physiol. - 1996. - V.39. - N.2. - p.C522-C529.
- Buerke M., Murohara T., Skurk C., Nuss C., Tomaselli K., Lefer A. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor 1 in myocardial ischemia followed by reperfusion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995. - 92. - p. 8031-8035.
- Bullough D., Magill M., Mullane K., Firestein G. Carbohydrate and CD18-dependent neutrophil adhesion to cardiac myocytes: effects of adenosine // Cardiovasc.Res. - 1996. - 32. - p.328-334.
- Bult H. Nitric oxide and atherosclerosis: Possible implications for therapy // Molec. Med. Today. - 1996. - V.2. - N.12. - p.510-518.
- Burke S.E., Nelson R.A. Endothelin-receptor antagonist FR 139317 reduces infarct size in a rabbit model when given before, but not after, coronary artery occlusion // J.Cardiopharmacol. - 1997. - V.29. - N.1. - p.87-92.
- Cannon C.P., McCabe C.H., Borzak S., Henry T.D. et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome // Circulation. - 1998. - V.97. - p.340-349.
- Carpenter K.L.H., Wilkins G.M., Fussell B. et al. Production of oxidised lipids during modification of low-density lipoprotein by macrophages or copper // Biochem J. - 1994. - V.304. - p.625-633.
- Cohen J.J. Overview: Mechanisms of apoptosis // Immunology today. - 1993. - V.14. - N.3. - p.126-136.
- Crea F., Biasucci L.M., Buffon A. et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease // Am.J.Cardiol. - 1997. - V.80. - N.4. - p.E10-E16.
- Dabesh J., Muir J., Wong Y. et al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins; a population-based study // Eur.Heart J. - 1999. - V.20. - N.13. - p.954-960.
- Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // Lancet. - 1997. - V.350. - p.430-436.
- Davies M.J., Richardsom P.D., Woolf N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaque: role of extracellular lipid,

- macrophage, and smooth muscle cell content //Br. Heart J.-1993.-V.69.-p.377-381.
32. Dayer J.M. Anti-cytokines. / Mononuclear Phagocytes, ed. by Ralph van Furth, 1992.-p.375-380.
33. Deservi S., Mazzone A., Ricevuti G. et al. Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina //J. Amer. College Cardiol.- 1995.- 26.- p.1146-1150.
34. Dinarello C.A. Controlling the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor in disease // Nutrition.- 1995.- 11 Suppl.5.- p.695-697.
35. Ferrante A., Hauptmann B., Seckinger P., Dayer J.M. Inhibition of tumour necrosis factor alpha (TNF α)-induced neutrophil respiratory burst by a TNF inhibitor //Immunology.-1991.-V.72.-p.440-442.
36. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor //Eur.J. of Cancer -1996.-V.32A.-N.14.-p.2413-2422.
37. Ferrari R., Ceconi C., Curello S. et al. Protective effect of propionyl-L-carnitine against ischemia and reperfusion damage //Mol. Cell Biochem.-1989.-V.88.-p.161-168.
38. Ghezzi P., Dinarello C., Biamchi M., Rosamdi M., Repine J., White C.W. Hypoxia increases production of interleukin-1 and TNF by mononuclear cells // Cytokine.- 1991.- Vol.3.- p.189-194.
39. Gilmont R.R., Dardano A., Engle J.S. et al. TNF α - potentiates oxidant and reperfusion-induced endothelial cell injury //J. of Surg. Res.-1996.-V.G1.-N.1.-p.175-182.
40. Gotschlich E.C. C-reactive protein. A historical overview //Ann. New York Academy of sciences.-1992.-P.9-17.
41. Granger D.N., Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion (review) // J. Leukoc. Biol.- 1994.-V. 55.- p.662-675.
42. Gurfinkel E., Bozovich G., Beck E. et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes; the final report of the ROXIS study //Eur. Heart J.-1999.-V.20.-N.2.-p.121-128.
43. Hardwick S.J., Hegyi L., Clare K. et al. Apoptosis in human monocyte-macrophages exposed to oxidised low-density lipoprotein //J. Pathol.-1996.-V.179.-p.294-302.
44. Harland W.A., Gilbert J.D., Brooks C.J.W. Lipids of human atheroma VIII. Oxidised derivatives of cholesteryl linoleate // Biochem Biophys Acta.-1973.-V.316.-p.378-385.
45. Hess M.L., Kukreja R. What are the prospects of antioxidants as a new therapeutic modality? //Dialogues in Cardiovasc. Med.-1998.-V.3.-N.1.-p.38-44.
46. Hisama N., Yamaguchi Y., Okajima K. et al. Anticoagulant pretreatment attenuates production of cytokine-induced neutrophil chemoattractant following ischemia-reperfusion //Digest. Dis. Sci.-1996.- 41.- p.1481-1486.
47. Homeister J.W., Satoh P., Kilgore K.S., Lucchesi B.R. Soluble complement receptor type 1 prevents human complement-mediated damage of the rabbit isolated heart //J. Immunol.-1993.-V.150.-p.1055-1064.
48. Horwitz L.D., Kaufman D., Kong Y. An antibody to leukocyte integrins attenuates coronary vascular injury due to ischemia and reperfusion in dogs //Am.J. Physiol.-1997.-V.272(2,pt 2).-p.H618-H624.
49. Ihling C., Gobel H.R., Lippoldt A. et al. Endothelin-1-like immunoreactivity in human atherosclerotic coronary tissue: A detailed analysis of the cellular distribution of endothelin-1 //J. of Pathology.-1996.-V179.-N3.-p.303-308.
50. Inoue T., Sakai Y., Morooka S., Hayashi T., Takayanagi K., Nakabatake Y. Expression of PMN leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty //J. Amer. College Cardiol.-1996.- 28.- p.1127-1133.
51. Kang Y.H., Brummel S.E., Lee C.H. Differential effects of transforming growth factor- α 1 on lipopolysaccharide induction of endothelial adhesion molecules //Shock.-1993.-V.6.-N.2.-p.118-125.
52. Kerttula T., Riutta A., Kaukinen S. et al. Noradrenaline and dopamine infusions modulate arachidonic acid cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways ex vivo in man //Prostagland. Leuk., Essent. Fatty.- 1995.- 53.- p.47-52.
53. Koifman B., Wollman Y., Bogomolny N. et al. Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure //J. Am Coll Cardiol.-1995.-V.26.-N.5.-p.1251-1256.
54. Kristensen S.D., Ravn H.B., Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease //Am.J. Cardiol.-1997.-V.80.-N.4.-p.E5-E9.
55. Kumar M., Liu G.J., Floyd R.A., Grammas P. Anoxic injury of endothelial cells increases production of nitric oxide and hydroxyl radicals //Biochemical and Biophysical Research Communications.-1996.-V.219.-N.2.-p.497-501.
56. Lefer D.J., Flynn D.M., Buda A.J. Combined inhibition of P-selectin and ICAM-1 reduces myocardial injury following ischemia and reperfusion //Amer. J. Physiol.- Heart Circul. Physiol.-1996.- 40(6).- p.H2421-H2429.
57. Lender R., Oldgren J., Egberg N. et al. The effect of a low molecular mass thrombin inhibitor, inogatran and heparin on thrombin generation and fibrin turnover in patients with unstable coronary artery disease //Eur. Heart J.-1999.-V.20.-N.7.-p.506-419.
58. Lepran I., Lefer A.M. Ischemic aggravating effects of platelet-activating factor in acute myocardial ischemia //Basic Res. Cardiol.-1985.- 80.- P.135-141.
59. Lerman A., Holmes D.R. Jr., Itagane H. et al. Local release of endothelin in human coronary arteries in response to balloon angioplasty //J. Am Coll Cardiol.-1994.- N23 (Special Issue):124A.
60. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes //Ibid.-1995.-V92.-p.2844-2850.
61. Lincoff A.M., Korngold S. An overview of platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists trials //Eur. Heart J.-1999.-V.20(suppl E).-p.E18-E27.
62. Loetscher H., Pan Y.C.E., Lahm H.W. et al. Molecular cloning and expression of the human 55 kD tumor necrosis factor receptor //Cell.-1990.-V.61.-p.351-360.
63. Luizzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina //N. Engl. J. Med.-1994.-N.331.-p.417-424.
64. Luscher T.F., Noll G. Endothelium dysfunction in the coronary circulation //J. Cardiovasc. Pharmacol.-1994.-V.24(suppl.3).-p.16-26.
65. Macdonald P.S., Read M.A., Dusting G.J. Synergistic inhibition of platelet aggregation by endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin //Tromb. Res.-1988.-V.48.-p.437.
66. Madan M., Berkowitz S.D., Tcheng J.E. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockads //Circulation.-1998.-V.98.-p.2629-2635.
67. Mantovani A., Bussolino F., Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function //FASEB J.- 1992.- V.6.-p.2591-2599.
68. Marchant C.E., van der Veen C., Law N.S. et al. Oxidation of low-density lipoprotein by human monocyte-macrophages results in toxicity to the oxidising culture //Free Radic. Res.-1996.-V.24.-p.333-342.
69. Maseri A. Antibiotics for acute coronary syndromes: are we ready for magatrials? //Eur. Heart J.-1999.-V.20.-N.2.-p.89-93.
70. McKee P.A. Hemostasis and disorders of blood coagulation. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th ed., Stanbury J.B.

et al. (eds.), McGraw-Hill, 1983.

71. Mehta J., Dinerman J., Mehta P. et al. Neutrophil function in ischemic heart disease // *Circulation*.- 1989.- 79.-p.549-556.
72. Milazzo V.J., Ferrante R.J., Sabido F., Silva M.B., Hobson R.W., Dunan W. Time course of leukocyte adhesion to endothelium in ischemia-reperfusion // *J.Surgical Res*.- 1996.-V. 61.- p.139-142.
73. Missov E., Cambell A., Lebel B. Cytokine inhibitors in patients with heart failure and impaired functional capacity // *Jpn.Circ.J*.-1997.- V.61.-N.9.-P.749-754.
74. Miura T., Nelson D.P., Schermerhorn M.L. et al. Blockade of selectin-mediated leukocyte adhesion improves postischemic function in lamb hearts // *Ann. Thoracic Surgery*.- 1996.-V.62.-p. 1295-1300.
75. Momboli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition // *Medicographia*.- 1996.-V.18.-N1.-P.35-40.
76. Nilson T., Cantera L., Adner M., Edvinsson L. Presence of contractile endothelin-A and dilatory endothelin-B receptors in human cerebral arteries // *Neurosurgery*.-1997.-V.40.-N.2.-p.346-351.
77. Orgaard O.S., Cantera L., Adner M., Edvinsson L. Endothelin-A and -B receptors in human coronary arteries and veins // *Regulatory Peptides*.-1996.-V.63.-N5.-p.149-156.
78. Pabla R., Buda A., Flynn D. et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion // *Circ Res*.-1996.-V.78.-p.65-72.
79. Pradier O., Gerard C., Delvaux A. et al. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide // *Eur.J.Immunol*.-1993.-V.23.-p.2700-2703.
80. Rapola J.M., Virtamo J., Huttunen J.K. Antioxidants and ischaemic heart disease // *Lancet*.-1997.-V.350(9078).-p.668.
81. Raschke P., Massoudy P., Becker B.F. Taurine protects the heart from neutrophil-induced reperfusion injury // *Free Radical Biol. Med*.- 1995.-V.19.- p.461-471.
82. Redmond E.M., Gahill P., Hodges R. et al., Regulation of endothelin receptors by nitric oxide in cultured rat vascular smooth muscle cells // *J. Cell Physiol*.-1996.-V.166.-N.3.-p.469-479.
83. Ross R. Endothelial dysfunction and atherosclerosis, ed by N.Simionescu and M.Simionescu. Plenum Press, New York, 1992.-p.295-307.
84. Saijonmaa O., Ristimäki A., Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine, and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells // *Biochem Biophys Res Commun*.-1990.- V.173.-p.514.
85. Saikku P., Mattila K. et al. Serological evidence of an association of novel Chlamydia, TWAR, with coronary heart disease and acute myocardial infarction // *Lancet*.-1998.-N.2.-p.983-986.
86. Sakurawi K., Yasuda F., Tozjo T. et al. Endothelin receptor antagonist triterpenoid, myricic acid A, isolated from *Myrica cerifera*, and structure activity relationships of its derivatives // *Chem.and Pharmacol. Bull*.-1996.-V.44.-N.2.-p.343-351.
87. Samanen J. GPIIb/IIIa antagonists // *Ann. Rep.Med.Chem*.-1996.- V.31.- p.91-100.
88. Satre H., Holmvang L., Wager G.S. et al. Reduction of myocardial damage by prolonged treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in unstable coronary artery disease // *Eur.Heart J*.-1999.-V.20.-N.9.-p.645-653.
89. Schmidt F.E., Macdonald M.J., Murphy C.O., Brown W.M., Gott J.P., Guyton R.A. Leukocyte depletion of blood cardioplegia attenuates reperfusion injury // *Ann. Thoracic Surgery*.- 1996.- V.62.- p. 1691-1696.
90. Serrano C.V., Mikhail E.A., Wany P.H., Noble B. Kuppusamy P. Superoxide and hydrogen peroxide induce CD18-mediated adhesion in the postischemic heart // *Biochim Biophys Acta*.-1996.-V.316.-p.191-202.
91. Simpson P.J., Todd 3d, J.K., Mickelson J.C. et al. Sustained limitation of myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody that alters leukocyte function // *Dialogues in Cardivasc.Med*.-1998.-V.3.-N.1.-p.54.
92. Stenberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis // *Circulation*.-1997.-N.95.-p.1062-1071.
93. Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation and ischemia-reperfusion injury // *Shock*.-1996.-N.6.- p. 79-88.
94. The Investigators of the Study on propionyl-L-carnitine in heart failure. Study on prionyl-L-carnitine in chronic heart failure // *Eur.Heart J*.-1999.-V.20.-N.1.-p.70-77.
95. Tonnessen T., Ilebakk A., Naess P., Christensen G. Inhibition of granulocyte-derived proteases reduces the increase in plasma endothelin associated with myocardial ischemia in the pig // *Basic Res. Cardiol*.- 1996.- V.91.- p.289-295.
96. Toopl E.J., Ferguson J.J., Wesman H.F. et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin b3 blockade with percutaneous coronary intervention: EPIC investigator Group: Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complication // *JAMA*.-1997.-V.278.-p.479-484.
97. Verheggen P.W.H.M., de Maat M.P.M., Manger Cats V. et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function // *Eur.Heart J*.-1999.-V.15.-N.9.-p.415-420.
98. Vitola J.V., Forman M.B., Holsinger J.P. et al. Role of endothelin in a rabbit model of acute myocardial infarction: effects of receptor antagonists // *J.Cardiovasc Pharmacol*.-1996.-V.28.-p.774-783.
99. Wallen N.H., Held C., Rehnqvist N., Hjendahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or nonfatal myocardial infarction // *Eur.Heart J*.-1999.-V.20.-N.14.-p.1039-1044.
100. Wattiaux R., Jadot M., Warnierpirotte M.T., Wattiauxdeconinck S. Cationic lipids destabilize lysosomal membrane in vitro // *FEBS Letters*.-1997.-V.417.-N.2.-p. 199-202
101. Yang B.C., Chen L.Y., Saldeen T.G.P., Mehta J.L. Reperfusion injury in the endotoxin-treated rat heart: Reevaluation of the role of nitric oxide // *British J.Pharmacol*.-1997.-V.120.-N.2.-p.305-311.
102. Yuan X.M., Li W., Olsson A.G., Brunk U.T., The toxicity to macrophages of oxidized low-density lipoprotein is mediated through lysosomal damage // *Atherosclerosis*.- 1997.-V.133.-N.2.-p.153-161.
103. Yudkin J.S. Coronary heart disease in diabetes mellitus: Three new risk factors and a unifying hypothesis // *J.Internal Med*.-1995.- V.238.-N.1.-p.21-30.
104. Zaugg C.E., Hornstein P.S., Zhu P.L. et al. Endothelin-1-induced release of thromboxane A2 increases the vasoconstrictor effect of endothelin-1 in postischemic reperfused rat hearts // *Circulation*.- 1996.-V.94.-N.4.-p.742-747.
105. Ziff M. Role of endothelium in chronic inflammation // *Springer Semin Immunopathol*.-1989.-V.1.-p.199-214.

Поступила 07/06-2000

* * *

НОВОЕ В ФАЗОВОЙ СТРУКТУРЕ СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА

Фатенков В.Н., Щукин Ю.В., Фатенков О.В.

Самарский государственный медицинский университет

Существующая фазовая структура сердечного цикла была разработана С. Wiggers в 1921г [13,14]. Дальнейшее развитие она получила в трудах К. Blumberger [11], В.Л.Карпмана[3,4] и др.

В.Л.Карпман [5] подразделяет сердечный цикл на 12 фаз, объединенных в 4 периода. Периоды напряжения и изгнания составляют систолу желудочков, а периоды расслабления и наполнения - диастолу.

Систола желудочков начинается электромеханическим латентным интервалом или электрокинематической латентностью (20 мс), в которую распространяется возбуждение по миокарду без видимых механических проявлений деятельности сердца. Следующая фаза - асинхронное сокращение (35 мс) - характеризуется последовательным вовлечением в сократительный процесс миокарда желудочков без существенного повышения внутрижелудочкового давления (ВЖД) [2]. В конце этой фазы атриовентрикулярные клапаны закрываются. Очевидно противоречие: нет повышения ВЖД, между тем как клапаны закрываются только в результате его повышения. Затем начинается фаза изоволюмического сокращения (32 мс), в которую происходит быстрое повышение давления в желудочках до уровня давления в магистральных сосудах. Наконец, следует протосфигмический интервал (5 мс), завершающий период напряжения.

Протосфигмический интервал - время, затрачиваемое на открытие полулунных клапанов. Условность этого интервала также очевидна, так как открытие створок клапанов происходит при обязательном поступлении крови в аорту или легочную артерию, о чем упоминает В.Л.Карпман, но это поступление уже есть начало изгнания.

Фазы максимального и редуцированного изгнания (12 и 14 мс, соответственно) составляют период изгнания. Разделение этих фаз возможно лишь по ВЖД. Ориентировочно конец фазы максимального изгнания соответствует времени, когда приток крови из сердца в сосуды становится равным оттоку из них.

Гемодинамическая эффективность фазы редуцированного изгнания, по мнению большинства авторов, невелика, хотя ее продолжительность больше фазы максимального изгнания. Существует мнение, что редуцированное изгнание может происходить и при отрицательном градиенте в системе желудочек – сосуд [12]. Поступательное движение крови в этот момент обеспечивается силой инерции, приобретенной ударным объемом в фазе максимального изгнания.

Диастола - часть сердечного цикла, в которой происходит расслабление миокарда и наполнение желудочков кро-

вью. Начальная фаза периода расслабления называется протодиастолическим интервалом (34 мс), который соответствует времени закрытия створок полулунных клапанов и в который отсутствует кровоток. Но закрытие клапанов происходит в течение 0,5 мс, и трудно представить, что при открытых клапанах даже при минимальном перепаде давлений в сосудах и сердце кровоток прекращается.

Следующая фаза изоволюмического расслабления (76 мс) характеризуется быстрым снижением ВЖД при постоянном объеме желудочков. Многие исследователи отмечают существенную деталь: средняя скорость снижения ВЖД примерно равна скорости повышения давления в начале систолы. С момента открытия атриовентрикулярных клапанов начинается фаза быстрого наполнения (91 мс). Затем следует фаза медленного наполнения (диастазис, 26 мс), гемодинамическая значимость которой невелика и которая при тахикардии полностью исчезает. Заканчивается период наполнения систолой предсердий (10 мс), в течение которой происходит дозаполнение желудочков кровью. У ряда больных, у которых удлиняется интервал Р-Q, обнаруживается интерсистолический интервал (7 мс), характеризующийся полным отсутствием любой активности миокарда (предсердий и желудочков), т.е. своеобразная “мертвая” пауза.

Таким образом, в существующей концепции фазовой структуры сердечного цикла ряд фаз выделен неоправданно, в описании других есть неточности и противоречия, особенно в трактовке диастолических фаз. Основной недостаток изложенных представлений заключается в принятии авторами постулата, что систола - только сокращение миокарда, а диастола - только расслабление.

Для разрешения этих противоречий и с целью уточнения сущности отдельных фаз сердечного цикла мы провели 98 экспериментов на животных, а также поликардиографическое исследование 128 здоровых лиц в возрасте от 17 до 42 лет и 157 больных ИБС со стабильной стенокардией II функционального класса в возрасте от 39 до 56 лет. Методики включали барографию предсердий, желудочков, аорты, тензометрию миокарда, анализ перемещения рентгеноконтрастных методик, вводимых в различные слои миокарда, регистрацию электромиограмм сердца, электрокардио-, механокардиотопо-, сфигмо-, фонокардио-, электрокимографию, изотопную радиоциркулографию, что позволило по-новому представить фазовую структуру сердечного цикла.

В отличие от В.Л.Карпмана мы говорим о систоле и диастоле сердца (а не желудочков!) и выделяем 4 периода и 8 фаз. К систоле сердца относятся периоды повышения ВЖД и изгнания (см. рис.).



Рис. Схема фазовой структуры сердечного цикла

Первый из них начинается систолой предсердий (9-12 мс). По нашим данным, суть ее - в асинфазном сокращении мышечных слоев стенок предсердий, которое приводит к образованию единой полости - предсердие-желудочек. Ведущее значение имеют глубокие петлеобразные мышцы, образующие кольцевые утолщения - жомы в устьях вен, которые изолируют последние от полостей сердца и препятствуют ретроградному току крови из предсердий в вены [8].

Систола предсердий восполняет в среднем 18 - 20 % величины ударного выброса, и главная ее роль заключается в изменении конфигурации желудочков: происходит смещение верхушки вниз с одновременным латеральным смещением боковых стенок. В большей степени происходит увеличение длинника желудочков. Изменения размеров желудочков закономерно сопровождаются изменениями длин мышечных волокон (слоев), образующих стенки желудочков. Смещение верхушки вниз приводит к удлинению субэпикардального (наружная косая мышца) и субэндокардиального (внутренняя прямая мышца) слоев, латеральное смещение - к удлинению циркулярного слоя (циркулярной мышцы).

Удлинение мышечных слоев является пассивным процессом и обеспечивается активным сокращением предсердий. Степень удлинения имеет в последующем решающее значение при реализации в процессе сокращения механиз-

ма Франка-Старлинга. Особенно отчетливо выявляется этот механизм регуляции сокращения в условиях гипертрофии миокарда, повышения конечно-диастолического давления любого генеза, гиперфункции сердца, связанной с резким уменьшением или полным исчезновением фазы медленного наполнения.

Наконец, систола предсердий имеет большое значение в повышении ВЖД: систола правого предсердия повышает давление в желудочке до 9 - 12 мм рт. ст., а систола левого - до 11 - 15 мм. рт. ст.. Таким образом, систола предсердия оказывает большое влияние на функциональное состояние желудочков и должна рассматриваться не как заключительная фаза периода наполнения желудочков, а как начальная фаза систолы сердца периода повышения ВЖД.

Следующей фазой периода повышения ВЖД является фаза внутрижелудочкового перемещения крови. Она обеспечивается начальным сокращением субэндокардиального слоя, папиллярных мышц и субэпикардального слоя в области верхушки, изменяющим форму желудочков из эллипсоидной в шаровидную в результате укорочения максимальной оси с одновременным увеличением внешней окружности. Объем желудочков не меняется, но кровь смещается в направлении путей оттока. При этом сохраняется вращательное движение крови, приобретенное в диастолу при ее прохождении между створками митрального и трех-

створчатого клапанов и перемещении в пути притока по межтрабекулярным бороздам [1,6], что приводит к сохранению ударным объемом кинетической энергии, приобретенной в диастолу. Перемещение вращающейся крови в область артериального конуса облегчит в последующем процесс прироста ВЖД и изгнания.

Физиологическое значение этой фазы заключается также и в том, что происходит дополнительное растяжение циркулярного слоя. Тем самым, по механизму Франка-Старлинга, определится последующая сила сокращения указанной мышечной группы.

Для этой фазы являются характерными сокращение папиллярных мышц, натяжение хорд и атриовентрикулярных створок, т.е. полость - предсердие-желудочек - сохраняется. Но сближение трабекул и сосочковых мышц, как результат сокращения субэндокардиального слоя, сопровождается сближением и створок атриовентрикулярных клапанов. Именно этим можно объяснить невозможность существенной регургитации крови из желудочков в предсердия в период повышения ВЖД. Заканчивается эта фаза к началу сокращения циркулярного слоя. Продолжительность фазы внутрижелудочкового перемещения крови в норме составляет 0,03 - 0,05 с и полностью зависит от функционального состояния субэндокардиального слоя.

Начало сокращения циркулярного слоя по времени совпадает с зубцом R на ЭКГ и свидетельствует о возникновении следующей фазы - изоволюмического повышения ВЖД. Взаимодействие мышечных слоев, образующих стенки желудочков в эту фазу, определяется постоянством объема желудочков, быстрым приростом ВЖД, изменением геометрии сердца до оптимальной для изгнания формы.

Определяющим фактором фазы изоволюмического повышения ВЖД является сокращение циркулярного и растяжение субэндо- и субэпикардиального слоев. В этой фазе внутренние полости начинают удлиняться, причем происходит выпрямление пути оттока. Объем желудочков остается постоянным, поэтому, одновременно с удлинением, происходит некоторое сужение полостей, которое обусловлено сближением трабекул по окружности поперечного сечения сердца. Существенного движения боковых стенок внутрь в этой фазе не происходит, так как кровь практически несжимаема.

Сокращение циркулярных слоев сопровождается их укорочением и утолщением, результатом чего является выраженное изменение кривизны наружной поверхности, что приводит к ее растяжению. Увеличение кривизны с удлинением наружной поверхности сердца хорошо документируется при электрокимографии, эхокардиографии и обычной рентгенографии.

Основной механический эффект сокращения циркулярных слоев заключается в быстром повышении ВЖД, что связано с активным давлением стенок желудочков на несжимаемый и неизменяемый объем крови. Второй эффект заключается в создании благоприятных условий для изгнания, так как путь оттока в результате сокращения циркулярных слоев выпрямляется. Продолжительность этой фазы целиком зависит от функционального состояния глу-

боких сино- и бульбоспиральных мышц и составляет в норме 0,04 - 0,06 с.

С момента закрытия атриовентрикулярных клапанов создаются условия для начала заполнения предсердий. К этому времени предсердия активно удлиняются, и происходит открытие устьев магистральных вен, впадающих в предсердия.

Фаза изгнания начинается с открытия полулунных клапанов аорты и легочной артерии. Учитывая весьма быстрый прирост ВЖД, можно констатировать практически мгновенное возникновение градиентов давления у устьев магистральных сосудов и соответственно мгновенное открытие клапанов. Первые порции крови поступают в сосуды в результате изолированного сокращения циркулярных слоев. Эту фазу целесообразно обозначать как первую фазу максимального изгнания. Но уменьшение объема полостей в нормальных условиях сразу же сопровождается сокращением субэндо- и субэпикардиального слоев. В патологии это взаимодействие может нарушаться, особенно в тех случаях, когда имеет место значительное повышение давления в аорте или легочной артерии.

Таким образом, через 0,02-0,04 с от начала изгнания все три слоя сердечных мышц сокращаются, что отражается на уменьшении как внешнего, так и внутреннего объемов. Ударный выброс получает основную часть кинетической энергии. Характерно, что в начале этой фазы при быстром изгнании крови продолжается прирост ВЖД и силы сокращения мышц стенки желудочков. Реактивное смещение желудочков в результате систолического выброса сопровождается дополнительным удлинением предсердий и ускорением наполнения их кровью.

Промежуток времени от начала сокращения циркулярных мышц в фазе изоволюмического повышения ВЖД до начала сокращения субэндо- и субэпикардиального слоев характеризует асинфазность их работы.

Одновременное сокращение всех мышц, образующих стенку желудочков, продолжается до вершины зубца T на ЭКГ. Время от начала сокращения всех трех мышечных слоев до зубца T является второй фазой максимального изгнания. Именно в этой фазе достигается выраженное уменьшение внутренней полости желудочков.

От зубца T на ЭКГ до закрытия полулунных клапанов аорты и легочной артерии идет фаза редуцированного изгнания. Кровоток из желудочков уменьшается, ВЖД продолжает снижаться. Поступательное движение крови в сосуды обеспечивается градиентом давления между желудочками и сосудами и величиной потенциальной энергии, полученной ударным объемом за все предшествующие фазы.

В фазе редуцированного изгнания начинается растяжение циркулярных мышц, которые после реполяризации находятся в расслабленном состоянии. Тем не менее, толщина стенки желудочков может несколько увеличиться за счет сокращения и утолщения двух других слоев - субэндо- и субэпикардиального. Их сокращение приводит к умеренной ротации сердца по часовой стрелке, что может придавать току крови спиралевидный характер. Подобный ток крови физиологически оправдан, ибо значительно облег-

Таблица

Абсолютная и относительная продолжительность фаз у здоровых и больных ИБС

Сердечный цикл	Продолжительность фаз			
	у здоровых		у больных ИБС	
	абсолютная, мс	относительная, ед	абсолютная, мс	относительная, ед
Систола предсердий	120±1,2	165 ± 0,8	122 ± 1,4	165 ± 1,0
Фазы:				
внутрижелудочкового перемещения крови	47,6 ± 0,5	71,2 ± 0,7	52,6 ± 0,4*	64,6 ± 0,7*
изоволюмического повышения ВЖД	62,0 ± 1,5	80,0 ± 2,0	60,7 ± 1,3	78,6 ± 1,7
максимального изгнания:				
первая	23,0 ± 0,9	32,0 ± 1,4	29,5 ± 1,1*	42,4 ± 1,5*
вторая	193 ± 4,3	274 ± 6,0	211 ± 4,3*	279 ± 5,4
редуцированного изгнания	45,7 ± 2,4	61,2 ± 3,3	45,3 ± 2,4	63,2 ± 3,3
изоволюмического снижения ВЖД	123 ± 2,4	170 ± 3,4	130 ± 2,8*	175 ± 3,8
быстрого наполнения	102 ± 2,6	146 ± 3,4	104 ± 3,3	142 ± 4,2

Примечание: * - достоверное различие между больными и здоровыми.

чает движение ударного выброса по спирали при прохождении через устья сосудов.

Диастола сердца начинается фазой наполнения предсердий, что соответствует моменту закрытия атриовентрикулярных клапанов. С этого времени идет непрерывный ток крови в предсердия, что сопровождается значительным увеличением их объема. Одновременно наблюдается умеренное повышение внутрипредсердного давления - третья волна U. Заканчивается фаза наполнения предсердий в момент открытия атриовентрикулярных клапанов. К концу этой фазы выравнивается давление в венах и предсердиях.

Параллельно фазе наполнения предсердий от момента закрытия полулунных клапанов аорты и легочной артерии идет фаза изоволюмического снижения ВЖД. Этот активный процесс обеспечивается сокращением субэндо- и субэпикардального слоев. На кривой выявляется резкое и быстрое снижение ВЖД. Механизм этого снижения следующий: сокращающиеся субэндо- и субэпикардальный слои сдавливают расслабившиеся циркулярные мышцы. Таким образом, в этой фазе имеет место активное укорочение двух слоев и удлинение циркулярных, что происходит без изменения объема желудочков. Фаза изоволюмического снижения ВЖД сопровождается изменением формы желудочков, которая начинает приближаться к шаровидной. Известно, что при шаровидной конфигурации полость имеет меньшую поверхность, но больший объем по сравнению с эллипсоидной. В результате возникают

благоприятные условия для поступления основной части крови в последующую фазу быстрого наполнения.

За фазой изоволюмического снижения ВЖД начинается период наполнения желудочков, который подразделяется на фазы быстрого и медленного наполнения. Фаза быстрого наполнения начинается в момент открытия атриовентрикулярных клапанов, который определяется двумя факторами: градиентом давления между полостями предсердий и желудочков и сокращением папиллярных мышц, являющихся составной частью внутренней прямой мышцы. Поэтому открытие атриовентрикулярных клапанов возможно даже при отсутствии существенной разницы давлений в желудочках и предсердиях.

В фазе быстрого наполнения желудочков продолжается сокращение наружной косой и внутренней прямой мышц желудочков, что обеспечивает дальнейшее изменение формы и объема полостей желудочков, истончение стенки желудочков и развития их присасывающей силы. С момента открытия атриовентрикулярных клапанов идет быстрое наполнение желудочков.

Для фазы быстрого наполнения характерно, что открыты клапаны атриовентрикулярных отверстий и устья вен, впадающих в предсердия. Поэтому присасывающее действие желудочков распространяется на предсердия и вены. Идет непрерывный ток крови из вен в предсердия, из предсердий в желудочки. Заканчивается фаза быстрого наполнения через 0,05 - 0,07 с от момента открытия атриоvent-

рикулярных отверстий. Одновременно заканчивается сокращение субэндо- и субэпикардального слоев миокарда.

Сравнительный анализ продолжительности фаз сердечного цикла показал, что у больных ИБС со стенокардией II функционального класса достоверно увеличена, по сравнению со здоровыми, абсолютная продолжительность фазы внутрижелудочкового перемещения крови, первой и второй фаз максимального изгнания, фазы изоволюмического снижения ВЖД (табл.).

Но относительная продолжительность, рассчитанная к продолжительности сердечного цикла, имеет достоверную разницу только в фазе внутрижелудочкового перемещения крови и в первой фазе максимального изгнания. Вероятно, удлинение фаз как в систолу, так и в диастолу обусловлено нарушением сократительной способности мышечных слоев стенки желудочков в результате ишемии миокарда.

Резюмируя изложенное, отметим три принципиальных положения, послуживших основой для предложенной фазовой структуры сердечного цикла [7-10]: 1) явление асинфазности сокращения мышечных слоев, образующих стенки предсердий и желудочков. Циркулярные слои растягиваются в систолические фазы внутрижелудочкового перемещения крови и редуцированного изгнания: 1) субэндо- и субэпикардальный - в фазу изоволю-

мического повышения ВЖД и первую фазу максимального изгнания; 2) диастолические фазы изоволюмического снижения ВЖД и быстрого наполнения активны в результате сокращения субэндо- и субэпикардального слоев. Именно этим обусловлен присасывающий эффект желудочков в диастолу, что должно учитываться при изучении и оценке функции сердца; 3) необходимость цельного анализа сердечного цикла, включающего функцию предсердий и желудочков - единой в физиологическом и гидравлическом отношениях системы. Вместе с тем, деление на периоды и фазы в известной степени условно. Например, повышение ВЖД начинается в конце диастолы в фазе медленного наполнения и достигает максимальной величины в первой фазе максимального изгнания. Снижение ВЖД регистрируется в фазе редуцированного изгнания, что, по сути, и есть начало диастолы. В то же время, вызывает сомнение целесообразность выделения таких интервалов, как протосфигмический, протодиастолический и интерсистолический, в которые, по современным представлениям, нет движения стенок сердца и крови. Их просто не существует. Сердце - уникальный орган, находящийся в постоянном четко скоординированном и регулируемом движении, обеспечивающем оптимальную жизнь организма.

Литература

1. Бураковский В.И., Добровин Н.Б., Кузьмина Н.Б. и др. Характер потока крови в левом желудочке сердца // Экспер.хир. 1976; 3: 13 - 16.
2. Вольнский Ю.Д. Изменения внутрисердечной гемодинамики при заболеваниях сердца. - М., 1969.
3. Карпман В.Л. Фазовый анализ сердечной деятельности. - М., 1965.
4. Карпман В.Л. Фазовый анализ сердечной деятельности. / Справочник по функциональной диагностике. - М., 1970. - С.126-133.
5. Карпман В.Л. Фазовый анализ сердечной деятельности. / Руководство по кардиологии. - М., 1982; 2: 101 - 110.
6. Кузьмина Н.Б., Дрогайцев А.Л. Формирование потока крови в полости левого желудочка / Физиология кровообращения: Физиология сердца. - Л., 1980. - С. 212 - 215.
7. Фатенков В.Н. О механике диастолы сердца. // Физиол.-журн. СССР. 1983; 69(5): 666-671.
8. Фатенков В.Н. Биомеханика и физиологическая роль предсердий в сердечном цикле. // Физиол.журн. СССР. 1985; 71(4): 510 - 515.
9. Фатенков В.Н. Фазовая структура механического цикла сердца. Оценка производительности и анализ поцикловой работы сердца / Б.А. Константинов В.А., Сандриков, В.Ф. Яковлев. - Л., 1986. - С. 52 - 60.
10. Фатенков В.Н. Новое в биомеханике сердца. // Вестник Рос. Акад.мед.наук. 1999; 2: 44-50.
11. Blumberger K. Die Herddynamik in der klinische Diagnostik. Kreislaufmessungen. - Munchen, 1958.
12. Spencer M.P., Greiss F.G. Dynamic of ventricular ejection. // Circulat.Res. 1962; 10(3): P. 274 - 279.
13. Wiggers C. Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. // Amer.J.Physiol. 1921; 56(3): 415 - 438.
14. Wiggers C. Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. / Ibid. - P. 439 - 459.

Поступила 17/11-2000

* * *

FORTHCOMING MEETINGS

Information on meetings may be obtained from addresses printed in brackets

2001

- Jan 17-20, Paris, France: Ilesjournées européennes de la Société française de cardiologie (SFC, 14 rue Cels, F-75014 Paris, fax: +33-1 4322 6361, e-mail: sfcardio@aol.com, <http://www.webcardio.com/sfc.htm>)
- Feb 02-04, Mumbai, India: First World Congress on Fetal Origins of Adult Disease (SNEHA/MRC Secretariat, c/o Centre for the Study of Social Change, M N Roy Human Development Campus, Bandra (East), Mumbai, fax: +91-22 651 64 38, e-mail: mrcssc@vsnl.com)
- Feb 12-16, Davos, Switzerland: 14th International Postgraduate Course in Cardiology (Dr T F Luscher, University Hospital, CH 8091 Zurich, Switzerland, fax: +41-1 255 42 51)
- Feb 14-16, Fort Lauderdale, FL, USA: 26th International Stroke Conference (AHA)
- Feb 15-18, Mumbai, India: International Summit on Coronary Artery Disease in New Millennium (Dr Satyavan Sharma, Academy of Cardiology, 75 Lady Ratan Tata Medical & Research Centre, M Karve Road, Cooperage, Mumbai 400 021, fax: +91-22 205 45 32, e-mail: acad-card@vsnl.com)
- Feb 17-20, Hong Kong, China: Preventive Cardiology Conference and 4th Certificate Course in Cardiac Rehabilitation (Dr Suet-ting Lau, Hong Kong College of Cardiology, 15 Hennessy Road, Wanchai, fax: +852 2865 0943, hkma@hkma.org)
- Feb 19-21, Manila, Philippines: The 9th Asian-Pacific Conference on Doppler and Echocardiography (Philippine Heart Association, fax: +63-2 634 74 41, heartnet@philheart.org)
- Mar 17, Orlando, FL, USA: 17th Annual International Conference on Recent Advances in Echocardiography (Dr Navin C Nanda, University of Alabama at Birmingham, fax: +205-934 67 47, e-mail: lindy@uab.edu)
- Mar 18-21, Orlando, FL, USA: 50th Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology (ACC)
- Mar 21-24, Istanbul, Turkey: Heart and Brain - 5th International Congress on Stroke and 2nd Conference of the Mediterranean Stroke Society (Dr N M Bornstein, PO Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, fax: +972-3 517 5674)
- Mar 26-28, Kuwait City, Kuwait: Coronary Heart Disease in the New Millennium: Issues in Prevention, Diagnosis and Management (Dept. of Pathology, Faculty of Medicine, Kuwait University, PO Box 24923, Safat, 13110 Kuwait, fax: +965 531 84 54, e-mail: chd2001@hsc.kuniv.edu.kw, <http://hscwww.kuniv.edu.kw/hsc/conf/coronaryconfer.htm>)
- Mar 27-29, Kyoto, Japan: WHF/ISCP Joint International Symposium on Cardiomyopathy in the 21st Century (Congress Corporation, 3-6-13 Awajimachi, Chuo-ku, Osaka 5451-9947, Japan, fax: +8-6229 2556)
- Mar 27-30, Kyoto, Japan: 10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy (Dr S Sasayama, Dept of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawaracho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8397, fax: +81-75 752 08 56, <http://www.con-gre.co.jp/10thiscp/>)
- Mar 28-30, Nagoya, Japan: 9th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery (Dr Shuichiro Sugimura, fax: +81-562 93 73 70)
- Apr 4-7, Florence, Italy: First International Symposium on «PPARs: From Basic Science to Clinical Applications» (Fondazione G Lorenzini, Via A Appiani 7-20121 Milano, fax: +39 (02) 29007018, email: ppars2001@icil64.cilea.it)
- Apr 18-20, Milano, Italy, 2nd International Teaching Workshop on Cardiac Arrhythmias (Adria Congrex srl, Via Virgilio 30, 47838 Riccione, fax: +39 0541 69223, email: riccione@aclriacongrex.it)
- Apr 25-28, Vancouver, Canada: 21st Annual Scientific Meeting of International Heart and Lung Transplantation Society (A Rowe, Addison, TX, USA, fax: +1-972 490 94 99)
- Apr 28-01, Cordoba, Argentina: 20th National Congress of Cardiology (Secretariat: Sociedad de Cardiología de Córdoba, Ambrosio Olmos 820, Nueva Córdoba, 5000 Córdoba, fax: +54-341 4683625, email: so-cacor@infovia.com.ar)
- May 02-05, Vienna, Austria: 5th International Conference of Nuclear Cardiology (ICNC5 Secretariat, c/o ESC)
- May 03-05, Nusa Dua, Bali: «The Asian Pacific Summit Meeting on Heart Failure» (Indonesian Heart Association, Jakarta 11420, Indonesia, fax: +62-21 568 7220, email: inaheart@indosat.net.id, www.indoheart.com)
- May 06-09, San Diego, CA, USA: 81st Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery (AATS, fax: +1-508 526 75 21)
- May 18-20, Port Douglas, Qld, Australia: 3rd Annual Port Douglas Heart Meeting (ID Meetings, PO Box 998, Crows Nest 1585, Sydney, email: jbutler@idtours.com)
- May 20-22, Seoul, South Korea: 5th World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound (Dr Jon-Hoa Bae, Division of Cardiology, Kyung Hee University Hospital, Seoul 130-702, fax: +82-2 962 66 38, e-mail: bael2@netsgo.com)
- May 27-31, Osaka, Japan: 5th International Conference on Preventive Cardiology and 4th International Heart Health Conference (Convex Inc., Ichijoji Bldg, 2-3-22 Azabudai, Minato-ku, Tokyo 106-0041, Japan, fax: +81-3 3589 3974, e-mail: convex@po.ijnet.or.jp, <http://www.jichi.ac.jp/usr/publ/icpc/>)
- May 27-Jun 01, Toronto, Canada: 3rd World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiovascular Surgery (Dr Robert M Freedom, Hospital for Sick Children, 555 University Ave., Toronto, Ont., M5G 1X8, fax: +1-416 813 7547)
- May 28-30, Papeete, Tahiti: II International Congress of Cardiology of the South Pacific, Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (J-L Aboucaya, Tahiti Congress, BP 51259 Pirae, fax: +33-4 92 13 08 10, e-mail: edenprocitahiti@aol.com)
- Jun 09-12, Barcelona, Spain: Heart Failure 2001 (ESC)
- Jun 15-18, Milan, Italy: 11th European Meeting on Hypertension (II University of Milan, S. Gerardo Hospital, Dept. of Internal Medicine, fax: +39 039 822 274 e-mail: giuseppe.mancia@unimi.it)
- Jun 24-27, Tel Aviv, Israel: 4th International Meeting on Interventional Cardiology (Kenes, PO Box 50006, Tel Aviv 61500, fax: +972-3 517 56 74, e-mail: intercard4@kenes.com, <http://www.kenes.com/intercard4>)
- Jun 26-30, Guarujá, SP, Brazil: XXVIII International Congress on Electrocardiology (Dr Carlos A Pastore, InCor, Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brazil, fax: +55-11 852 03 43)
- Jun 28-30, Barcelona, Spain: 6th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections (Secretariat,

- fax: +34-93 221 70 05, e-mail: geybcn@aclv.es)
- Jul 01-12 Poland: 34th Ten-Day International Teaching Seminar on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention (Kay-Tee Khaw, Clinical Gerontology Unit, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 2QQ, UK, fax: +44-1233 336928, e-mail: vsf20@medschl.cam.ac.uk)
- Jul 03-05, Toronto, Canada: Heart Failure Summit (Drs MJ Sole and P Liu, Centre for Cardiovascular Research, Toronto General Hospital, Toronto, ON, Canada, M5G 2C4, fax: +1-416 340 5985)
- Jul 06-11, Winnipeg, Canada: XVII World Congress of the International Society for Heart Research (Dr S Dhallia, 351 Tache Ave, Winnipeg, MA, Canada R2H 2A6, fax: +1-204 233 6723, e-mail: ishr@cc.umanitoba.ca, <http://www.heartconference.com>)
- Jul 06-12, Paris, France: XVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Congress Office Convergences - 120 av Gambetta, F-75020 Paris, fax: +33-1 40 31 01 65)
- Jul 08-11, Hong Kong: 8th World Congress on Heart Failure - Mechanisms and Management (PO Box 17659, Beverly Hills, CA 90209, USA, fax: +1-310 275 89 22)
- Jul 12-15, Montreal, Canada: Diseases of the Cardiovascular System and Immunity; Interactions and Therapeutics (Drs G Bkaily and B Tuana, Faculty of Medicine, 3001 12E Avenue North, Sherbrooke, PQ, Canada, J1H 5N4. Fax: +1-819 564 5320)
- Jul 15-20, Paris, France: 17th World Conference on Health Promotion and Health Education (2 rue Auguste Comte, F-92170 Vanves, France, fax: +33-1 41 33 33 90)
- Jul 21-24, Beverly Hills, CA, USA: International Academy of Cardiology, 2nd International Congress on Heart Disease (PO Box 17659, Beverly Hills, CA 90209, fax +1-310-275 8922, email: klimeclco@ucla.edu, www.cardiologyonline.com)
- Aug 12-15, Panama City, Panama: XVHI Interamerican Congress of Cardiology (Dr Bey Mario Lombana, PO Box 6-2102 Dorado, Panama, fax: +507 236 67 49 or 269 43 68, e-mail: intercard12@hotmail.com)
- Aug 12-15, Sao Paulo, Brazil: XI World Congress of the International Society of Cardio-Thoracic Surgeons (Congress secretariat, fax: +55-11 813 93 53, e-mail: cerne@uol.com.br)
- Aug 19-22, Pattaya, Thailand: 2nd Meeting of the Asian Pacific Society of Hypertension (Dr S Chaithiraphan, Siriraj Hospital, Bangkok 10700, Thailand, fax: +662 419 77 90, e-mail: thl@a-net.net.th)
- Sep 01-05, Stockholm, Sweden: XXIII Congress of the European Society of Cardiology (ESC)
- Sep 09-13, New York, USA: 14th International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism (C/o Giovanni Lorenzini Medical Foundation, 655 Fannin, A-601 Houston, TX 77030, fax: +1-713 796 8853)
- Sep 16-19, Lisbon, Portugal: 15th Annual Meeting of the European Association for Cardiothoracic Surgery (Conf Assoc., 4 Cavendish Sq, London, W1M 0BX, UK, fax: +44-171 629 32 33)
- Sep. 29-03, Chicago, IL, USA: 6th Congress of the International Xenotransplantation Association (Felicissimo & Assoc. Inc., 205 Viger Avenue West, Suite 201, Montreal, Quebec H2Z G2, fax: +1-514-874 1580, email: info@ixa2001chicago.com, <http://www.ix2001Chicago.com>)
- Oct 03-06, Manila, Philippines: 13th Asian Pacific Congress of Cardiology (Philippine Heart Association, fax: +63-2 634 74 41, e-mail: nab@i-manila.com.ph)
- Oct 7-10, Venice, Italy: 7th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Adria Congrex, fax: +39 0541 564 60, e-mail: info@venicearrhythmias.org)
- Oct 13-16, Beijing, China: 7th Asian-Pacific Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology (Heart Center, Chao Yang Hospital, No. 8 Baijiazhuang Road, Beijing 100020, fax: +86-10 6595 1064, e-mail: heart@public.fhnet.cn.net, <http://www.bme-cspe.org>)
- Oct 14-17, Prague, Czech Republic: 4th International Congress on Coronary Artery Disease (Kenes, PO Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel, fax: +972-3 517 56 74)
- Oct 26-29, Hong Kong, China: 6th Asia Pacific Conference on Tobacco or Health (Conference Secretariat: 10/F, Hong Kong Academy of Medicine, Jockey Club Building, 99 Wong Chuk Hang Road, Aberdeen, fax +852-2871 8989, e-mail: hkam@hka.org.hk)
- Nov 12-15, Anaheim, CA, USA: 74th Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA)

2002

- Feb 08-10, New Delhi, India: VI World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound (Dr K Parashar, C-144 Sarita Vihar, New Delhi 110044, fax: +91-11 694 65 52, e-mail: parashar@clel6.vsnl.net.in)
- Mar 17-20, Atlanta, GA, USA: 51st Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology (ACC)
- Apr 25-27, Kosice, Slovakia: 2nd International Congress on Cardiovascular Disease (Dr Daniel Pella, 2nd Internal Clinic, Faculty of Medicine, Safarik University, Treida SNP 1, SK-040 66 Kosice, fax: +421-91 772 51 18, e-mail: dpella@central.medic.upjs.sk)
- May 05-09, Sydney, Australia: XIV World Congress of Cardiology (ICMS Pty Ltd., QVB Post Office Locked Bag Q4002, Sydney, NSW Australia 1230, fax: +61-2 9290 2444, e-mail: wcc@icms.com.au, <http://www.wcc2000.com.au>)
- Jun 23-27, Prague, Czech Rep.: 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH 2202, Guarant Ltd., Opletalova 22, 110 00 Prague, fax: +420-2 8400 1448)
- Aug 31-04 Sep, Berlin, Germany: XXIV Congress of the European Society of Cardiology (ESC)
- November 17-20, Chicago, Illinois: 75th Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA)

ACC: American College of Cardiology, 9111 Georgetown Rd., Bethesda, MD 20814-9845, USA. Fax: +1-301 897 9745, <http://www.acc.org>

AHA: American Heart Association, Scientific and Corporate Meetings, 7272 Greenville Ave., Dallas, TX 75231-4596, USA. Fax: +1-214 373 3406, <http://www.americanheart.org>

ESC: European Society of Cardiology (ECOR), B P 179, F-06903 Sophia Antipolis Cedex, France. Fax: +33-492 947 601, <http://www.escardio.org>

* * *

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 О) 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 HV («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.