



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ISSN 1560-4071

**Научно-практический
медицинский журнал**

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 5 (67)

2007

Главный редактор – Люсов Виктор Алексеевич, тел. 375-1230.

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (редакция - июль 2007)

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

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

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

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

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

**АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

- 6** *Люсов В. А., Евсиков Е. М., Машукова Ю. М., Шарипов Р. А.*
Гипертонические кризы при первичной артериальной гипертензии – состояние сердечно-сосудистой системы и особенности центральной гемодинамики

**IMPORTANT
HEALTHCARE ISSUES**

- 6** *Lusov V.A., Evsikov E.M., Mashukova Yu.M., Sharipov R.A.*
Hypertensive crises in primary arterial hypertension – cardiovascular system status and central hemodynamics features

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 18** *Евсевьева М.Е., Алейник О.Н.*
Диастолическая дисфункция левого желудочка при инфаркте миокарда и дисплазии соединительной ткани
- 24** *Громнацкий Н.И., Петрова Г.Д.*
Особенности поражения сердца при метаболическом синдроме у пациентов молодого и среднего возраста
- 28** *Вебер В.Р., Казымов М.С., Копина М.Н.*
Возрастные и биоритмологические изменения вегетативной и гормональной регуляции у мужчин и женщин больных артериальной гипертензией
- 32** *Кутузова А.Э.*
Мультидисциплинарный эффект комплексного реабилитационного вмешательства у больных с хронической сердечной недостаточностью
- 38** *Зязикова Т.Х., Назарочкин Ю.В., Панова Т.Н.*
Биелектрическая функция сердца у женщин с узловым эутиреоидным зобом

ORIGINAL STUDIES

- 18** *Evseyeva M.E., Aleynik O.N.*
Left ventricular diastolic dysfunction in myocardial infarction and connective tissue dysplasia
- 24** *Gromnatsky N.I., Petrova G.D.*
Heart pathology in young and middle-aged patients with metabolic syndrome
- 28** *Veber V.R., Kazymov M.S., Kopina M.N.*
Age and biorhythm-related changes in autonomous and hormone regulation among arterial hypertension patients
- 32** *Kutuzova A.E.*
Multi-disciplinary effect of complex rehabilitation in patients with chronic heart failure
- 38** *Zyazikova T.Kh., Nazarochkin Yu.V., Panova T.N.*
Bioelectrical heart function in women with euthyroid nodules

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- 41** *Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Калмыкова А.В., Давыдова Е.В., Шадрин И.М.*
Ритмокардиография для анализа волновой вариабельности синусового ритма

DIAGNOSTIC METHODS

- 41** *Mironova T.F., Mironov V.A., Kalmykova A.V., Davydov E.V., Shadrina I.M.*
Rhythmocardiography in the analysis of sinus rhythm wave variability



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINICS AND PHARMACOTHERAPY

- 46** Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Заболотских Т.Б., Шухардина Е.Л., Скибицкая С.В.
Эффективность и безопасность квадроприла у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом
- 51** Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Смирнова Е.П., Лысейко Н.В., Стулин И.Д., Масенко В.П., Ткачев Г.А.
Вазопротективная эффективность статинов у больных с каротидным атеросклерозом
- 57** Радзевич А.Э., Валиев В.Г., Горшков В.А., Зельтун Е.М., Безпрозванный А.Б., Остроумов Е.Н., Апполонова С.А.
Клиническая эффективность и фармакокинетика нового отечественного антиаритмического препарата нибентана
- 68** Куприна А.А., Белоусов Ю.Б.
Эффективность и безопасность применения ретардированной формы метопролола тартрата у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса
- 74** Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Гусятникова Т.А., Субраков Г.Е.
Ингибиторы АПФ в ремоделировании миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий

- 46** Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Sirotenko D.V., Zabolotskykh T.B., Shukhardina E.L., Skibitskaya S.V.
Quadropril effectiveness and safety in women with menopausal metabolic syndrome
- 51** Belousov Yu.B., Leonova M.V., Smirnova E.P., Lyseyko N.V., Stulin I.D., Masenko V.P., Tkachev G.A.
Vasoprotective statin effectiveness in patients with carotid atherosclerosis
- 57** Radzevich A.E., Valiev V.G., Gorshkov V.A., Zeltyn' E.M., Bezprozvanny A.B., Ostroumov E.N., Appolonova S.A.
New Russian antiarrhythmic agent nibentan: clinical effectiveness and pharmacokinetics in supraventricular arrhythmia management
- 68** Kuprina A.A., Belousov Yu.B.
Retard metoprolol tartrate: effectiveness and safety in patients with Functional Class II-III stable effort angina
- 74** Miller O.N., Skurikhina O.N., Gusyatkina T.A., Subrakov G.E.
ACE inhibitors and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION

- 79** Рудакова А.В.
Вторичная профилактика инсульта фармакоэкономические аспекты проблемы
- 83** Кыдыралиева Р.Б., Рыскелдиева Э.Ф.
Проблемы кардиологии в Кыргызской республике
- 88** Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А.
Алгоритм прогноза риска ишемической болезни сердца и роль психического стресса в возникновении заболевания

- 79** Rudakova A.V.
Secondary prevention of acute cerebrovascular failures - pharmaco-economical aspects of problem
- 83** Kydyralieva R.B., Ryskeldieva E.F.
Cardiology problems in Kyrgyzstan Republic
- 88** Sidorov P.I., Solovyev A.G., Novikova I.A.
Prognostic algorithm for coronary heart disease risk assessment and psychological stress role in disease pathogenesis



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 92** *Дергачев А.В., Лантева И.М., Спринджук М.В.*
Бронхолегочные осложнения после операции на сердце
- 97** *Медведев И.Н., Кумова Т.А.*
Роль и место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертонии при метаболическом синдроме

LITERATURE REVIEWS

- 92** *Dergachev A.V., Lapteva I.M., Sprindzhuk M.V.*
Broncho-pulmonary complications after cardiac surgery
- 97** *Medvedev I.N., Kumova T.A.*
Angiotensin II receptor inhibitors: role and place in arterial hypertension and metabolic syndrome treatment

ЮБИЛЕЙ

- 100** М. М. Миррахимову – 80 лет

JUBILEE

- 100** M.M. Mirrakhimov: 80th anniversary

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 101** Образовательный Мастер-курс по артериальной гипертонии и сердечно-сосудистому риску (Москва, 12-13 октября 2007 года)

PRESS RELEASE

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

Издатель: ООО «Силицея-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (495) 323-53-88; факс. (495) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Люсов В. А., Евсиков Е. М., Машукова Ю. М., Шарипов Р. А.

Российский государственный университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета; 15 городская клиническая больница им. О. М. Филатова, Москва

Резюме

Для уточнения характера поражений сердечно-сосудистой системы, изменений внутрисердечной и центральной гемодинамики проведено комплексное клиничко-биохимическое и инструментальное исследование у 563 больных (189 мужчин и 374 женщин в возрасте от 19 до 67 лет) с первичной артериальной гипертензией I-III степени тяжести (классификация ВОЗ, 1997), госпитализированных в стационар с диагнозом «Гипертонический криз». Группу сравнения составили 619 больных (207 мужчин и 412 женщин, 25-66 лет) с первичной АГ сходной тяжести. В первые 1-2 суток поступления в стационар исследовали клиничко-биохимические показатели, центральную гемодинамику методом тетраполярной реографии, на 3-7 дни проводили эхокардиографию, радиокордиографию, офтальмоскопию; через 18-22 дня лечения исследование показателей центральной гемодинамики у части больных повторяли.

Установили, что более чем у половины больных с гипертоническими кризами их развитие было непосредственно связано со стрессорными воздействиями, с наличием хронических заболеваний психики и изменениями функции ЦНС, проявляющимися судорожным мышечным синдромом. В период развития криза изменения центральной гемодинамики характеризуются наличием гиперкинетического кровообращения, увеличением сердечного выброса, учащением ритма сердца, преимущественным повышением систолического АД и незначительным градиентом АД на двух руках. Эти различия сохраняются до 2-5 дня и практически нивелируются к 18-22 дню лечения, кроме различий в уровне систолического АД. Особенности изменений центральной гемодинамики у больных с кризами не сочетаются с разницей в структуре хронической патологии органов сердечно-сосудистой системы, в частоте и характере гипертрофии левого желудочка, структуре ЭКГ-изменений и патологии сосудов глазного дна по сравнению с больными без кризов. Для лиц с частым развитием кризов менее характерны признаки ремоделирования грудной аорты, сосудов глазного дна, повышения общего периферического сосудистого сопротивления кровотоку и высокий градиент АД на двух руках в сравнении с больными с редкими кризами.

Ключевые слова: гипертонические кризы, артериальная гипертензия, центральная гемодинамика.

Гипертонические кризы (ГК) являются частым осложнением хронической артериальной гипертензии (АГ), их развитие наблюдается практически при всех ее симптоматических и первичных формах. Точная статистика о частоте развития ГК в современной литературе отсутствует и авторы приводят только примерные ее значения – около 1% [10].

Точные знания о причинах и механизмах развития ГК до настоящего времени отсутствуют. В качестве известных причин развития ГК авторами называются психогенные, стрессиндуцированные [2, 3, 5], эндокринные – при феохромоцитоме и других опухолях из желез внутренней секреции [7, 8], нейроэндокринные (симпатико-адреналовые) – при заболеваниях и дисфункциях гипоталамуса и гипофиза [4], водно-солевые – при патологии почек, почечной и сердечной недостаточности [3].

В отечественной литературе развитие ГК при АГ традиционно связывается с психогенными, стрессовы-

ми механизмами. Предполагается, что в момент, предшествующий быстрому повышению АД, происходит выделение в кровоток большого количества вазопресорных – гормонов и медиаторов симпатико-адреналовой системы на фоне декомпенсации или относительной недостаточности действия депрессорных вазодилатирующих механизмов [5, 6].

Не все исследователи вопроса, в том числе большинство англоязычных авторов, выделяют ГК в самостоятельное осложнение гипертензии, полагая, что и при быстром повышении АД у больных с кризами, и при постепенном его повышении у больных с тяжелой гипертензией, течение заболевания может осложняться сходными нарушениями церебральной и коронарной гемодинамики, требующими применения похожих принципов лечения [9].

Недостаточность знаний о патогенезе, методах профилактики и лечения ГК, видимо, является одной из главных причин того, что это осложнение хронической

АГ находится в ряду самых частых причин госпитализации населения страны в скорпомощные стационары [9, 11].

Изучая более 30 лет проблему гипертонических кризов в скорпомощном стационаре и клинике кардиологии, мы попытались в настоящей работе подытожить и обсудить ряд полученных результатов по изучению состояния центральной, внутрисердечной и органной гемодинамики при этом осложнении.

Материал и методы

В выборку были включены данные 1182 больных, доставленных в стационар 15 ГКБ бригадой «скорой медицинской помощи» в период с 1987 по 2005 гг. в связи с резким ухудшением течения артериальной гипертензии. У 563 из них, в том числе у 374 женщин и 189 мужчин в возрасте от 19 до 67 лет, был поставлен диагноз «Гипертонический криз». У 185 из них была выявлена транзиторная АГ (ТАГ), в том числе у 31 больного – с пограничными значениями АД, а у 154 больных – с легкой АГ, соответствующей АГ I степени тяжести по классификации ВОЗ (1997). АГ II степени тяжести (средне-тяжелая) была у 265 больных, III степени тяжести (тяжелая и злокачественная) – у 74 и 39 больных соответственно. В группу сравнения было включено 619 больных, в том числе 207 мужчин и 412 женщин с АГ I-III степени тяжести по классификации ВОЗ (1997): I степени тяжести – 293 (пограничная АГ – 95, легкая АГ – 198 больных), II степени – 179 больных и III степени – 147 больных (111 – с тяжелой и 36 – со злокачественной АГ) в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем – $48 \pm 0,96$ года (табл. 1).

Диагноз гипертонического (гипертонического) криза (ГК) выставлялся врачами СМП и стационара по следующим критериям:

- быстрое, от нескольких минут, повышение АД.
- прямая связь между скачком давления и появлением симптоматики нарушения коронарного (стенокардия, аритмии, острая левожелудочковая недостаточность) и мозгового кровообращения (головные боли, головокружение, судорожная активность, очаговая симптоматика, дисфункция центральных анализаторов, изменения психики, носовые кровотечения); реже – в основном у больных с хронической патологией органов ЖКТ – с диспептическими проявлениями – такими как тошнота, рвота, боли в животе; у части больных – с учащением мочеиспускания и вегетативными нарушениями (озноб, потливость, мышечная дрожь).
- отсутствие тенденции к спонтанной нормализации АД и развитию осложнений, в т. ч. инсульта, инфаркта миокарда, сердечной астмы и отека легких при несвоевременном проведении гипотензивной терапии.
- исчезновение органной и вегетативной симптоматики после снижения или нормализации АД или ее значительный регресс, но с сохранением остаточной

неврологической симптоматики (у больных со стабильным течением АГ).

Исследование проводили в несколько этапов. На 1-2 сутки после поступления в стационар определяли биохимические, гормональные показатели и параметры центральной гемодинамики, на 3-7 день оценивали состояние сосудов глазного дна, проводили эхокардиографию, исследовали состояние функции и структуры почек инструментальными методами, а за период 18-22 дня оценивали динамику клинических показателей и гемодинамических параметров под влиянием гипотензивной терапии.

Показатели центральной гемодинамики оценивали методом радиокордиографии с индикаторами ^{99}Tc -пертехнетат и $^{113\text{m}}\text{In}$ на амплитудном анализаторе NTA-1024 «Гамма», Венгрия (172 исследования), методом тетраполярной реографии по Кубичеку на реографе РПГ-02 (111 исследований) и по данным эхокардиографии, которую выполняли на аппарате «Acuson-128XP» компании «Acuson Corporation», (США) в двухмерном и М-модальном режимах. Систолическую функцию оценивали в В-режиме по методу Simpson (298 исследований).

Сравнение данных клинко-инструментального исследования проводили и в зависимости от частоты гипертонических кризов. Частыми считали ГК с повторяемостью каждые 30-40 дней (228 больных: мужчин – 87, женщин – 141, возраст – от 28 до 66 лет); редкими – не чаще 1 раза в 6 мес. – 190 больных (66 мужчин и 124 женщины, возраст – от 25 до 66 лет); без определенной частоты – случаи, когда пациент не мог назвать точной даты предыдущего криза – 145 больных, мужчин – 36, женщин – 109, возраст – от 31 до 65 лет.

Критерии отбора. В исследование не включали данные больных с диагностированными нефрогенными и вазоренальными АГ, тяжелым сахарным диабетом, опухолью гипофиза и надпочечников, с сердечной недостаточностью II-III ст., циррозами печени, верифицированными ранее онкологическими заболеваниями, с асцитом и анасаркой.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ «Excel» и «Statgraphics», версия 2.6. При сравнении признаков, отражающих частоту явления, применяли χ^2 -критерий. Для оценки непрерывных переменных показателей использовали критерий Стьюдента. В случаях с негауссовским распределением переменных проводили сравнение величин по критерию Манна-Уитни («U-критерий»). Статистически достоверной считали разницу между средними, составляющую 5% и менее.

Результаты

По причинам, провоцирующим развитие ГК, все случаи располагались в следующей по убыванию частоты последовательности:

- эмоциональное напряжение – у 212 больных (37,6%);
- метеочувствительность – у 69 (12,2%);
- пароксизмальные нарушения сердечного ритма – у 48 (8,5%);
- эпилептиформный синдром – у 44 (7,8%);
- психоастенические состояния – у 34 (6%);
- физическая нагрузка – у 33 (5,9%);
- отмена гипотензивных препаратов – у 16 (2,8%);
- перегрев – у 14 (2,5%);
- без установленной причины – у 93 (16,5%).

У больных с транзиторной АГ (ТАГ) нами ни в одном случае не было отмечено связи физической нагрузки с развитием криза. Самыми частыми клиническими симптомами ГК как у больных ТАГ, так и при стабильной АГ (САГ), были боли в сердце и головная боль:

- боли в сердце – 26,1%,
- головные боли – 24,5%,
- головокружение – 14,6%.

Сочетание трех и более клинических симптомов наблюдалось у 92 (16,3%) больных, двух симптомов – у 316 (56,1%), у остальных 155 (27,5%) больных был отмечен только один из симптомов (синдромов).

Только у больных с АГ II-III степенью тяжести (с САГ) гипертонический криз протекал с такими проявлениями цереброваскулярной и левожелудочковой недостаточности, как нарушения зрения, речи, координации движений, онемение лица, рук, с транзиторными ишемическими нарушениями, одышкой и симптомами отека легких, с учащением мочеиспускания.

По гемодинамическим параметрам больных с кризами отличала тенденция к более высоким значениям систолического АД при поступлении в стационар, в среднем, на 4 мм рт. ст. (на 2,1%, недостоверно выше, чем в группе без кризов). У больных с транзиторной АГ различие составляло 4,1% ($p>0,1$), при стабильной АГ – 2,6% ($p>0,1$), табл. 2. Это различие сохранялось в процессе лечения и перед выпиской составляло, в среднем, 5,5 мм рт. ст. (4%; $p<0,05$), табл. 1. У больных с транзиторной АГ тенденция к более высокому среднему уровню САД сочеталась с признаками учащения сердечного ритма. Средние показатели максимальной ЧСС в покое и минимальной ЧСС были достоверно выше в группе больных ТАГ с кризами, чем без кризов, на 6,1 и 3,2%, соответственно. В группах больных САГ такого различия мы не выявили (табл. 2).

Меньшей у больных АГ с кризами была выраженность различий АД, определенная при измерении на правой и левой руке (градиент АД): по диастолическому АД в группе САГ – на 47,4% ($p<0,05$), в группе ТАГ – на 27% ($p>0,1$, н.д.). Сходной и однонаправленной была тенденция к различию и средних величин градиента САД: в группе больных САГ различие составляло 20,8%, в группе ТАГ – 13,4%.

У больных с ГК в первые дни госпитализации мы отметили тенденцию к повышению параметров насосной функции левого желудочка. По данным радиокардиографии, проведенной на 2-5 день госпитализации в группах больных ТАГ и САГ, показатели сердечного индекса превышали средние в группе без кризов соответственно на 8,5 и 11,1% ($p>0,2$ и $p>0,1$, н.д.). Более выраженным различие показателей было при разделении больных в зависимости от частоты ГК. Так, в подгруппе больных с частыми кризами, которым проводили исследование сердечного выброса в первые 1-2 суток после госпитализации, были достоверно более высокими средние значения сердечного индекса – на 44% и более низкими – показатели ОПСС (на 49%), по сравнению с подгруппой больных с редкими кризами (табл. 3).

Индивидуальный анализ показателей позволил установить, что различия средних были связаны с наличием у 16% больных с частыми ГК гиперкинетического варианта центральной гемодинамики, которые не выявлялись у больных с редкими кризами. Часть больных с эукинетическим типом гемодинамики на 25% была больше в группе с редкими кризами (достоверно), а доля вариантов с гипокинетическим типом кровообращения была примерно сходной в двух сравниваемых группах больных с ГК. В процессе стационарного лечения эти различия практически нивелировались.

При оценке внутрисердечной гемодинамики и состояния внутрисердечных структур методом В-эхокардиографии мы не выявили существенных и достоверных отличий между группами больных с ГК и без кризов по частоте и характеру признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Частота гипертрофии миокарда ЛЖ составляла в обеих группах по 52%, превалировал концентрический ее тип. Наибольшими были различия в группах по частоте признаков склерозирования и уплотнения аорты: на 14% чаще они выявлялись в группе с кризами (н.д.), на 10% чаще встречался пролапс митрального клапана (н.д.). В группе больных с кризами не было случаев диагностики эндокардитов, тогда как в группе АГ без кризов их доля составляла 8,8% (табл. 4).

При оценке электрической активности миокарда, по данным ЭКГ в покое, мы не отметили существенных и достоверных отличий частоты выявления патологических изменений в группах больных с кризами и без ГК. Наибольшими были различия по признаку рубцовых изменений в передне-перегородочной стенке ЛЖ, которые выявлялись на 8,9% реже в группе с ГК (н.д.) и по частоте диагностики низковольтажного типа ЭКГ – в группе с ГК он встречался реже на 9% (н.д.).

В данном исследовании нами было изучено состояние сосудов у больных АГ с ГК такой области, как глазное дно. Мы не выявили значимых различий по

Таблица 1

Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией с кризовым течением заболевания и без кризов (частота показателя в %, $M \pm m$)

Показатели	Больные АГ с кризами (n=563)	Больные АГ без кризов (n=619)	P_{1-2} ; различие в %
Мужчины /Женщины	189/374	207/412	
Тяжесть АГ:			
пограничная	31 (5,5%)	95 (15,3%)	н.д.
легкая	154 (27%)	198 (31,9%)	н.д.
средней тяжести	265 (47,3%)	179 (29,2%)	<0,05
тяжелая	74 (13,5%)	111 (18%)	н.д.
злокачественная	39 (6,7%)	36 (5,5%)	н.д.
Кризы:			
частые	228 (40,5%)	-	-
редкие	190 (33,8%)	-	-
без определенной частоты	145 (25,6%)	-	-
Возраст, годы	50,6±2,0 (25-66)	47,9±1,6 (31-66)	±1,8% н.д.
<u>Наследственная отягощенность:</u>			
АГ отец	91 (14,9%)	141 (23,6%)	н.д.
АГ по мужской линии	160 (28,4%)	172 (27,8%)	н.д.
АГ мать	190 (33,8%)	292 (51,4%)	>0,05
АГ по женской линии	273 (48,6%)	378 (62,5%)	н.д.
Инфаркт миокарда	83 (14,9%)	94 (15,3%)	н.д.
Другие формы ИБС	74 (14,9%)	43 (6,9%)	н.д.
СД	53 (9,4%)	94 (15,3%)	н.д.
Заболевания почек	69 (12,2%)	60 (15,3%)	н.д.
Не отягощена	153 (27%)	128 (20,8%)	н.д.
Нет сведений	122 (21,6%)	34 (5,5%)	н.д.
<u>Причины госпитализации:</u>			
Высокое АД	114 (20,3%)	77 (12,5%)	н.д.
Головная боль, головокружение	137 (24,3%)	136 (22,2%)	н.д.
Боль в сердце	122 (21,6%)	213 (34,7%)	н.д.
Одышка, сердечная астма	32 (5,7%)	51 (8,3%)	н.д.
Сердцебиения и нарушения ритма сердца	30 (5,3%)	42 (6,9%)	н.д.
Боли в животе	38 (6,7%)	8 (1,4%)	н.д.
Рвота	30 (5,4%)	43 (6,9%)	н.д.
Нарушение зрения	2 (0,3%)	17 (2,7%)	н.д.
Нарушение координации движений	16 (2,7%)	1 (0,2%)	н.д.
Потеря сознания	21 (3,7%)	35 (5,5%)	н.д.
Онемение руки	13 (2,3%)	2 (0,4%)	н.д.
Кровотечение носовое, маточное	7 (1,2%)	8 (1,4%)	н.д.
Обострение бронхита, пневмония	8 (1,3%)	26 (4,2%)	н.д.
Судороги	19 (3,4%)	0	н.д.
Дизэнцефальные кризы	21 (3,7%)	0	н.д.
<u>Динамика АД:</u>			
АД при поступлении (мм рт. ст.):			
систолическое	187±2,7 (130-300)	183±1,9 (124-300)	±2,1% н.д.
диастолическое	106,6±1,1 (80-160)	107,1±1,3 (78-170)	-0,5% н.д.
Градиент АД на руках (мм рт. ст.):			
систолический	19,7±2,8 (2-44)	26,6±3,9 (4-68)	-25,9% н.д.
диастолический	12,4±1,5 (8-40)	13,3±1,7 (0-50)	-6,8% н.д.
АД перед выпиской из стационара (мм рт. ст.):			
систолическое	136,5±1,2 (100-180)	131±1,05 (90-170)	±4% <0,05
диастолическое	83,4±0,7 (60-100)	83,2±0,85 (60-110)	±0,2% н.д.
Характер гипотензивной терапии:			
1 препарат	119 (21,1%)	131 (21,2%)	н.д.
2 препарата	143 (25,4%)	132 (21,3%)	н.д.
3 препарата и более	249 (44,2%)	209 (33,8%)	н.д.
без препаратов	52 (9,3%)	147 (23,7%)	н.д.

Таблица 1 (окончание)

Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией с кризовым течением заболевания и без кризов (частота показателя в %, $M \pm m$)

Показатели	Больные АГ с кризами (n=563)	Больные АГ без кризов (n=619)	P ₁₋₂ : (различие в %)
Степень снижения АД (в %): систолического	26,7±0,7%	27,8±0,8%	-3,9% н.д.
диастолического	21,4±0,4%	22,2±0,45%	-3,6% н.д.
Сопутствующие заболевания и осложнения:			
Сердечно-сосудистые симптомы и заболевания:			
Число случаев с патологией	198 (35,1%)	163 (26,3%)	н.д.
Боли в сердце	122 (21,7%)	215 (34,7%)	н.д.
ИБС, все формы	99 (17,6%)	61 (9,8%)	н.д.
АК, ПИК	46 (8,2%)	51 (8,2%)	н.д.
Стенокардия	53 (9,4%)	26 (4,2%)	н.д.
Атеросклероз, кальциноз, расширение аорты	30 (5,3%)	25 (4%)	н.д.
Холестерин сыворотки крови (ммоль/л)	6,5±0,32 (3,9-9)	6,48±0,41 (3,7-14,7)	±0,3% н.д.
Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия	191 (33,9%)	146 (23,6%)	н.д.
Мерцательная аритмия	22 (3,9%)	26 (4,2%)	н.д.
Наджелудочковые пароксизмальные аритмии	15 (2,7%)	9 (1,4%)	н.д.
Извитость сонных, позвоночных и подключичной артерии	6 (1,1%)	0	н.д.
Аневризма ЛЖ	7 (1,2%)	0	н.д.
Варикозные вены ног	53 (9,4%)	34 (5,5%)	н.д.
Миокардит	15 (2,7%)	17 (2,7%)	н.д.
Порок сердца	14 (2,5%)	35 (5,6%)	н.д.
Отек легких, застой в легких	16 (2,8%)	9 (1,4%)	н.д.
Сердечная недостаточность	1 (0,2%)	9 (1,4%)	н.д.
Бактериальный эндокардит	0	7 (1,1%)	н.д.
ТЭЛА	6 (1,1%)	1 (0,2%)	н.д.
Изменения психики:			
Число случаев	76 (13,5%)	59 (9,5%)	н.д.
Астено-невротический синдром	38 (6,7%)	17 (2,7%)	н.д.
Психопатия	7 (1,3%)	0	н.д.
Депрессия	15 (2,7%)	8 (1,4%)	н.д.
Истерия	8 (1,4%)	0	н.д.
Фобический невроз	7 (1,3%)	0	н.д.
Шизофрения	0	5 (0,8%)	н.д.
Вегетативно-сосудистые пароксизмы	8 (1,4%)	0	н.д.

Сокращения: ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ИБС -ишемическая болезнь сердца, НК – недостаточность кровообращения, СД – сахарный диабет, АК – атеросклеротический кардиосклероз, ПИК – постинфарктный кардиосклероз, ХС-холестерин, ТГ-триглицериды, ТЭЛА - тромбоз легочной артерии.

частоте различных признаков патологии в сравниваемых группах больных. Наиболее выраженными были отличия по частоте ангиопатии типа S I-II, показатель выявлялся реже на 10,1% в группе с ГК (недостоверно), признак полнокровия вен без изменений артерий сетчатки – на 10,5% реже (н.д.), признак ангиосклероза сетчатки – на 9,6% реже (н.д.).

Чувствительность к гипотензивной терапии была несколько ниже у больных с кризами. Так, нормализация АД за период стационарного лечения наблюдалась без гипотензивных препаратов у 23,7% больных без кризов и только у 9,3% с кризами (н.д.). Напротив, гипотензивную терапию 3 препаратами использовали у 33,8% больных без кризов и у 44,2% с кризами (н.д.). Степень снижения АД под влиянием гипотензивной

терапии была примерно сходной в группах больных с кризами и без них, но средний уровень систолического АД оставался, как и в момент госпитализации в стационар, на 7 мм рт. ст. выше в группе больных ТАГ с кризами ($p < 0,05$) даже на фоне проводимой гипотензивной терапии и назначения транквилизаторов у 87,5% больных с кризами. При этом бета-адреноблокаторы применялись у 72% больных с кризами и только у 46% больных без кризов, препараты центрального антиадренергического действия – у 28 и 51% и вазодилататоры (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, альфа-блокаторы) у 12 и 34%, диуретики – у 17 и 26% соответственно, то есть применялся гемодинамически обоснованный патогенетический подход к терапии кризов, предложенный

Таблица 2

Уровень АД и частота пульса у больных артериальной гипертензией с кризовым течением и без кризов на 2-5 день после госпитализации ($M \pm m$ и пределы колебаний показателей)

Группы и число больных	Систолическое АД (мм рт. ст.)	Диастолическое АД (мм рт. ст.)	Градиент по САД (мм рт. ст.)	Градиент по ДАД (мм рт. ст.)	ЧСС максимальная (в мин.)	ЧСС минимальная (в мин.)
1. ТАГ с кризами (n=185)	146±2,9 (112-180)	90,4±1,7 (72-102)	9,7±1,5 (2-44)	6,5±0,8 (0-20)	87,4±0,8 (64-120)	70,6±0,7 (44-88)
2. ТАГ без кризов (n=293)	140±1,6 (120-164)	92,4±1,2 (80-108)	11,2±1,2 (0-20)	8,9±0,9 (0-18)	82,1±0,7 (56-130)	68,3±0,6 (54-88)
Δ%	±4,1	-2,2	-13,4	-27	±6,1	±3,2
p ₁₋₂	>0,1	>0,2	>0,3	<0,05	<0,001	<0,05
3. САГ с кризами (n=378)	170,3±3,1 (140-220)	106,4±1,7 (80-124)	16,4±1,1 (0-34)	7,1±0,9 (0-40)	89,4±1,3 (52-160)	69,5±0,5 (52-78)
4. САГ без кризов (n=326)	165,9±3,5 (110-206)	106,2±2,2 (80-130)	20,7±1,6 (4-60)	13,5±1,3 (0-50)	94,5±1,6 (68-160)	70,3±0,75 (44-90)
Δ%	±2,6	±0,2	-20,8	-47,4	-5,4	-1,1
p ₃₋₄	>0,1	>0,5	<0,05	<0,001	<0,03	>0,3

Таблица 3

Параметры центральной гемодинамики по данным радиокардиографии на 2-5 день госпитализации у больных АГ с наличием кризов и без них ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы и число больных	Среднегемодинамическое АД (мм рт. ст.)	Сердечный индекс (л/мин/м ²)	Ударный объем (мл/удар)	Ударный индекс (мл/м ²)	Общее периферическое сопротивление (дин/с/см ⁵)
1. ТАГ с кризами (n=36)	109,6±1,9 (85,3-126,7)	3,90±0,16 (2,05-5,52)	98,8±3,6 (71-120)	54,5±1,9 (40-78)	1407±72 (728-2525)
2. ТАГ без кризов (n=45)	109±1,1 (93,3-124)	3,57±0,11 (2,36-4,8)	93,3±2,9 (59-130)	52,2±1,4 (33-67)	1443±55 (872-2305)
Δ%	±0,5	±8,5	±5,6	±4,2	-2,5
p ₁₋₂	>0,5	>0,2	>0,2	0,2	>0,3
3. САГ с кризами (n=48)	127,4±1,9 (100-151)	3,25±0,09 (2,1-4,34)	89,2±2,5 (66-121)	47±1,3 (31-66)	1723±62 (954-2856)
4. САГ без кризов (n=53)	125,3±2,3 (90-161)	2,89±0,08 (1,83-5,35)	83,6±3,4 (42,8-150)	44,6±1,8 (27-84)	1913±61 (857-2620)
Δ%	±1,6	±11,1	±6,3	±5,1	-9,9
p ₃₋₄	>0,3	>0,1	>0,2	>0,2	>0,1

акад. А. П. Голиковым (1982) с преимущественным применением бета-адреноблокаторов у больных с высоким сердечным выбросом и вазодилататоров и диуретиков – при высоком периферическом сосудистом сопротивлении.

По характеру и частоте случаев выявленной патологии органов сердечно-сосудистой системы (ССС) мы не выявили достоверных и существенных различий в группах больных с ГК и без кризов. Наибольшими были различия по частоте такого симптома, как боли в области сердца (на 13% реже в группе с ГК, нд.), по выявлению признаков гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии – на 10,3% чаще в группе с кризами (нд.).

При оценке частоты случаев изменений и патологии психики в группах больных с кризами мы отметили устойчивую тенденцию к их превалированию у этой категории больных АГ. Такие изменения психики, как истерия, фобические неврозы, вегетативно-сосудистые пароксизмы, психопатии выявлялись только у больных с кризами – суммарно у 5,4% из них;

у больных с ГК была выше частота случаев астено-невротического синдрома и психической депрессии – на 5,3% по сравнению с группой больных без кризов.

У 8,5% (48 случаев) больных ГК развивались одновременно с пароксизмальными и другие нарушения ритма. Более чем в половине случаев это были пароксизмальная форма мерцания и трепетание предсердий (33 случая – 5,9%), в остальных – наджелудочковые тахикардии (15 случаев – 2,7%). Из 33 случаев мерцания и трепетания предсердий у 19 больных удавалось одновременно восстановить синусовый ритм с помощью противоаритмической терапии кордаром, соталексом, новокаиномидом и купировать ГК назначением антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, иАПФ. У 14 из 33 удалось купировать криз и нормализовать АД при сохраняющейся тахикардии. При наджелудочковых тахикардиях все случаи пароксизма были купированы при введении антагонистов кальция, новокаиномидом, лидокаина, а нормализации АД удалось достичь в 13 случаях из 15.

Для больных с частыми кризами, помимо отличий

Таблица 4

Данные клинического и инструментального исследования сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией с гипертоническими кризами и без кризов (частота случаев в %)

Показатели гемодинамики	1. АГ с кризами	2. АГ без кризов	P ₁₋₂
Данные эхокардиографии:	n=197	n=253	
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	104 (52, 8%)	132 (52, 1%)	н.д.
Гипертрофия МЖП, с обструкцией выходного отдела ЛЖ	12 (6, 1%)	22 (8, 7%)	н.д.
Склерозирование и уплотнение аорты	69 (35, 3%)	54 (21, 3%)	н.д.
Пролапс митрального клапана, в т. ч. с митральной недостаточностью	23 (11, 7%) 1 (0, 5%)	55 (21, 7%) 10 (3, 9%)	н.д. н.д.
Протез МК	0	3 (1, 1%)	н.д.
Стеноз устья аорты, недостаточность АК	2 (1, 0%)	23 (9, 1%)	н.д.
Гипокинез: задней стенки, передней стенки ЛЖ	12 (6, 1%) 11 (5, 6%)	43 (17%) 2 (0, 8%)	н.д. н.д.
Жидкость в перикарде	11 (5, 6%)	21 (8, 3%)	н.д.
Эндокардит	0	22 (8, 8%)	н.д.
Уплотнение створок МК, АК	13 (6, 6%)	22 (8, 8%)	н.д.
Без патологии	24 (12, 2%)	45 (17, 8%)	н.д.
Данные ЭКГ-исследования:	n=563	n=619	
Изменения трофики миокарда: в передней стенке ЛЖ в задней стенке ЛЖ	138 (24, 5%) 20 (3, 5%)	173 (27, 9%) 22 (3, 5%)	н.д. н.д.
Ишемия: в передне-перегородочной стенке ЛЖ, в задней стенке ЛЖ	89 (15, 8%) 30 (5, 3%)	87 (14%) 11 (1, 8%)	н.д. н.д.
Рубцы: в передне-перегородочной стенке ЛЖ в задней стенке	19 (3, 4%) 20 (3, 5%)	76 (12, 3%) 21 (3, 4%)	н.д. н.д.
Гипертрофия и перегрузка ЛЖ	49 (8, 7%)	77 (12, 4%)	н.д.
Гипертрофия ЛЖ	30 (5, 3%)	10 (1, 6%)	н.д.
Гипертрофия ПЖ	1 (0, 2%)	21 (3, 4)	н.д.
Внутрижелудочковая блокада	21 (3, 7%)	23 (3, 7%)	н.д.
Передний левый гемиблок	109 (19, 4%)	96 (15, 5%)	н.д.
Полная блокада левой ножки п. Гиса	10 (1, 8%)	10 (1, 6%)	н.д.
Блокада правой ножки п. Гиса: частичная полная	59 (10, 5%) 1 (0, 2%)	54 (8, 7%) 19 (3, 1%)	н.д. н.д.
«S»-тип ЭКГ	49 (8, 7%)	76 (12, 3%)	н.д.
«S ₁ Q ₁ »-синдром	61 (10, 8%)	20 (3, 2%)	н.д.
Желудочковая экстрасистолия	9 (1, 6%)	21 (3, 4%)	н.д.
Мерцательная аритмия	19 (3, 4%)	19 (3, 1%)	н.д.
Суправентрикулярная тахикардия	16 (2, 8%)	8 (1, 3%)	н.д.
Низковольтажный тип ЭКГ	38 (6, 7%)	97 (15, 7%)	н.д.
Аневризма передне-перегород. стенки ЛЖ	10 (1, 8%)	1 (0, 2%)	н.д.
Без изменений	88 (15, 6%)	118 (19%)	н.д.
Данные исследования сосудов глазного дна	n=264	n=328	
Умеренное сужение артерий	79 (30%)	86 (26, 2%)	н.д.
Ангиопатия типа Salus I-II, в т. ч. в сочетании с расширением вен	77 (29, 2%) 53 (20%)	129 (39, 3%) 95 (28, 9%)	н.д. н.д.
Полнокровие вен без изменения артерий	7 (2, 6%)	43 (13, 1%)	н.д.
Ангиосклероз сетчатки	26 (9, 8%)	61 (18, 6%)	н.д.
Геморрагии, транссудация	7 (2, 5%)	26 (7, 9%)	н.д.
Застой диска зрит. нерва	6 (2, 3%)	8 (2, 4%)	н.д.
Логофталм	0	3 (0, 9%)	н.д.
Отслойка сетчатки	0	7 (2, 1%)	н.д.
Без патологии	27 (10%)	34 (10, 4%)	н.д.

Таблица 5

Данные анамнеза и клинического исследования у больных первичной артериальной с различной частотой кризов (частота признака в %; M±m)

Показатели	Больные АГ с частыми кризами (n=228)	Больные АГ с редкими кризами (n=190)	p1-2; различие в %
Мужчины	87	66	
Женщины	141	124	
Тяжесть АГ:			
Пограничная	8 (3,5%)	17 (8,9%)	н.д.
Легкая	53 (23,2%)	56 (29,5%)	н.д.
Средней тяжести	114 (50%)	66 (34,7%)	н.д.
Тяжелая	30 (13,1%)	48 (25,3%)	н.д.
Злокачественная	23 (10,2%)	3 (1,6%)	н.д.
Возраст, годы	52,2±1,8 (28-66)	49,8±1,5 (25-66)	±4,6% н.д.
Наследственная отягощенность:			
АГ отец	30 (13,1%)	29 (15,3%)	н.д.
АГ по мужской линии	38 (16,7%)	59 (31%)	н.д.
АГ мать	68 (29,8%)	76 (40%)	н.д.
АГ по женской линии	99 (43,4%)	101 (53,1%)	н.д.
Инфаркт миокарда	37 (16,2%)	17 (8,9%)	н.д.
Другие формы ИБС	15 (6,6%)	38 (20%)	н.д.
СД	16 (7%)	21 (11,1%)	н.д.
Заболевания почек	15 (6,6%)	29 (15,3%)	н.д.
Не отягощена	98 (43%)	25 (13,1%)	<0,01
Нет сведений	30 (13,1%)	38 (20%)	н.д.
Причины госпитализации:			
Высокое АД	31 (13,6%)	8 (4,2%)	н.д.
Головная боль, головокружение	38 (16,7%)	42 (22,1%)	н.д.
Боль в сердце	36 (15,8%)	29 (15,3%)	н.д.
Одышка, сердечная астма	15 (6,6%)	4 (2,1%)	н.д.
Сердцебиения и нарушения ритма сердца	18 (7,9%)	30 (15,8%)	н.д.
Боли в животе	8 (3,5%)	8 (4,2%)	н.д.
Рвота	8 (3,5%)	13 (6,8%)	н.д.
Нарушение координации движений	14 (6,1%)	0	н.д.
Потеря сознания	1 (0,4%)	7 (3,7%)	н.д.
Онемение руки	2 (0,9%)	4 (2,1%)	н.д.
Динамика АД:			
АД при поступлении (мм рт. ст.):			
систолическое	195,4±3,4 (150-290)	194±3,1 (130-300)	±0,7% н.д.
диастолическое	109,1±1,7 (90-160)	108,7±1,2 (80-150)	±0,4% н.д.
Градиент АД на руках (мм рт. ст.):			
систолическое	23,7±2,1 (6-40)	19,1±1,7 (2-44)	±19,4% н.д.
диастолическое	6,3±0,9 (0-10)	14,2±1,6 (0-40)	-55,6% <0,001
АД перед выпиской из стационара (мм рт. ст.):			
систолическое	142,6±1,8 (110-170)	138±1,4 (100-170)	±3,2% <0,05
диастолическое	85,2±0,8 (70-100)	83,7±0,7 (60-100)	±1,8% н.д.
Степень снижения АД (%):			
систолического	27±0,8%	28,9±0,95%	-6,6% н.д.
диастолического	21,9±0,5%	23±0,65%	-4,8% н.д.
Характер гипотензивной терапии:			
1 препарат	53 (23,3%)	35 (18,4%)	н.д.
2 препарата	57 (25%)	39 (20,5%)	н.д.
3 препарата и более	61 (26,7%)	86 (45,3%)	<0,05
Без препаратов	57 (25%)	30 (15,8%)	н.д.

Таблица 5 (окончание)

Данные анамнеза и клинического исследования у больных первичной артериальной гипертензией с различной частотой кризов (частота признака в %; $M \pm m$)

Показатели	Больные АГ с частыми кризами (n=228)	Больные АГ с редкими кризами (n=190)	P1-2; различие в %
Сердечно-сосудистые заболевания и синдромы:			
Число случаев патологии	61 (26,7%)	59 (31%)	н.д.
Боли в сердце	38 (16,7%)	29 (15,3%)	н.д.
Все формы ИБС	29 (12,7%)	41 (21,6%)	н.д.
АК, ПИК	23 (10,1%)	25 (13,1%)	н.д.
Стенокардия II-ШФК	9 (3,9%)	17 (8,9%)	н.д.
Холестерин сыворотки крови (моль/л)	6,6±0,19 (4,4-9)	6,3±0,12 (3,9-9)	±4,5% н.д.
Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия	113 (50%)	114 (60%)	н.д.
Атеросклероз, кальциноз, расширение аорты	1 (0,4%)	3 (1,6%)	н.д.
Аневризма стенки ЛЖ	5 (2,1%)	1 (0,5%)	н.д.
Миокардит	0	4 (2,1%)	н.д.
Порок сердца	8 (3,5%)	5 (2,6%)	н.д.
Мерцательная аритмия	29 (12,7%)	19 (10%)	н.д.
Наджелудочковые пароксизмальные аритмии	11 (4,8%)	4 (2,1%)	н.д.
Сердечная недостаточность	8 (3,5%)	1 (0,5%)	н.д.
Застойные легкие, отек легких	8 (3,5%)	1 (0,5%)	н.д.
ТЭЛА	6 (2,6%)	1 (0,5%)	н.д.
Варикозные вены ног	15 (6,6%)	17 (8,9%)	н.д.

от больных без кризов, по показателям центральной гемодинамики в первые дни развития криза были характерны также реже выявляемые признаки склерозирования и уплотнения аорты, по данным ЭхоКГ, на 19, 8% ($p < 0,05$) и меньшая частота ангиопатий типа S I-II в сочетании с расширением вен глазного дна, на 20,9% ($p < 0,05$), табл. 7. По частоте других признаков патологии ССС, выявленных инструментальными методами и при клиническом исследовании, отличия в группах больных были несущественными и не достоверными (табл. 5, 6).

Обсуждение

Признаки гиперкинетического кровообращения были более характерны для больных АГ, исследованных в период криза и в раннем послекризисном периоде, в виде более высокого сердечного выброса, большей частоты сердечных сокращений и уровня систолического АД, чем для больных без кризов со сходной тяжестью АГ. При этом и клинические данные о характере и частоте сердечно-сосудистой патологии, и результаты инструментального исследования ССС в группах больных с кризами и без них были практически сходными. Результаты сравнения позволили нам предположить, что в развитии ГК большее значение имеют не структурные изменения сердца и артериальных сосудов, а нарушения их функциональной активности, в том числе повышение реактивности миокарда, сосудов сопротивления и проводящей системы сердца на психогенные воздействия и прессорные стимулы.

Психогенные факторы при кризах, видимо, могут иметь значение как в развитии стресс-провоцирую-

щих реакций, так и в формировании механизмов миокардиальной и сосудистой гиперреактивности у больных. По нашим данным, психоэмоциональное напряжение было самой частой причиной, провоцирующей развитие ГК, и отмечалось более чем у трети больных. Более того, только у больных АГ с кризами диагностировались такие формы патологии психики как фобические неврозы, истерия, вегетативно-сосудистые пароксизмы.

Одним из фактов, подтверждающих у больных с ГК связь гиперкинетического кровообращения с состоянием повышенной реактивности сердца и его проводящей системы, видимо, является сочетание кризов у значительной части больных с пароксизмальными нарушениями ритма и то обстоятельство, что более чем у двух третей больных при нормализации АД удавалось купировать и пароксизм аритмии.

Функциональные причины гиперреактивности сердца у больных с хронической АГ в литературе чаще связывают с избыточной активностью центральной симпатико-адреналовой системы, которая может формироваться при психических нарушениях, длительном стрессе, гипоталамо-гипофизарных дисфункциях, при таких формах эндокринных заболеваний как гипертиреоз, а также при опухолях хромаффинной ткани, в том числе при феохромоцитоме и парагангиомах.

Изменения центральной адренергической регуляции ССС при АГ, возможно, имели место у тех больных, у которых кризы сочетались с симптоматикой эпилептиформного синдрома. Доля таких больных в исследовании составляла чуть менее 8%. У всех без исключения больных с таким типом ГК купировать судоро-

Таблица 6

Показатели центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией с частыми и редкими кризами в различные сроки исследования ($M \pm m$ и пределы колебаний показателей)

Показатели	Частые ГК	Редкие ГК	Различие в % (p ₁₋₂)
Центральная гемодинамика на 1-2 сутки (реография)			
Число исследований	n=62	n=49	
Сердечный индекс (л/мин/м ²)	3,1±0,28 (2,2-4,6)	1,74±0,09 (1,5-2,1)	±43,9% p<0,01
ОПСС (дин/сек/см ⁵)	1874±215 (773-2785)	3675±218 (2885-4384)	-49% p<0,05
Типы центральной гемодинамики:			
гиперкинетический	10 (16,1%)	0 (0%)	н.д.
эукинетический	11 (17,7%)	21 (42,8%)	<0,05
гипокинетический	41 (66,2%)	29 (57,2%)	н.д.
Центральная гемодинамика на 18-22 день (эхокардиография)			
Число исследований	n=58	n=44	
1. Сердечный индекс (л/мин/м ²)	3,45±0,12 (2,23-4,42)	3,56±0,12 (2,05-5,52)	-3,1% нд.
2. Ударный индекс (мл/м ²)	47,4±1,7 (35-72)	51,8±1,5 (31-78)	-8,5% нд.
3. Общее периферическое сопротивление кровотоку (дин/с/см ⁵)	1593±72 (990-2591)	1595±68 (728-2591)	-0,1% нд.
4. Средне-гемодинамическое АД (мм рт. ст.)	125,2±2,7 (100-150,7)	117±2,1 (85,3-147,3)	±6,5% p<0,05

рожный синдром удавалось уже путем нормализации АД и введения седативных препаратов, даже без назначения противосудорожных средств.

Теоретически, в развитии гиперреактивности миокарда могут играть роль и механизмы, связанные с ремоделированием левого желудочка, поскольку при гипертрофии миокарда существенно меняется и интенсивность сократительного ответа желудочков сердца на адреностимулирующие воздействия, равно как и продолжительность сокращения [1].

В настоящем исследовании мы не нашли подтверждения тому, что фактор гипертрофии миокарда является существенным и значимым в механизмах развития ГК, так как частота гипертрофии ЛЖ мало отличалась в группах и была практически идентичной (61-66% при САГ и 23-25% при ТАГ), а по своему характеру, в основном, концентрической.

Учитывая тот факт, что тенденция к различию у уровне систолического АД у больных с кризами сохранялась и после курса гипотензивной терапии, в том числе с применением бета-адреноблокаторов, можно считать изменения функциональной активности их ССС хроническим состоянием и одним из условий для рецидивирования эпизодов кризового повышения АД.

Больные с ГК были, по нашим данным, более резистентны к проводимой гипотензивной терапии: им чаще приходилось назначать три и более гипотензивных препарата для контроля АД, реже удавалось нормализовать АД немедикаментозными методами, у них оставался выше уровень АД_{ср} в конце стационарного периода проведения гипотензивной терапии.

Известно, что среди гемодинамических механизмов и причин резистентности к гипотензивной терапии одним из наиболее значимых является фактор сосудистого ремоделирования, в том числе, изменение сосудов

сопротивления. Изучение этого вопроса не привело нас к подтверждению значимости этого гемодинамического механизма в развитии кризов и формировании резистентности к проводимой у больных гипотензивной терапии. Так, по результатам исследования состояния общей периферической сосудистой резистентности, по данным оценки параметров центральной гемодинамики, мы не отметили признаков увеличения периферического сосудистого сопротивления кровотоку (ОПСС) у больных с ГК. Напротив, в первые дни поступления в стационар уровень ОПСС у них был почти в 2 раза ниже, чем у больных без кризов. По данным прямой визуальной оценки артериальных сосудов глазного дна, признаки ремоделирования артерий этого бассейна – изменения типа утолщения и извитости Salus I-II – чаще выявлялись у больных без кризов. В ранее проведенных исследованиях установлено, что изменения сосудов глазного дна часто сочетаются с процессами ремоделирования артерий и в других сосудистых областях организма человека.

Изучение вопроса о причинах более частого развития ГК у части больных АГ привело нас к пониманию того, что в их основе лежит гиперкинетический тип функционирования ССС, видимо, без значительных структурных изменений сердца и артерий, при этом отмечается более устойчивое к гипотензивной терапии течение АГ. Гемодинамику больных с частыми кризами характеризовала сниженная сосудистая резистентность, низкий градиент АД на руках, увеличенный сердечный выброс.

Напротив, при редких кризах чаще встречались выраженные изменения аорты и артерий глазного дна: признаки склерозирования, уплотнения и кальциноза грудной аорты, изменения одновременно и артерий, и вен глазного дна при выраженном повышении общего

Таблица 7

Данные инструментального исследования ССС у больных АГ с частыми и редкими ГК (частота показателя в %)

Показатели	Частые ГК n=228	Редкие ГК n=190	P1-2
Данные эхокардиографии:	n=102	n=95	
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	58 (56,8%)	47 (49,5%)	н.д.
Гипертрофия МЖП, в т. ч. с обструкцией выходного отдела ЛЖ	1 (1%)	8 (8,4%)	н.д.
Склерозирование и уплотнение аорты	29 (28,4%)	46 (48,2%)	<0,05
Пролапс митрального клапана	14 (13,7%)	1 (1,05%)	н.д.
Стеноз устья аорты, недостаточность АК	0	7 (7,4%)	н.д.
Гипокинез: задней стенки, передней стенки ЛЖ	1 (1%) 1 (1%)	8 (8,4%) 7 (7,4%)	н.д.
Аневризма передней стенки ЛЖ	12 (11,8%)	2 (2,1%)	н.д.
Уплотнение створок МК, АК	15 (14,7%)	1 (1,05%)	н.д.
Без патологии	14 (13,7%)	8 (8,4%)	н.д.
Данные ЭКГ-исследования:			
Изменения трофики миокарда: в передней стенке ЛЖ в задней стенке ЛЖ	53 (23,2%) 9 (3,9%)	49 (25,8%) 27 (14,2%)	н.д. н.д.
Ишемия: в передне-перегородочной стенке ЛЖ, в задней стенке ЛЖ	35 (15,3%) 17 (7,4%)	38 (20%) 11 (5,8%)	н.д. н.д.
Рубцы: в передне-перегородочной стенке ЛЖ, в задней стенке	9 (3,9%) 1 (0,4%)	10 (5,3%) 12 (6,3%)	н.д. н.д.
Гипертрофия и перегрузка ЛЖ	26 (11,4%)	5 (2,6%)	н.д.
Гипертрофия ЛЖ	25 (11%)	16 (8,6%)	н.д.
Внутрижелудочковая блокада	8 (3,5%)	1 (0,5%)	н.д.
Передний левый гемиблок	54 (23,7%)	32 (16,8%)	н.д.
Полная блокада левой ножки п. Гиса	1 (0,4%)	6 (3,1%)	н.д.
Блокада правой ножки п. Гиса: частичная	35 (15,3%)	11 (5,8%)	н.д.
«S»-тип ЭКГ	9 (3,9%)	32 (16,8%)	н.д.
«SQIII»-синдром	26 (11,4%)	9 (4,7%)	н.д.
Желудочковая экстрасистолия	2 (0,9%)	5 (2,6%)	н.д.
Мерцательная аритмия	10 (4,4%)	6 (3,1%)	н.д.
Наджелудочковые тахикардии	11 (10,8%)	5 (5,3%)	н.д.
Низковольтажный тип ЭКГ	17 (7,4%)	4 (2,1%)	н.д.
Аневризма передне-перегород. стенки ЛЖ	8 (3,5%)	1 (0,5%)	н.д.
Без изменений	35 (15,3%)	43 (22,6%)	н.д.
Данные исследования сосудов глазного дна	n=139	n=125	
Умеренное сужение артерий	53 (38,1%)	38 (30,4%)	н.д.
Ангиопатия типа Salus I-II, в т. ч. в сочетании с расширением вен	53 (38,1%) 11 (7,9%)	58 (46,4%) 36 (28,8%)	н.д. <0,05
Ангиосклероз сетчатки	10 (7,2%)	14 (11,2%)	н.д.
Геморрагии, трансудация	11 (7,9%)	5 (4%)	н.д.
Застой диска зрительного нерва	1 (0,7%)	4 (3,2%)	н.д.
Без патологии	21 (15,1%)	6 (4,8%)	н.д.

сосудистого сопротивления кровотоку и высоком градиенте диастолического АД на плечевых артериях.

На основании полученных данных мы можем предположить, что частое развитие ГК менее характерно для больных АГ, имеющих признаки выраженного ремоделирования и атеросклеротического поражения магистральных сосудов и артерий в нескольких сосудистых областях.

Согласно нашим данным, стрессорные факторы, хронические психические нарушения и изменения

функции ЦНС, в том числе осложняющиеся судорожным синдромом, были причиной развития ГК более чем у 50% исследованных больных, то есть дисфункции и заболевания симпатико-адреналовой системы были одними из самых значимых факторов в формировании гемодинамических условий развития кризов у больных с хронической первичной АГ. Роль эндокринных нарушений в возникновении и в патогенезе таких кризов мы предполагаем проанализировать в последующей публикации.

Выводы

1. Больных с гипертоническими кризами отличает от больных со сходной по тяжести хронической артериальной гипертензией гиперкинетический тип центральной гемодинамики в виде повышения сердечного выброса, учащения ритма сердца, более высокий уровень систолического АД при поступлении в стационар и после проведенного курса гипотензивной терапии. Эти различия сохраняются до 2-5 дня и практически нивелируются на 18-22 день лечения.

2. Различия в показателях центральной гемодинамики у больных с кризами и без них не сочетаются с отличиями по частоте и характеру гипертрофии отделов сердца, выявляемых при эхокардиографии, а также изменений сосудов глазного дна, выявляемых при офтальмоскопии, по структуре патологии органов сердеч-

но-сосудистой системы, выявляемых при клинико-биохимическом и инструментальном исследовании. В то же время для больных с частыми кризами, по сравнению с редкими, менее характерны такие признаки ремоделирования аорты и сосудов глазного дна, как склерозирование, уплотнение и кальциноз грудной и абдоминальной аорты, утолщение и извитость сосудов глазного дна, выраженное различие в уровне артериального давления на двух руках и высокий уровень общего периферического сосудистого сопротивления кровотоку.

3. Более чем у половины больных с кризами развитие последних непосредственно связано со стрессорными воздействиями, наличием хронических заболеваний психики и изменениями функций ЦНС, сопровождающимися судорожным синдромом.

Литература

1. Бойцов С. А. Сердце, как орган-мишень при артериальной гипертензии. В кн. Руководство по артериальной гипертензии/Под ред. акад. Е. И. Чазова, проф. И. Е. Чазовой. -2005. -Медиа Медика. -С. 201-216.
2. Голиков А. П. Гипертонические кризы. В кн. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Киев. -1985. -С. 143-157.
3. Кушаковский М. С. Клинико-патогенетические формы гипертонических кризов и неотложная помощь при них //Международные медицинские обзоры. -1994. -№5. -С. 305-308.
4. Прихожан В. М., Гайдина Г. А., Козлов Г. И. Гипоталамо-мезэнцефальные кризы при эндокринных заболеваниях // Проблемы эндокринологии. -1988. -№6. -С. 38-41.
5. Ратнер Н. А., Денисова Е. А., Смажнова Н. А. Гипертонические кризы. М. -1958. -133С.
6. Сучков В. В., Шлаин В. А., А. Д. Сизов. Особенности изменений системного и регионарного кровообращения в начальных стадиях артериальной гипертензии с точки зрения гемодинамического и энергетического сопряжения. В сб. Артериальная гипертензия /Под ред. И. К. Шхвацабая, Дж. Х. Лара. Сочи. -1978. -Москва. М. -1980. -С. 110-123.
7. Чихладзе Н. М., Бронштейн М. Э., Казеев К. Н. и др. Кризовое течение артериальной гипертензии у больных с первичным гиперальдостеронизмом //Кардиология. -1989. -№. 11. -С. 95-99.
8. Эрина Е. В., Некрасова А. А., Першакова Л. П. и др. Состояние гипоталамо-гипофизарных механизмов и ряда гуморальных систем при артериальной гипертензии, протекающей с кризами. В сб. Артериальная гипертензия /Под ред. И. К. Шхвацабая, Дж. Х. Лара. Сочи. 1978. Москва. М. -1980. -С. 259-271.
9. Blumenfeld J. D., Laragh J. H. Management of hypertensive crisis: the scientific basis for treatment decisions// Am. J. Hypertens. -2001. -V. 14. -P. 1154-1167.
10. Lesson L. L. How mechanistically diagnose and correctly treat a hypertensive crisis//Am. J. Hypertens. -2002. -V. 14 (9). -P. 837-854.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. -2003. -V. 42. -P. 1206-1252.

Abstract

To investigate cardiovascular system damage, as well as changes in intracardial and central hemodynamics, a complex clinical, biochemical, and instrumental examination was performed in 563 patients (189 men, 374 women aged 19-67 years) suffering from Stage I-III primary arterial hypertension, AH (WHO classification, 1997) and hospitalized with hypertensive crisis diagnosis. Comparison group included 619 patients (207 men, 412 women aged 25-66 years) with primary AH of similar severity. In the first 1-2 days after hospitalization, clinical, biochemical, and central hemodynamics parameters (by tetrapolar rheography) were examined. At days 3-7, echocardiography, radiocardiography, ophthalmoscopy were performed; at days 18-22, central hemodynamics parameters were re-assessed in some participants.

In more than 50% of the patients with hypertensive crises, crisis development was directly linked to stressors, chronic psychological problems, and central nervous system disturbances, manifested in mioconvulsive syndrome. During the crisis, central hemodynamics was characterized by hyperkinetic circulation type, increased cardiac output and heart rate, elevated systolic blood pressure (BP) and non-significant BP gradient for both arms. These features were observed for 2-5 days and disappeared by days 18-22, with one exception – systolic BP elevation. Central hemodynamics changes were not accompanied by differences in the structure of chronic cardiovascular pathology, frequency and type of left ventricular hypertrophy, electrocardiogram changes, and retinopathy progression in patients with or without hypertensive crises. For participants with frequent crises, thoracic aorta remodeling, retinopathy, increased total peripheral resistance, and high BP gradient for both arms were less typical than for individuals with rare crises.

Keywords: Hypertensive crises, arterial hypertension, central hemodynamics.

Поступила 22/07-2007

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Евсеева М.Е., Алейник О.Н.

Ставропольская государственная медицинская академия

Резюме

Результаты исследования показали, что наследственная дисплазия соединительной ткани сердца является одним из факторов, усугубляющих развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных ИМ трудоспособного возраста. Преобладающими типами трансмитрального кровотока у больных ИМ, имеющих признаки ДСТ, является рестриктивный и псевдонормальный, в то время, как у пациентов с изолированным ИМ – нарушения релаксации.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани сердца, инфаркт миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка.

Согласно данным первого Российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России равняется в среднем 5,6% [3]. Средний возраст этих пациентов составляет: для «легкой» ХСН – 59,6 лет и «тяжелой» ХСН – 68,9 лет. Но при этом в Рочестерском эпидемиологическом исследовании зафиксировано более 43% больных ХСН, имеющих фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) > 50%. В России, по данным Ф.Т. Агеева [1], количество больных с сохраненной систолической функцией превышает 80%. Самой частой причиной развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ), как известно, является ишемическая болезнь сердца (ИБС) в чистом или сочетанном с гипертонической болезнью (ГБ) виде и составляет при этом 60% всех случаев ХСН. Влияние же других факторов на диастолическую функцию (ДФ) миокарда левого желудочка изучено гораздо хуже. К ним, в частности, относится дисплазия соединительной ткани (ДСТ). Такой аспект в изучении ДД ЛЖ представляется актуальным, так как распространенность дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в общей популяции достигает 35%, а в экологически неблагоприятных районах – 50% [8, 9]. Актуальность проблемы ДСТ определяется также поражением трудоспособного возраста. При этом остается малоизученным вопрос о влиянии ДСТ на течение других заболеваний и, в частности, инфаркта миокарда (ИМ).

Цель исследования – оценка показателей диастолической функции левого желудочка у больных ИМ трудоспособного возраста с учетом наличия признаков ДСТ.

Материал и методы

Обследовано 91 больных мужчин, (средний возраст – 52,9±5,7 лет) первым передним острым Q-позитивным инфарктом миокарда, который диагностировали по критериям АСС/АНА (2000). Критерии включения в исследование: типичный ангинозный приступ более 20 минут; подъем сегмента ST, формирование патологического зубца Q; стабильная гемодинамика в первые сутки ИМ; ФВ ЛЖ > 45% (Европейское общество кардиологов, 1998); синусовый ритм. Последнее является весьма важным условием включения пациентов в исследование, так как изучение ДФ ЛЖ предусматривает наличие сохранной механической систолы левого предсердия. Длительность коронарного анамнеза составила от 4 до 8 лет. Артериальная гипертензия (АГ) 1 и 2 степени выявлена у 15 пациентов (39,4%). У всех больных имелись признаки недостаточности кровообращения (НУНА): 1 ФК – у 28 (30,7%), 2 ФК – у 52 (57,1%), 3 ФК – у 11 (12,1%) больных. Критерии исключения: острая сердечная недостаточность ЛЖ; ФВ < 45%; КДР > 6 см; нарушения ритма и проводимости; анемии различного генеза.

Наличие и выраженность ДСТ проводились по результатам фенотипического исследования внешних стигм дисэмбриогенеза с учетом 63 показателей, согласно карте M.J. Glesby. Признаки дисэмбриогенеза в количестве 0-1-2-3 стигм расценивали как допустимую норму, а большее их число – как проявления ДСТ. С учетом числа выявленных фенотипических признаков больные разделены на 2 группы: 1-я группа (52 чел.) – контрольная со средним числом стигм 2,1±0,6; 2-я группа (39 чел.) – с 4 и более стигмами (в среднем – 7,3±0,8). Определяли рост, массу тела больных и вычисляли индекс Кетле. Для суждения о

Таблица 1

Основные характеристики больных в зависимости от наличия ДСТ

№	Показатель	1-я группа (ИМ) (n=52)	2-я группа (ИМ+ДСТ) (n=39)
1	Отягощенная наследственность по ССЗ, абс (%)	21(40,3 %)	25(64,1 %)*
2	Курение, абс (%)	16(30,7%)	14(35,8%)
3	Артериальная гипертензия в анамнезе, абс (%)	16 (30,7%)	19(48,7%)*
4	Стенокардия в анамнезе, абс (%)	13 (25%)	12(30,7 %)
5	Артериальная гипертензия + стенокардия в анамнезе, абс (%)	10 (19,2%)	8 (20,5%)

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой.

преобладании продольных или поперечных размеров использовали индекс окружность запястья/длина II пальца. Об относительном удлинении верхних конечностей судили по индексу размах рук/рост стоя.

Эхокардиографию выполняли на 21-28 сутки ОИМ. Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали при проведении ультразвукового исследования, которое осуществлялось в М, В, импульсном и непрерывно-волновом режимах синхронно со II отведением ЭКГ на ультразвуковом аппарате «SONOS» фирмы «Hewlett Packard» (США) датчиком 2,5 Мгц. По спектру трансмитрального кровотока оценивали структуру диастолического наполнения левого желудочка – E/A, (E – максимальная скорость раннего диастолического потока, A – максимальная скорость предсердной систолы), а также измеряли время замедления скорости раннего наполнения ЛЖ – ДТ. Время изоволюметрического расслабления (ВИВР) левого желудочка определяли при одновременной локации из апикального доступа систолического потока в выходном тракте ЛЖ и диастолического трансмитрального кровотока как интервал между окончанием первого и началом второго потоков. Согласно рекомендациям С.Р. Appleton et al.[14], выделяли три типа нарушений диастолической функции ЛЖ: тип с нарушенной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный типы. Из объемных параметров определяли конечно-диастолический (КДО), конечно- систолический (КСО), ударный объемы (УО) ЛЖ и фракцию выброса (ФВ). Исследование левого желудочка включало измерение линейных показателей: конечно-диастолического (КДР, мм) и конечно-систолического (КСР, мм), толщины межжелудочковой перегородки (ТМП, мм) и задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС, мм).

Анализ полученных данных проводился при помощи прикладных программ Biostatistic 4,03. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$. Анализ полученных данных проводился с помощью критерия Шапиро-Уилки (нормальность распределения), двух выборочного критерия Стьюдента (несвязанные группы) и критерия χ^2 (сравнение качественных признаков). Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении анамнестических данных (табл.1) у больных основной группы выявлен достоверно больший процент лиц, имеющий отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям – 25 (64,1 %), а в контрольной группе – 21 (40,3%). Артериальная гипертензия регистрировалась в обеих группах, но в группе ИМ, протекающего на фоне ДСТ отмечена в 19 (48,7%) случаях, а у пациентов без признаков ДСТ – в 16 (30,7%).

В нашем исследовании наиболее часто встречающимися признаками дисплазии соединительной ткани (табл.2) оказались: множественный кариес, диастема зубов верхней челюсти, бороздки на мочках ушей, варикозное расширение вен нижних конечностей, время появления седых волос. У больных ИМ, протекающим на фоне ДСТ, отмечено более раннее появление седых волос ($21,3 \pm 2,7$ лет), чем в группе изолированного ИМ ($37,5 \pm 3,6$ лет), $p < 0,05$. Группы достоверно различались по наличию множественного кариеса: 48,7% случаев в основной группе и 30,7% – в контрольной. Диастема зубов верхней челюсти чаще встречалась во 2-й группе – у 69,2% больных, чем в 1-й – у 32,6% пациентов. Кроме того, оказалось, что в группе с изолированным ИМ продольное плоскостопие зарегистрировано в 34,6% случаях, против 64,1% в группе ИМ, протекающего на фоне ДСТ. Анализ антропометрических параметров (табл.2) показал, что у больных ИМ с признаками ДСТ имела место более низкая масса тела – $79,1 \pm 2,9$ кг, а в группе ИМ без ДСТ – $92,3 \pm 2,1$ кг ($p < 0,05$); индекс Кетле в основной группе равнялся $24,1 \pm 1,3$, а в группе больных с изолированным ИМ соответственно – $29,8 \pm 1,9$.

При анализе показателей диастолической функции левого желудочка на 21-28 сутки после ИМ (табл. 3) в указанных двух группах оказалось, что для больных ИМ с ДСТ характерно значительное увеличение отношения доплеровских скоростей трансмитрального кровотока – E/A: $1,57 \pm 0,9$, а в группе пациентов без ДСТ – $0,63 \pm 0,07$. У пациентов 1-й группы также отмечено укорочение интервальных показателей ДФ ЛЖ. Показатель времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (ДТ) у больных ИМ с ДСТ был достоверно короче и составил $0,19 \pm 0,05$

Таблица 2

Антропометрические и фенотипические показатели больных ИМ

Показатель	1-я группа (ИМ) (n=52)	2-я группа (ИМ+ДСТ) (n=39)
1 Среднее число стигм	2,1±0,6	7,3±0,8 **
2 Рост, см	175,9±3,8	184,4±3,1
3 Масса тела, кг	92,3 ±2,1	79,1±2,9*
4 Индекс Кетле	29,8±1,9	24,1±1,3
5 Размах рук/рост	1,02±0,01	1,05±0,03*
6 Площадь поверхности тела, м ²	2,1±0,08	1,9±0,09
7 Окружность запястья/длина II пальца	2,4±0,2	2,1±0,1
8 Возраст появления седых волос, лет	37,5±3,6	21,3±2,7*
9 Множественный кариес абс (%)	16(30,7%)	19(48,7%)*
10 Диастема зубов верхней челюсти абс (%)	17(32,6 %)	27(69,2%)**
11 Бороздки на мочках ушей абс (%)	11(21,1%)	14(35,8%)
12 Варикозное расширение вен, абс (%)	20(38,4%)	18(46,1%)
13 Плоскостопие продольное абс (%)	18(34,6%)	25(64,1%)**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

сек, а у лиц без признаков ДСТ – $0,26 \pm 0,01$ сек. Кроме того, группы различались и по времени изоволюметрического расслабления ЛЖ, которое у больных основной группы составило $0,07 \pm 0,04$ сек, а в контрольной группе значение этого показателя равнялось $0,12 \pm 0,02$ сек.

Различия, наблюдавшиеся между двумя группами по показателям внутрисердечной гемодинамики (ФВ ЛЖ, КДО, КСО, УО) не достигали достоверного уровня (табл.3).

Линейные размеры, отражающие процесс ремоделирования ЛЖ (КДР, КСР, ТМП, ТЗСЛЖ, ЛП, ИММЛЖ) также существенно не различались между группами.

При анализе трансмитральных потоков (табл.4) обращает на себя внимание тот факт, что у больных 2-й группы тяжелые типы ДД ЛЖ (псевдонормальный и рестриктивный типы) зарегистрированы в 25 (64%)

случаях против 20 (38,4%) в 1-й группе. Кроме того, лица без ДСТ имеют большее количество типов с нарушенной релаксацией и нормальным кровотоком (61,5% против 35,8%).

Необходимо отметить, что изучаемые группы заметно различались по наличию малых аномалий сердца (табл.5). Так, больные ИМ, протекающим на фоне ДСТ, имели больший процент малых аномалий сердца, чем группа больных ИМ без ДСТ.

ПМК, как наиболее частая аномалия сердца, зарегистрирован у больных ИМ, протекающим на фоне ДСТ. В основной группе изолированный ПМК различной степени выраженности встречался у 21 (53,8%) пациента, а в контрольной группе – у 18 (32,6%). На втором месте по частоте встречаемости находится сочетание аномально расположенных хорд (АРХ) и ПМК, причем различия между группами носили достоверный характер: во 2-й группе данная па-

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ больных ИМ с учетом ДСТ

Показатели	Группы	
	1-я группа (ИМ) (n=52)	2-я группы (ИМ ±ДСТ) (n=39)
	1 месяц	1 месяц
Е/А	0,63±0,07	1,57±0,1**
ВИР, сек	0,12±0,02	0,07±0,04 *
ДТ, сек	0,26±0,06	0,19±0,05 *
КДО	159,3±3,7	168,9±3,5
КСО	83,2±1,6	90,5±1,5
ФВ,%	47,8±2,6	44,2±3,3 *
УО	73,2±1,3	73,4±1,6
КДР, см	5,5±0,4	5,8±0,5
КСР, см	4,0±0,3	4,2±0,2
ТМЖП, см	1,1±0,2	1,1±0,1
ТЗСЛЖ, см	1,1±0,1	1,2±0,3
ЛП, см	4,2±0,3	4,5±0,4
ИММЛЖ, г/м ²	110,9±3,3	136,3±4,3 *

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении со 2-й группой.

Таблица 4

Распределение типов диастолической дисфункции у больных ИМ с учетом данных ЭхоКГ-исследования

Типы кровотока	1-я группа (ИМ) (n=52) 1 месяц	2-я группа (ИМ+ДСТ) (n=39) 1 месяц
Нормальный тип	5(9,6%)	1(2,5%)**
Нарушение релаксации	27(51,9%)	13(33,3%)*
Псевдонормальный тип	13(25%)	18(46,1%)*
Рестриктивный тип	7(13,4%)	7(17,9%)

Примечание:* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

тология встречалась у 11 (28,2%) больных, а в 1-й группе лишь у 5 (9,6%). Это дает основание предполагать, что более частое выявление ПМК в первой группе обусловлено, в большей степени, первичной наследственной патологией соединительной ткани, чем ИБС.

У больных ИМ с признаками ДСТ изолированные АРХ встречались в 7(17,9%), а в противоположной группе – в 4(7,6%) случаях. Также отмечено достоверное различие между группами по наличию такого показателя как расширение кольца аорты: в основной группе последнее составило 6(15,3%), а в контрольной – 3 (1,9%). Наиболее редкая аномалия сердца – АМПП отмечена у 1 больного (7,6%) второй группы, тогда как в первой группе эта патология отсутствовала.

Результаты проведенного исследования, подтверждают ранее полученные данные о том, что сам по себе инфаркт миокарда приводит к развитию достаточно выраженной диастолической дисфункции левого желудочка. Эти изменения заключаются в увеличении жесткости миокарда ЛЖ и замедлении процессов его расслабления, что способствует повышению преднагрузки и увеличению давления в левом предсердии. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что указанные изменения становятся гораздо более выраженными под воздействием ДСТ. Обнаружено заметное влияние ДСТ на все скоростные и временные показатели.

Выявленное повышение вклада предсердного компонента при уменьшении времени изоволюметрического расслабления и времени замедления у пациентов

с ДСТ по сравнению с контрольной группой свидетельствуют о наличии у них более тяжелой ДД ЛЖ.

Обсуждение

Выявленные нами грубые нарушения диастолической функции левого желудочка под влиянием ДСТ после перенесенного инфаркта миокарда свидетельствуют о роли наследственных особенностей организации соединительно-тканного каркаса сердца в формировании патофизиологических механизмов адаптации при постинфарктном кардиосклерозе. Доказано, что на жесткостные свойства миокарда и его ремоделирование при данной патологии в значительной степени влияет заместительный фиброз. На возможную роль кардиогистогенеза в развитии функционального и структурного ремоделирования при различной патологии указывали многие исследователи [7, 11]. Важно, что фиброзирование интерстиция миокарда при ремоделировании возникает не только в очаге поражения, но и в топографически удаленных отделах сердца. Связанная с фиброзом возрастающая упругость миокарда в значительной мере затрудняет наполнение камер во время диастолы, рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза постепенно нарастающей хронической сердечной недостаточности. В последнее время появились единичные работы, указывающие на возможность развития ДД ЛЖ по причине наличия тех или иных проявлений ДСТ сердца [2,5]. Большинство подобных работ проводилось на лицах молодого возраста с ПМК и АРХ. В подавляющем боль-

Таблица 5

Малые аномалии сердца у больных ИМ

Показатели	1-я группа (ИМ) (n=52)	2-я группы (ИМ+ДСТ) (n=39)
ПМК I ст, абс (%)	11 (21,1%)	13 (33,3%)
ПМК II ст, абс (%)	6(11,5%)	8(20,5%)
Миксоматозная дегенерация МК, абс (%)	7(13,4%)	9(23%)
АРХ, абс (%)	4(7,6%)	7(17,9%) **
ПМК± АРХ, абс (%)	5(9,6%)	11(28,2%) **
Расширение кольца аорты, абс (%)	1 (1,9%)	6(15,3%) **
АМПП, абс (%)	–	3(7,6%)

Примечание:* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

шинстве случаев малые аномалии сочетаются с внешними фенотипическими признаками ДСТ, достаточно полно описанными многими авторами [6, 8].

В исследовании Автандилова А.Г. и соавт. [2], были выявлены начальные изменения ДФ ЛЖ у подростков с ПМК, характеризующиеся увеличением предсердного компонента при сохраненной скорости раннего наполнения, увеличение ускорения и замедления потока быстрого наполнения по сравнению с контрольной группой. Наличие локального нарушения диастолической функции ЛЖ в зонах прикрепления аномально расположенных хорд у подростков показано в исследованиях Домницкой Т.М., и соавт. [5]. Нарушение ДФ ЛЖ у пациентов с ПМК и митральной регургитацией отмечено также в исследованиях В.М. Яковлева и соавт. [12]. Ряд авторов предполагает, что возникшая митральная регургитация при наличии ПМК в условиях уже скомпрометированного миокарда, особенно у лиц с псевдонормальным и рестриктивными типами трансмитрального потока, создает условия для повышения давления в левом предсердии, т. е. ведет к дальнейшему прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ и дилатации сначала ЛП, а затем и ЛЖ [4].

Данные, полученные Е.Л. Трисветовой и соавт. [10], свидетельствуют, что «жесткость» миокарда у больных с АРХ обусловлена ухудшением интрамурального кровотока, возникающего вследствие натяжения хорды. Но не только указанные малые аномалии сердца играют роль в развитии ДД ЛЖ. Как указывает Капелько В.И., существенный вклад в ее появление при этом вносит генетическая аномалия строения соединительной ткани и изменения ее формообразующей функции [7].

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность 2004;5(1):4-7.
2. Автандилов А.Г., Манизер Е.Д. Особенности центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка у подростков с пролапсом митрального клапана // Кардиология 2001;9:56-59.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса // Consilium medicum 2002;3:112-114.
4. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Мироненко В.А. Ишемическая митральная недостаточность: современное состояние проблемы и хирургические возможности лечения // Клиническая медицина 2003;6:9-15.
5. Домницкая Т.М., Алехин М.Н., Сидоренко В.А. и др. Использование М-режима тканевого доплеровского исследования для оценки локальной диастолической функции левого желудочка у детей с аномально расположенными хордами сердца // Кардиология 2000;5:39-40.
6. Земцовский Э.В. Сединительнотканые дисплазии сердца. СПб., 1998. -115с.
7. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его измене-

Таким образом, на основании результатов нашего исследования можно заключить, что наследственная дисплазия соединительной ткани сердца является одним из факторов, усугубляющих развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных ИМ уже в относительно молодом возрасте. Причиной тому может быть как малые аномалии сердца по типу пролабирования клапанов, аномально расположенных хорд и др, так и особенности строения внеклеточного матрикса и его реакции на ишемическое повреждение миокарда. Выявление у пациентов ИМ с ДСТ псевдонормального и рестриктивных типов диастолической дисфункции, независимо от состояния систолической функции, свидетельствует о более тяжелом течении ХСН. Эти факты приобретают особую значимость в связи с появившимися данными о том, что рестриктивный тип ДД ЛЖ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности и вынужденной трансплантации сердца [15]. Поэтому представленные результаты исследования могут служить основой для дальнейшей выработки дифференцированного подхода к диагностике и коррекции диспластико-зависимой диастолической дисфункции ЛЖ при инфаркте миокарда.

Выводы

1. Наличие дисплазии соединительной ткани у больных инфарктом миокарда усугубляет имеющуюся диастолическую дисфункцию ЛЖ.

2. Преобладающими типами трансмитрального кровотока у больных ИМ, имеющих признаки ДСТ, являются рестриктивный и псевдонормальный, в то время как у пациентов с изолированным ИМ – нарушение релаксации.

8. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб., 2000. -270с.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А., и др. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями // Врач 2002; 5: 19-23.
10. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Малые аномалии сердца // Клиническая медицина 2002;1:9-15.
11. Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Нифонтов Е.М., и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. Сердечная недостаточность 2005; 6(4):148-155.
12. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Швецова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск. – 2004. – 140с.
13. McMurray JJ., Petrie MC., Murdoch DR, et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private heart burden. Eur Heart J 1998; 19:9-16.
14. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined homodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 426-440.
15. Yu C.M., Anderson J.E., et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17:1694-1702.

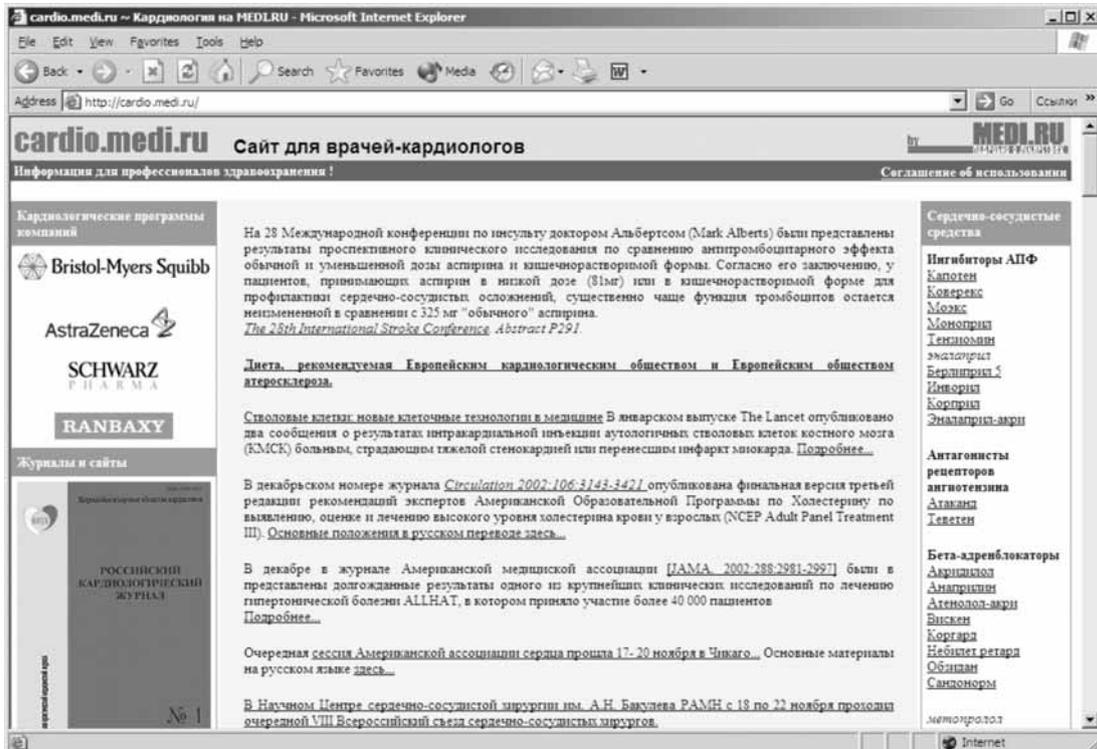
Abstract

Hereditary heart connective tissue dysplasia (CTD) is one of the factors aggravating left ventricular diastolic dysfunction progression in working-age patients with myocardial infarction (MI). In individuals with MI and CTD, restrictive and pseudo-normal types of transmitral flow were prevalent, while patients with MI only were characterized by impaired relaxation.

Keywords: Heart connective tissue dysplasia, myocardial infarction, left ventricular diastolic dysfunction.

Поступила 23/09-2006

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



ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Громнацкий Н.И., Петрова Г.Д.

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2; Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа.

Резюме

Цель исследования – выявление особенностей поражения сердца при метаболическом синдроме (МС) у пациентов молодого и среднего возраста. Обследовано 88 лиц в возрасте 35-55 лет с различными компонентами МС: 17 пациентов имели 3 составляющих признака МС (1-я группа), 42 пациента – 4 признака (2-я группа), 29 пациентов – 5 признаков метаболических нарушений (3-я группа). У 16% пациентов были выявлены электрическая нестабильность миокарда левого желудочка (ЛЖ) и вегетативная дисфункция, у 28% – нарушения сердечного ритма, у 22% – ишемические нарушения. Степень выраженности метаболических нарушений находилась в прямой связи с количеством компонентов МС. Структурные изменения ЛЖ характеризовались наличием гипертрофии и увеличением массы миокарда у 65% лиц, нарушением диастолической функции – у 45% и систолической функции – у 10% пациентов. Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста с различными компонентами МС выявляются: электрическая нестабильность миокарда ЛЖ, изменения вариабельности сердечного ритма, ишемические и структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ. По мере увеличения числа компонентов МС увеличивается тяжесть этих нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, безболевая ишемия миокарда, структурные изменения и дисфункции левого желудочка.

В профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое значение придается своевременному выявлению и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. Одним из факторов риска поражения сердца является метаболический синдром (МС), который представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений обмена, причиной которых является инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, способствующая формированию артериальной гипертензии (АГ), абдоминально-висцерального ожирения (АВО), дислипидемии, гипергликемии, хронического субклинического воспаления, нарушения системы гемостаза [10,8]. Факторы МС оказывают повреждающее атеротромбогенное действие на сердечно-сосудистую систему и, прежде всего, на миокард ЛЖ. МС часто возникает в молодом возрасте, полный симптомокомплекс его развивается в зрелом возрасте, когда пациент страдает артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД) 2 типа, атеросклеротическим поражением сосудов. При этом значительно возрастает риск развития инсульта или инфаркта миокарда. В связи с этим актуальной задачей является ранняя диагностика МС, поражения сердца при МС, особенно у пациентов молодого и среднего возраста. Наиболее выраженный эффект от лечебно-профилактических мероприятий по снижению летальности от ССЗ следует ожидать именно в этой группе населения.

Цель работы – ранняя диагностика и исследование особенностей поражения сердца при МС у паци-

ентов молодого и среднего возраста. В соответствии с критериями Национальной образовательной программы США по высокому холестерину (NCEP ATP III), 2001г. [11], включенными Европейскими обществами в Рекомендации по профилактике ССЗ 2003 г. [6], а также Рекомендациями ВНОК 2004–2005 гг. [7], диагноз «метаболический синдром» устанавливали при наличии не менее трех из пяти следующих факторов: абдоминально-висцерального ожирения [окружность талии (ОТ) у мужчин > 102 см и у женщин > 88 см]; артериальной гипертензии (систолическое АД > 130 и (или) диастолическое АД > 85 мм рт. ст.); высокого уровня триглицеридов [> 1,7 ммоль/л (или 150 мг/дл)]; низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [< 1 ммоль/л для мужчин и < 1,3 ммоль/л для женщин (или < 39/50 мг/дл)]; уровня гликемии натощак [> 6,1 ммоль/л (110мг/дл) или через 2 часа после теста толерантности к глюкозе > 7,8 ммоль/л (140 мг/дл)].

Материал и методы

Под наблюдением находилось 88 человек молодого (35-44 лет) и среднего (45-55 лет) возраста в соответствии с классификацией экспертов ВОЗ [9], в т.ч. мужчин – 21, женщин – 67. Из группы наблюдения исключались лица с полиморбидной патологией, осложненным течением АГ, ИБС, СД 2 типа, признаками сердечной недостаточности.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц соответствующего возраста, не имевших признаков МС, в т.ч. мужчин – 6, женщин – 19.

Все пациенты, включенные в исследование, имели АГ, избыточную массу тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) и признаки АВО. У большинства пациентов отсутствовали жалобы на состояние здоровья, и лишь некоторые отмечали небольшую одышку при физической нагрузке, соответствовавшую I-II ФК NYHA. У пациентов выявлено от 3-х до 5-ти признаков МС: АВО, АГ, нарушения липидного и углеводного обмена. С учетом составляющих МС, пациенты были подразделены на три группы: пациенты 1-й группы ($n = 17$) имели 3 признака МС (АВО, АГ и один из признаков дислипидемии); 2-й группы ($n = 42$) – 4 признака МС (АВО, АГ, дис- и гиперлипидемия); у пациентов 3-й группы ($n=29$) в дополнение к перечисленным компонентам МС выявлены НТГ и (или) СД 2 типа.

Протокол исследования предусматривал использование инструментальных методов диагностики с целью выявления структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ.

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводилось на аппарате «Cardimax-3010» («Фукуда», Япония, 2002 г.). С целью диагностики аритмии, гипертрофии ЛЖ и ЛП, электрической нестабильности миокарда исследовались интервалы RR, PQ, QRS, QT, QT_c (корректированная с частотой); амплитуда и полярность зубцов P, R, T; нарушение фазы реполяризации – альтернация T-волны и сегмента ST [1].

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ проводилось на системе «Кардиотехника – 4000» («Инкарт», Санкт-Петербург, 2004 г.) с целью диагностики пароксизмальных форм аритмии, нагрузочной и безболевого форм ишемии. Учитывались диагностически значимые изменения сегмента ST ишемического типа [3]. В рамках ХМ ЭКГ исследовалась вариабельность сердечного ритма (ВСР или HRV) по методу спектрального анализа ВСР Баевского Р.М. с построением динамического ряда кардиоинтервалов (тахограмма, интервалограмма) и последующей оценкой методом спектрального анализа ритма сердца (спектрограмма) [2]. Проводился анализ с вычислением спектра мощности колебаний в трех частотных диапазонах: 0,004-0,08 Гц (очень низкие частоты – VLF); 0,09-0,16 Гц (низкие частоты – LF); 0,17-0,5 Гц (высокие частоты – HF). Оценку показателей производили с учетом абсолютных и относительных значений мощности спектра каждого частотного диапазона (VLF, LF, HF), коэффициента соотношения мощности низких и высоких частот ($K = LF/HF$).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппаратах «Philips En Visor C» (США, 2005) с электронным датчиком 3,5 МГц и «Vivid-7» (США, 2004) с мультичастотным датчиком. Использовались одномерная (М-режим), двумерная (В-режим) и доплер-ЭхоКГ трансмитрального диастолического потока (ТМДП).

ЭхоКГ исследование производилось в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [5]. Определяли конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ (КДР, КСР); конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ (КСО, КДО); ударный и минутный объем (УО и МО), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по формуле Teiccholz, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ТМЖП и ЗСЛЖ) в систолу и диастолу, массу миокарда ЛЖ (ЛЖмасс), индекс массы миокарда ЛЖ (ИЛЖмасс), размер левого предсердия (ЛП). Методом доплер-ЭхоКГ ТМДП исследовалась диастолическая функция ЛЖ. Измерялись пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E); пиковая скорость систолы левого предсердия (пик А); соотношение пиков скоростей ТМДП (E/A); время изоволюметрического расслабления (ВИВР); время падения скорости раннего диастолического потока (DT).

Велоэргометрическая проба (ВЭМП) проводилась с целью диагностики скрытых форм ишемических проявлений и нарушения толерантности к физической нагрузке. Использовался велоэргометр «Tunturi» (Финляндия, 2001) с применением метода непрерывной ступенчато-возрастающей нагрузки, начиная с 25-50 ватт с добавлением по 25 – 50 ватт каждые 3 минуты до достижения субмаксимальной ЧСС или пороговой нагрузки. Оценивалось положение сегмента ST относительно изоэлектрической линии, частота пульса и АД, жалобы пациента, мощность нагрузки последней ступени.

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами медико-статистического анализа. Для исследования связей и зависимостей между переменными рассчитывали коэффициенты корреляций Пирсона. Для сравнения величин при нормальном распределении использовали критерии Стьюдента, достоверность различий рассчитывали методом двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями. Результаты представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов было выявлено от 3-х до 5-ти компонентов МС: АВО, АГ, дис- и гиперлипидемия, НТГ или гипергликемия. Средний возраст пациентов 1-й группы с 3-мя компонентами МС составил $39,2 \pm 2,14$; 2-й группы с 4-мя компонентами – $45,2 \pm 2,65$; 3-й группы с 5-ю компонентами МС – $49,6 \pm 2,79$. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $40,7 \pm 2,94$. При анализе клинических данных пациентов всех 3-х групп было выявлено увеличение средних возрастных показателей по мере прогрессирования метаболических нарушений; индекс массы

Таблица

Эхокардиографические показатели у пациентов с метаболическим синдромом

Показатели	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=17)	2 группа (n = 42)	3 группа (n = 29)
ЛП, см	3,45 ± 0,17	3,55 ± 0,19	3,75 ± 0,13 *	4,05 ± 0,17 **
КДР ЛЖ, см	4,7 ± 0,18	4,8 ± 0,16	4,9 ± 0,15 *	5,2 ± 0,34 **
ФВ, %	61,4 ± 2,06	60,6 ± 2,66	59,8 ± 2,31	57,2 ± 2,83
МЖП d, см	0,91 ± 0,09	0,97 ± 0,06 *	1,17 ± 0,12 ** о	1,22 ± 0,06 ***
ТЗСЛЖ d, см	0,85 ± 0,11	0,87 ± 0,13 *	1,09 ± 0,09 ** о	1,16 ± 0,05 ***
ЛЖ масс, г	134,5 ± 13,2	147,2 ± 14,49 *	194,7 ± 17,3 ** о	245,4 ± 21,4 ***
ИЛЖ масс	97,4 ± 2,6	98,3 ± 4,82 *	113,1 ± 8,57 ** о	124,4 ± 8,5 ***
Пик E, м/сек	0,86 ± 0,13	0,88 ± 0,12	0,97 ± 0,14 ** оо	0,64 ± 0,07 ***
Пик A, м/сек	0,56 ± 0,07	0,62 ± 0,07	0,71 ± 0,15 **	0,75 ± 0,08 ***
E/A	1,57 ± 0,13	1,41 ± 0,19	1,38 ± 0,03 ** оо	0,84 ± 0,09 ***
ВИВР, мс	81,1 ± 9,07	82,3 ± 9,2	87,8 ± 8,2 *	106,3 ± 5,8 **
ДТ, мс	177,7 ± 7,3	184,4 ± 11,8	189,5 ± 8,6 *	247,5 ± 14,7 **

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с контрольной группой; о – p<0,05; оо – p<0,01 по сравнению с 3 – й группой.

тела (ИМТ) соответствовал 1-2 степени ожирения, МС развивался на фоне АГ и АВО.

При исследовании функционального состояния сердца методом ЭКГ было отмечено увеличение показателей интервалов PQ, QRS, QT, QT_c, а также частоты сердечных сокращений у пациентов 3-й группы, в отличие от лиц контрольной группы (p<0,05). Эти данные в сочетании с признаками нарушения фазы реполяризации в виде альтернации T-волны и сегмента ST в 16 % случаев, преимущественно у лиц 3-й группы, свидетельствуют о проявлениях электрической нестабильности миокарда ЛЖ, которые особенно были выражены при полном МС. У 10% пациентов 3-й группы, по данным ЭКГ, выявлена гипертрофия ЛП, у 15% – гипертрофия ЛЖ. В то же время существенных различий между лицами 1-й и 2-й групп, а также контрольной группы отмечено не было, средние значения этих показателей находились в пределах нормальных величин.

По данным ХМ ЭКГ были выявлены диагностически значимые «нагрузочные» эпизоды депрессии сегмента ST у 19 пациентов 3-й группы (22%), при этом у 5 человек отмечена безболевая ишемия, преимущественно в ночное время; у 24 пациентов (28%) имели место нарушения сердечного ритма в виде синусовой тахикардии, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии. У пациентов с МС наблюдалось снижение ВСР в сравнении с контрольной группой (p<0,05), ритмограмма характеризовалась уменьшением RR-интервалов и их монотонностью. При проведении спектрального анализа ВСР в частотной области отмечено увеличение показателей низкочастотного спектра LF и соотношения спектров частотных диапазонов LF/HF в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Эти изменения были более выражены у пациентов 3-й группы с признаками НТГ и (или) СД 2 типа и обусловлены повышением влия-

ния симпатического отдела вегетативной нервной системы, способствующие формированию кардиальной автономной нейропатии [4].

Положительная ВЭМП наблюдалась у 17 пациентов 3-й группы (20%), что позволило диагностировать у них коронарную недостаточность, а также снижение толерантности к физической нагрузке ниже средней у 30 пациентов 2 и 3-й групп (35%). В контрольной группе признаков ишемических нарушений не отмечено.

Методом ЭхоКГ было выявлено увеличение средних размеров ЛП, КДР ЛЖ, МЖП d, ТЗСЛЖ d, ЛЖ масс, ИЛЖ масс и уменьшение ФВ у пациентов, независимо от их групповой принадлежности, в сравнении с контрольной группой. У пациентов 3-й группы отмечено увеличение размеров ЛП и ЛЖ (p<0,01), толщины МЖП d, ЗСЛЖ d, ЛЖ масс и ИЛЖ масс (p<0,001) по сравнению с пациентами контрольной группы. Пациенты 2-й группы отличались от контрольной и 3-й группы по толщине МЖПd, ЗСЛЖd, ЛЖмасс и ИЛЖмасс (p<0,01 и p<0,05 соответственно). При доплер-ЭхоКГ были выявлены достоверные различия в скорости быстрого заполнения ЛЖ (пик E), систолы предсердий (пик A), градиента E/A между 3-й и контрольной группой (p<0,001), 2-й и контрольной группой (p<0,01), 3-й и 2-й группами (p<0,01). При этом отмечена положительная корреляционная связь между ТЗСЛЖ d, МЖП d, ЛЖ масс и признаками диастолической дисфункции ЛЖ I типа, вызванной замедлением диастолического наполнения ЛЖ и систолой предсердий. У 65% обследованных пациентов выявлена гипертрофия МЖП (1,2-1,35 см) и ЗС ЛЖ (1,15-1,25 см), увеличение ИЛЖ масс (>110г/м²). В 45% случаев наблюдалось замедление ВИВР ЛЖ > 100 мс и замедление заполнения ЛЖ в раннюю диастолу – соотношение пиков скоростей ТМДП E/A < 1,0. Кроме того, у этих больных была выявлена диастоли-

ческая дисфункция ЛЖ. У 10% пациентов наряду с этими изменениями отмечено увеличение левых отделов сердца, снижение ФВ и нарушение систолической функции ЛЖ. К числу пациентов с нарушением функции ЛЖ отнесены пациенты 2-й и 3-й групп с высокими цифрами АГ, НТГ и наличием СД 2 типа. В контрольной группе структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ не было выявлено. В таблице представлены эхокардиографические показатели пациентов с метаболическим синдромом.

У 16% пациентов с МС выявлена электрическая нестабильность миокарда и вегетативная дисфункция, более выраженная у больных с полным комплексом метаболических нарушений и способствовавшая развитию и прогрессированию синусовой аритмии, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии (28% пациентов).

У 22% пациентов с МС выявлены признаки стенокардии напряжения I-II ФК. Эти изменения отмечены у пациентов с НТГ и (или) СД 2 типа. Толерантность к физической нагрузке была снижена у 35% лиц молодого и среднего возраста с МС.

Структурные показатели ЛЖ характеризовались наличием гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, увеличением

массы миокарда ЛЖ у 65% лиц с МС; нарушением диастолической функции ЛЖ у 45% и систолической функции — у 10% пациентов с полным МС.

Выводы

1. Использование инструментальных методов диагностики позволяет на ранней стадии выявить поражение сердца у 70% пациентов молодого и среднего возраста с метаболическим синдромом.

2. У пациентов с различными компонентами метаболического синдрома определяются признаки электрической нестабильности миокарда левого желудочка разной степени выраженности; нарушения вариабельности сердечного ритма, ишемические и структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка, тяжесть которых увеличивается по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома.

3. Диагностика нарушений метаболизма у пациентов с артериальной гипертензией и обследование сердечно-сосудистой системы у лиц с метаболическим синдромом позволяют на ранней стадии их развития выявить факторы риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: МЕДпресс-информ. 2002. 296 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Москва: Медицина, 2000. 295 с.
3. А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович. Суточное мониторирование ЭКГ. Москва: Медпрактика, 1998. 208 с.
4. Громнацкий Н.И. Руководство по внутренним болезням. Москва: МИА, 2006, с. 439-444.
5. Митьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Москва: Видар, 1998. В том. 360 с.
6. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний // Доказательная кардиология. 2003; 2, с. 34-36.
7. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Москва, 2004 (приложение), с. 5-16.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва: Media Medica, 2004, с. 47-49.
9. Чеботарев Д.Ф. Руководство по гериатрии. Москва: Медицина, 1982. 544 с.
10. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
11. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001; 285: 2486-249.

Abstract

The study was aimed at determining heart pathology features in young and middle-aged patients with metabolic syndrome (MS). In total, 88 people aged 35-55 years, with various MS components, were examined. Seventeen patients had three MS components (Group 1), 42 — 4 components (Group 2), and 29 — 5 components (Group 3). Left ventricular (LV) electrical myocardial instability and autonomous dysfunction were observed in 16%, cardiac arrhythmias — in 28%, and ischemia — in 22%. Metabolic disturbance severity directly correlated with the number of MS components. LV structure changes manifested in myocardial hypertrophy and increased myocardial mass (65%), diastolic dysfunction (45%), and systolic dysfunction (10%). Therefore, young and middle-aged patients with various MS components demonstrated LV electrical myocardial instability, heart rate variability disorders, ischemic, structural and functional LV myocardial disturbances. These changes were more manifested in patients with more MS components.

Keywords: Metabolic syndrome, painless myocardial ischemia, left ventricular structural disturbances, left ventricular dysfunction.

Поступила 11/05-2007

ВОЗРАСТНЫЕ И БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Вебер В.Р., Казымов М.С., Копина М.Н.

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Новгородский научный центр СЗО РАМН

Резюме

Выявлено, что для больных АГ характерны не только изменения абсолютных значений вегетативной, а у женщин — и гормональной активности, но и развитие возрастного и биоритмологического (суточный ритм, менструальный цикл у женщин) десинхрониза между активностью симпатической нервной системы, плотностью адренорецепторов и содержанием половых гормонов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, десинхрониз, суточный ритм, менструальный цикл.

Деятельность всех физиологических систем организма подчинена биологическим ритмам. Поэтому любые изменения цикличности основных функций могут свидетельствовать о нарушениях механизмов регуляции и адаптации к изменяющимся условиям внутренней и окружающей среды, развитию патологии. При артериальной гипертензии (АГ) наиболее изучены нарушения суточного ритма показателей артериального давления [10,11,12]. Известно, что центральным звеном, обеспечивающим организацию суточного и других биологических ритмов организма, является лимбико-ретикулярный комплекс (ЛРК). Значение этого комплекса в развитии АГ подчеркивалось в клинических, экспериментальных и морфологических исследованиях [3,4,5,6,9].

Целью работы было изучение возрастных и циркадных особенностей вегетативной регуляции у больных АГ мужчин и женщин, а также циклических изменений вегетативной и гормональной регуляции у женщин на протяжении менструального цикла.

Материал и методы

Обследовано 102 здоровых человека (47 мужчин и 55 женщин) и 129 больных АГ I и II степеней (61 мужчина и 68 женщин) в возрасте от 30 до 70 лет. Для изучения возрастной динамики показателей вегетативной регуляции обследуемые были разделены на группы с десятилетним возрастным интервалом (30-39, 40-49, 50-59, 60-69 лет). При оценке суточного ритма вегетативной активности исследование спектрального анализа сердечного ритма проводилось в 6, 12, 18 и 24 ч, содержание катехоламинов определялось в 8-часовых порциях мочи (6-14, 14-22 и 22-06 ч.). У 24 здоровых женщин и 46 больных АГ изучена динамика вегетативных показателей, а также эстрадиола и прогестерона на протяжении менструального цикла (фазы секреции, овуляции, пролиферации). Все женщины были одной возрастной группы (40-45 лет).

В работе использованы методы вариационной интервалометрии [1], флюорометрический метод определения экскреции катехоламинов, иммунологический метод определения плотности адренорецепторов на лимфоцитах [8], метод радиоиммунного анализа содержания половых гормонов в плазме крови. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6,0».

Результаты и обсуждение

У здоровых мужчин (рис.1) обнаружено прогрессирующее с возрастом повышение тонуса (показатель отношения амплитуды моды к величине вариационного размаха кардиоинтервалограммы — АМо/ВР) симпатической нервной системы (СНС), активности медиаторного звена (отношение норадреналин/адреналин — НА/А) симпатико-адреналовой системы (САС), плотности адренорецепторов на лимфоцитах (норадреналин-розеткообразующие клетки — НА-РОК).

У здоровых женщин возрастная динамика изучаемых показателей заметно отличалась от показателей, полученных у мужчин, и проявлялась общностью регуляторных сдвигов для определенных возрастных групп. Установлено, что для женщин 30-39 и 50-59 лет характерны преобладание медиаторного (норадреналин) звена САС, высокая плотность адренорецепторов на лимфоцитах и низкая реактивность СНС. Отличие между этими группами заключается в относительно более высоком тонусе СНС и выраженном преобладании медиаторного звена САС у женщин 50-59 лет. Для возрастных групп 40-49 и 60-69 лет характерны высокий тонус и реактивность СНС, низкая плотность адренорецепторов на лимфоцитах. Отличает группы преобладание гормонального (адреналин) звена САС у женщин 40-49 лет и медиаторного (норадреналин) звена у женщин старше 60 лет.

Больных АГ, независимо от их пола, отличает исчезновение типичных для здоровых мужчин и женщин различий в возрастной динамике показателей

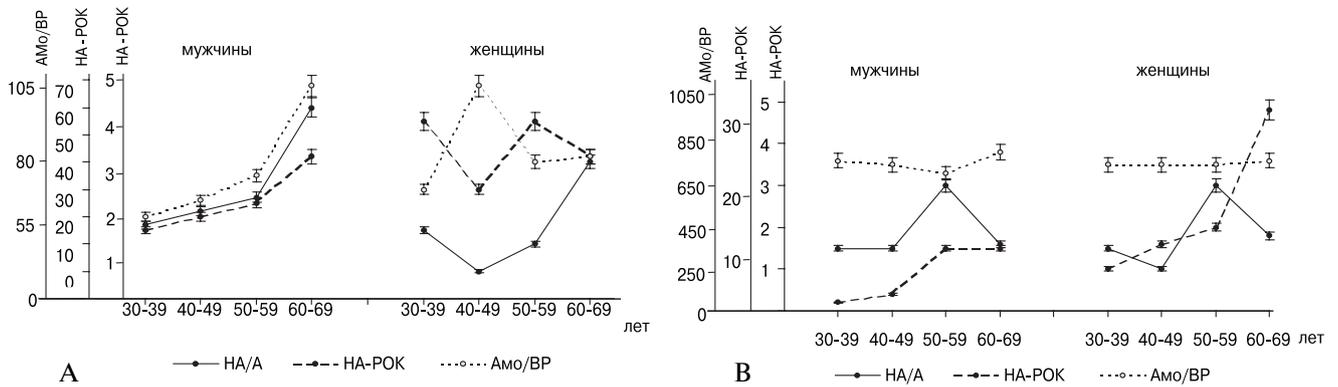


Рис. 1. Возрастная динамика показателей вегетативной регуляции у здоровых лиц (А) и больных артериальной гипертензией (В).

вегетативного тонуса и значительное повышение активности СНС. Половые различия заключаются в более высокой плотности адренорецепторов у мужчин и достоверно более выраженном повышении тонуса СНС у женщин старше 60 лет.

Следует подчеркнуть, что основной особенностью нарушений вегетативной регуляции у больных АГ является не столько изменение абсолютных значений, характеризующих состояние различных ее уровней (надсегментарного, сегментарного и рецепторного), сколько развитие десинхронизации между возрастными изменениями тонуса СНС и плотностью адренорецепторов. Это неизбежно ведет к формированию неадекватных и пролонгированных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на обычные внешние и внутренние раздражители [2,7].

При изучении суточного ритма показателей вегетативной регуляции было обнаружено, что в утренние часы у здоровых лиц вегетативная активность характеризуется преобладанием гормонального (адреналин) звена САС и парасимпатического тонуса (рис. 2). Для дневных часов характерны высокий тонус и низкая реактивность СНС. В поздние вечерние часы преобладают парасимпатический тонус и медиаторное (норадреналин) звено САС, заметно увеличивается реактивность СНС.

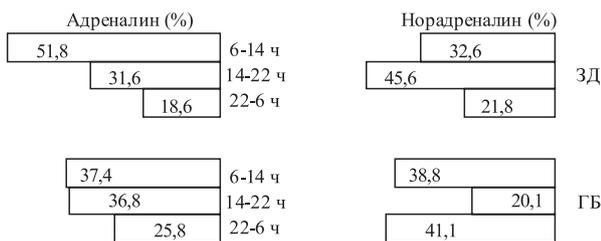


Рис. 2. Суточный ритм экскреции катехоламинов у здоровых и больных гипертонической болезнью (в % от среднесуточных значений).

У больных АГ нарушается суточный ритм показателей вегетативной регуляции. Максимум симпатической активности смещается, в отличие от группы сравнения, на вечерние и ночные часы. Эти изменения суточного ритма вегетативной регуляции сопряжены с ухудшением клинической картины заболевания, более частым (в 40% случаев) развитием гипертонических кризов в вечерние и ночные часы.

Таким образом, для больных АГ характерно развитие не только возрастного, но и суточного десинхронизации вегетативной регуляции.

Установлена закономерность изменений показателей вегетативной и гормональной регуляции на протяжении менструального цикла (рис. 3). У здоровых женщин в I фазе (пролиферации) преобладают тонус парасимпатической нервной системы, активность гормонального (адреналового) звена САС, высокая реактивность СНС. Для II фазы (овуляции) характерны высокий тонус и низкая реактивность СНС, преобладание медиаторного (норадреналового) звена САС. В III фазе цикла преобладает тонус парасимпатической нервной системы, активность медиаторного звена САС. В IV фазе выявлены высокий тонус и реактивность СНС, преобладание активности гормонального звена САС.

У больных АГ I степени в первых трех фазах цикла динамика изменений вегетативного тонуса соответствует динамике у здоровых женщин. Отличие от здоровых женщин заключается в увеличении амплитуды и смещении акрофазы активности медиаторного звена с III на II фазу, относительное снижение симпатического тонуса в IV фазе цикла. Становление заболевания, независимо от фаз менструального цикла, сопровождается высокой симпатической активностью.

У больных АГ II степени закономерность изменений вегетативного тонуса приобретает противоположную направленность динамике, полученной у здоровых женщин. Самые низкие значения симпатического тонуса у больных достоверно превышали максимальные значения, полученные у здоровых

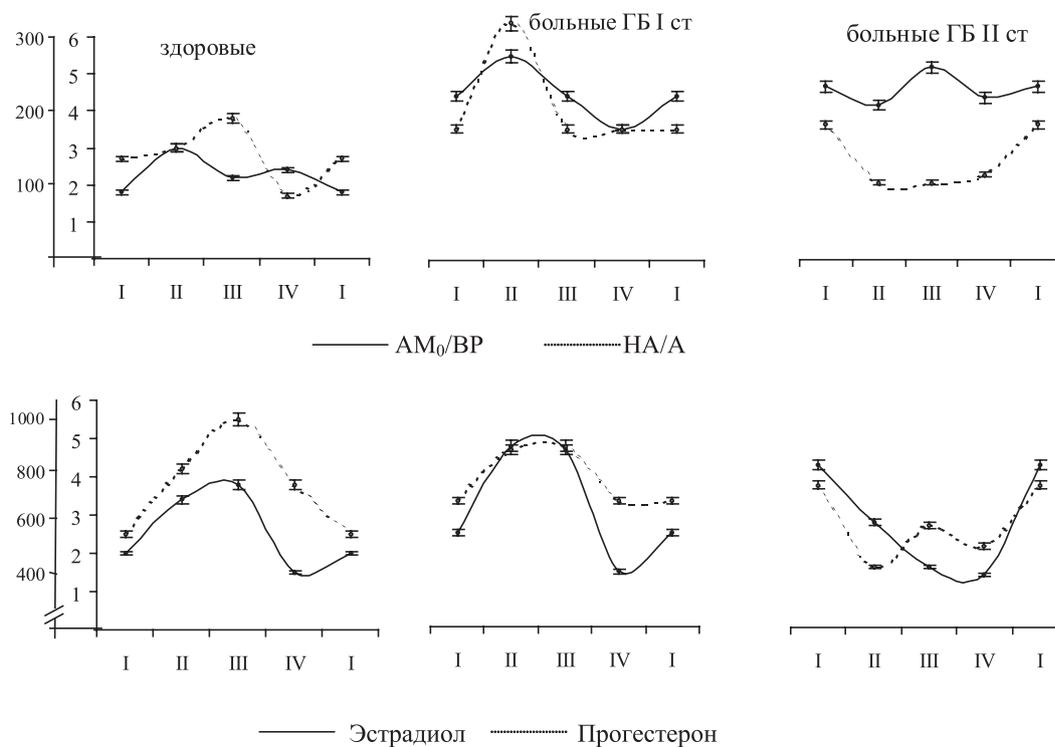


Рис. 3. Динамика показателей вегетативной регуляции и уровня половых гормонов на протяжении менструального цикла.

женщин в самый напряженный период вегетативной регуляции – фазе овуляции. Такое состояние, оцениваемое как «предел регуляции», отражает значительную активацию надсегментарного симпатического уровня регуляции. Создается ситуация, когда не может реализоваться пусковой механизм преовулярного увеличения концентрации норадреналина, необходимого для повышенной секреции лютеинизирующего гормона и осуществления овуляции.

Уровень половых гормонов меняется у здоровых женщин в течение менструального цикла по определенной закономерности. Содержание эстрадиола и прогестерона значительно возрастает в фазах овуляции (овуляторный пик) и секреции (лютеиновый пик), и снижается в фазах пролиферации и менструальной. Общим для больных АГ обеих степеней было более высокое, чем у здоровых, содержание гормонов в фазе пролиферации, и низкое – в первые дни месячных. Отличает стадии сохранения цикличности изменений содержания гормонов при I степени АГ и значительное ее нарушение у больных АГ II степени. В этом периоде развития АГ исчезает «лютеиновый пик» гормонов, а «овуляторный пик» смещается на более ранние сроки (с 14–16 дня на 8–10).

У здоровых и больных АГ женщин между содержанием эстрадиола в плазме крови и показателями вегетативной регуляции (HA/A) корреляционная зависимость в I и II фазах была положительной (0,65 и 0,74), в III – отрицательной (– 0,43). Неоднозначная корреляционная связь обнаружена в IV фазе, где у здоро-

вых лиц она была отрицательной (– 0,40), а у больных – положительной (0,62).

Результаты проведенного исследования показали, что функционирование вегетативной и гормональной систем регуляции в течение менструального цикла тесно сопряжено между собой. У здоровых женщин в фазах пролиферации и овуляции их взаимосвязь определяется, видимо, регулирующим влиянием гипоталамуса и направлена на осуществление овуляции, в фазе же секреции и менструальной фазе устанавливается их прямое взаимодействие. Больных АГ женщин отличает от здоровых появление опосредованной через гипоталамус нейрогормональной связи, начиная уже с первых дней нового цикла.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение вегетативной регуляции у больных АГ является более ранним. По мере прогрессирования заболевания к изменениям вегетативной регуляции присоединяются нарушения гормональной регуляции.

Таким образом, для больных АГ женщин репродуктивного возраста характерно развитие *десинхронизации на протяжении менструального цикла*.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования позволили определить уровни нарушения вегетативной регуляции и их значимость для развития АГ. И у женщин, и у мужчин, больных АГ, установлено повышение активности СНС, значительное преобладание

центральных эрготропных (симпатических) влияний, развитие десинхронизации между возрастными изменениями тонуса СНС и плотностью адренорецепторов.

2. Десинхронизация проявляется также нарушением функционирования ВНС на протяжении суток, а у женщин – и менструального цикла, что приводит к смещению максимума симпатической активности с дневных на поздние вечерние и ночные часы, с фазы овуляции на фазу секреции.

3. Помимо общих для обоего пола изменений вегетативной регуляции установлены и типичные только для женщин регуляторные нарушения. Так, у женщин репродуктивного возраста, больных АГ, нарушается биоритм секреции эстрадиола и прогестерона в течение менструального цикла. При этом регуляторные нарушения захватывают первоначально изменения биоритма активности вегетативной нервной системы, к которым, по мере прогрессирования заболевания, присоединяются нарушения цикличности секреции половых гормонов.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Черейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии 2001; 24: 65-82.
2. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. и др. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией женщин. В.Новгород: 2005.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М: Известия; 1997.
4. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М: Медицина; 1950.
5. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М: Медицина; 1965.
6. Судаков К.В. Церебральные механизмы патогенеза артериальной гипертензии // Кардиология 1976; 5: 12-17.
7. Сухенко И.А. Антигипертензивная терапия у больных артериальной гипертензией с различным психоэмоциональным фоном. Автореф. дисс. ... к.м.н. В. Новгород. 2005.
8. Тапбергенов Т.С., Вебер В.Р. Метод определения рецепторов к норадреналину на лимфоцитах человека. АС 475124/14 РК. 1993.
9. Шхвацабая И.К., Юренев А.П. Гипертоническое сердце// Кардиология. 1988; 12: 12–15.
10. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure// Hypertension 1997; 29: 22-29.
11. Mancia G., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage//Hypertension 2000; 36: 894-900.
12. Robinson T.G., Dawson S.N., Ahmed U. et al. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following feute stroke// J. Hypertens. 2001; 19: 2127-2134.

Abstract

In patients with arterial hypertension, changes in absolute parameters of autonomous (and hormone, in women) activity were accompanied by development of age and biorhythm-related (circadian, menstrual cycles) desynchronization between sympathetic nervous system, adrenoceptor density, and sex hormone levels.

Keywords: Arterial hypertension, desynchronization, circadian rhythm, menstrual cycle.

Поступила 26/12-2006

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ЭФФЕКТ КОМПЛЕКСНОГО РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кутузова А.Э.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Резюме

Широкая распространенность и неблагоприятный прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяют актуальность изучения новых комплексных подходов к лечебно-реабилитационным мероприятиям у данной категории больных. В работе оценивали эффективность мультимедицинарной реабилитации больных с ХСН ишемической этиологии. Исследованы 255 больных ХСН I-IV (NYHA) ишемического генеза. Оценивались комплексные результаты психологической коррекции, а также курсов (стационарных и долгосрочных, 12-месячных) занятий тренирующей ходьбой, дозируемой с помощью метода ранжирования субъективных ощущений Борга. У пациентов с ХСН ишемического генеза зарегистрировано мультимедицинарное позитивное воздействие различных аспектов реабилитационного вмешательства – психологической коррекции и физических тренировок как на психический статус, так и на переносимость физических нагрузок.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, комплексная реабилитация, тренирующая ходьба, метод Борга, психологическая коррекция.

В последнее десятилетие хроническая сердечная недостаточность (ХСН), осложняющая течение сердечно-сосудистых заболеваний, стала одной из существенных проблем здравоохранения. Широкая распространенность, неблагоприятный прогноз [1], а также высокая смертность и частота повторных госпитализаций [3] определяют актуальность изучения новых подходов к лечебно-реабилитационным мероприятиям у данной категории больных. В частности, до настоящего времени остаются открытыми вопросы о целесообразности и методологии комплексного мультимедицинарного реабилитационного вмешательства у пациентов с ХСН.

Цель исследования: оценить эффективность мультимедицинарной реабилитации больных с ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы

В исследование были включены 255 больных с ХСН ишемического генеза, находившиеся на лечении в клинике Федерального центра им. В.А. Алмазова и получавшие обязательную медикаментозную терапию сердечной недостаточности ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторами, мочегонными, антагонистами рецепторов к альдостерону. Исходно, после стабилизации состояния, а также на этапах динамического наблюдения у всех пациентов оценивалась переносимость физических нагрузок с помощью теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Интенсивность возникавших при выполнении теста жалоб ранжировалась по 11-балльной шкале Борга и суммировалась [11]. На этапах ис-

следования выраженность аффективных расстройств больных изучалась с помощью самооценочных шкал депрессии Зунга и тревожности Спилбергера; определение ведущих механизмов «совладания» (копинг-поведения) со стрессовой ситуацией хронической жизнеугрожающей соматической патологией осуществлялось в соответствии с методикой Хейма; диагностика защитных психологических механизмов – с помощью опросника Плутчика-Келлермана. Для оценки выраженности алекситимии (неспособности субъекта выражать и регулировать возникающие эмоции) применялась Торонтская алекситимическая шкала (TAS). Динамика качества жизни (КЖ) исследовалась с помощью неспецифической методики SF-36. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica.

Для решения задач исследования больные были разделены на группы. Эффект физической реабилитации оценивался в группе физических тренировок (ФТ), сформированной из 123 больных (78 мужчин и 45 женщин), средний возраст которых составил $61 \pm 0,87$ год. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был отмечен у 48%, артериальная гипертензия (АГ) – у 71% больных группы. ХСН I функционального класса (ФК) регистрировалась в 10%, II ФК – в 36%, III ФК – в 44%, IV ФК (NYHA) – в 10% случаев. По данным эхокардиографического исследования средние значения фракции выброса левого желудочка (ФВ) составили $43,7 \pm 1,4\%$. После стабилизации состояния изъявившие добровольное согласие пациенты вовлекались в индивидуальные ежедневные занятия дозированной ходьбой. Длительность первого занятия составляла 8 минут с последующим постепенным уве-

Таблица 1

Результаты ТШХ у больных групп ФТ и сравнения (M±m)

Показатели	Группа ФТ (n=123)		Группа сравнения (n=107)	
	Исходно	Перед выпиской	Исходно	Перед выпиской
ТШХ, метры	308±11	361±10 * #	309±12	331±13
Одышка, баллы	1,6±0,2	1,04±0,2 *	1,7±0,2	1,2±1,0
Боли, баллы	1,0±0,2	0,4±0,1 *	1,1±0,2	0,6±0,2
Усталость, баллы	1,1±0,2	0,9±0,2	1,2±0,1	0,9±0,2
Усталость ног, баллы	1,4±0,2	1,2±0,2	1,4±0,2	1,1±0,2
Головокружение, баллы	0,5±0,1	0,3±0,1	0,6±0,1	0,2±0,1 *
Сердцебиение, баллы	1,2±0,3	0,7±0,2	0,9±0,1	0,9±0,2
Сумма баллов по шкале Борга	6,4±0,7	4,7±0,7	6,5±0,6	5±0,6

Примечание: * – различия показателей при поступлении и перед выпиской достоверны, $p < 0,05$; # – различия показателей в группах ФТ и сравнения достоверны, $p = 0,026$.

личением до 20 – 60 минут перед завершением госпитального этапа реабилитации. Скорость ходьбы устанавливалась больными самостоятельно в соответствии со своими ощущениями (жалобами), которые не должны были превышать «умеренных» (балл 3 по 11-балльной шкале Борга). После выписки из стационара пациентам было рекомендовано продолжить самостоятельные амбулаторные ФТ по освоенной методике до 3 раз в неделю. В этом случае, обязательными условиями для обеспечения их безопасности были стабильное состояние и неукоснительное соблюдение режима приема рекомендованной медикаментозной терапии. В группу сравнения вошли 107 больных (78 мужчин и 29 женщин), средний возраст которых составил $62 \pm 0,88$ года. ИМ в анамнезе регистрировался в 54%, АГ – в 92% случаев. ХСН I ФК отмечалась в 8%, II ФК – в 51%, III ФК – в 32%, IV ФК (NYHA) – в 9% случаев. Средние значения ФВ составили $43,7 \pm 1,4\%$. Динамическое наблюдение за пациентами групп ФТ и сравнения осуществлялось перед выпиской из стационара, через 3 и 12 месяцев.

25 больных (6 мужчин и 19 женщин) в возрасте $60 \pm 2,03$ года и с ФВ $54,2 \pm 3,6\%$, у которых, помимо клинических проявлений ХСН ишемической этиологии, были верифицированы психологическая напряженность и тревожно-депрессивные расстройства, составили группу психорегулирующего вмешательства (ПВ). ИМ в анамнезе регистрировался у 20%, АГ – у 76% пациентов группы. ХСН I ФК отмечалась в 12%, II ФК – в 64%, III ФК – в 16%, IV ФК – в 8% случаев. Краткосрочный (стационарный) курс психорегулирующих тренировок состоял из 6 занятий, на которых изъявившие добровольное согласие компенсированные стабильные пациенты, находившиеся на лечении в кардиологическом отделении, обучались специалистом-психологом приемам аутогенной тренировки и релаксации. Для объективизации результатов ПВ из пациентов группы сравнения была выделена подгруппа аффективных расстройств (невмешательства), в которую вошли 36 больных (16 мужчин и 20 женщин) с верифи-

цированными тревожно-депрессивными расстройствами. Средний возраст пациентов подгруппы составил 62 ± 2 года, значения ФВ – $44,4 \pm 2,7\%$. ИМ в анамнезе регистрировался в 37%, АГ – в 69% случаев. ХСН I ФК отмечалась у 11%, II ФК – у 53%, III ФК – у 22%, IV ФК – у 14% больных. Динамическое наблюдение за пациентами группы ПВ и подгруппы невмешательства осуществлялось исходно и перед выпиской из стационара.

Результаты и обсуждение

В среднем, в течение госпитального периода лечения больные с ХСН успевали посетить $10 \pm 0,4$ тренирующих занятий, за время которых они осваивали непрерывную ходьбу до 2050 ± 139 метров в течение 54 ± 3 минут, что обеспечивало подготовку пациентов к выполнению «домашних» бытовых нагрузок. Осложнений от занятий тренирующей ходьбой зарегистрировано не было. К моменту завершения стационарного лечения у тренировавшихся больных не только увеличивались результаты ТШХ ($p < 0,001$), но и улучшалась его субъективная переносимость – в частности, уменьшалась интенсивность одного из основных клинических проявлений ХСН – одышки ($p < 0,02$). Несмотря на однотипную фармакотерапию, больные группы сравнения к моменту выписки из стационара преодолевали за 6 минут пробы меньшую дистанцию ($p = 0,026$), чем пациенты группы ФТ, и не отмечали снижения одышки (табл. 1).

Кроме ожидаемого результата – улучшения переносимости физических нагрузок [7] – в группе ФТ перед выпиской из стационара регистрировалось уменьшение исходно высокой реактивной тревожности до умеренной (табл. 2) и, что подтверждает представление о возможном снижении интенсивности стенических эмоций [6], ослабление напряженности механизмов психологической защиты, в частности, механизма «проекции» (рис. 1). По завершении стационарных тренировок больные группы ФТ чаще демонстрировали конструктивные поведенческие и эмоциональные копинг-стратегии и реже при-

Таблица 2

Психический статус больных групп ФТ и сравнения (M±m)

Показатели	Группа ФТ (n=123)			Группа сравнения (n=107)		
	Исходно	Перед выпиской	3 месяца	Исходно	Перед выпиской	3 месяца
TAS, баллы (норма <62 баллов)	73,8±1,2	72,5±1,8	76,9±2,5	73±1,4	69,7±2,1	77,7±1,9
Депрессия, баллы (шкала Зунга, норма <50 баллов)	51,1±0,9	49,1±1,2	48,2±1,9 *,#	51,1±1,1	49,5±1,4	54,8±1,4
Личностная тревожность, баллы (шкала Спилбергера, норма <30 баллов)	49,8±1,2	-	-	50,1±1,3	-	-
Реактивная тревожность, баллы (шкала Спилбергера, норма <30 баллов)	45,7±1,1	42,3±1,3 *	38,6±2,5 *	46,5±1,2	47±2,2	43,8±1,3

Примечание: * - отличие показателя от исходного достоверно, p<0,05; # - различия показателей в группах ФТ и сравнения достоверны, p<0,01.

бегали к неконструктивным когнитивным копинг-механизмам. Указанная положительная динамика подкреплялась и качественными позитивными изменениями копинг-поведения: уменьшением случаев изоляции и подавления возникающих эмоций, а также исчезновением агрессии у тренировавшихся пациентов. Учитывая отсутствие изменения тревоги (табл. 2), копинг-поведения и большую напряженность механизмов психологической защиты (рис. 1) в группе сравнения, этот результат стационарной физической реабилитации без дополнительного психорегулирующего или психотерапевтического вмешательства можно рассматривать как несомненно позитивный. У пациентов группы ФТ перед выпиской из стационара также регистрировалось улучшение КЖ за счет роста удовлетворенности (p<0,05) своими энергичностью, физическим функционированием и ментальным здоровьем. КЖ больных группы сравнения к моменту выписки из стационара достоверно не изменялось.

За 3 месяца самостоятельных тренировок пациенты группы ФТ осваивали прохождение дистанции до 2 километров в течение 75±16 минут 3-5 раза в неделю (31% больных тренировались ежедневно). Осложнений 3-месячного курса ФТ зарегистрировано не было. Через 3 месяца наблюдений результаты ТШХ достоверно увеличивались у всех пациентов, независимо от их участия или неучастия в программе физической реабилитации, что еще раз подтверждает значимость адекватной медикаментозной терапии сердечной недостаточности [5]. Однако, больные группы ФТ преодолевали за 6 минут пробы большую дистанцию (414±20 метров), чем пациенты группы сравнения (376±12 метров, p=0,048). Кроме того, у тренировавшихся больных по сравнению с исходными данными регистрировалось снижение выраженности одышки до 0,6±0,2 балла (p<0,05), чего не было отмечено в группе сравнения.

Ожидаемая на фоне длительной (3-месячной) физической реабилитации положительная динамика функциональных возможностей больных [12] дополнялась качественно новыми позитивными изменени-

ями, а именно, нормализацией уровня депрессии, уменьшением реактивной тревожности (табл. 2) и ростом КЖ (рис. 2). На фоне 3-х месячных тренировок менялась напряженность механизмов психологической защиты (рис. 3): при разрешении стрессовых ситуаций пациенты группы ФТ чаще прибегали к «проекции» неприемлемых для себя чувств и мыслей вовне (p<0,001) и рациональному разрешению конфликтных ситуаций («интеллектуализация», p<0,03). Положительной динамики психического статуса у пациентов группы сравнения через 3 месяца наблюдений зарегистрировано не было. При разрешении стрессовых ситуаций не тренировавшиеся больные на данном этапе наблюдения демонстрировали тенденцию (рис. 3) к незрелому упрощению происходящего («регрессия»), замене реального воображаемым («компенсация») и гиперкомпенсации путем преувеличения противоположных стремлений («реактивные образования»). Кроме того, больные группы сравнения ниже оценивали свое КЖ, чем пациенты группы ФТ по шкалам ролевого функционирования (p=0,043), энергичности (p=0,026), ментального здоровья (p=0,0087) и динамики здоровья (p=0,038).

Следующим этапом исследования стало изучение результатов 12-месячного физического реабилитационного вмешательства. В течение указанного периода времени из пациентов групп ФТ и сравнения 9 больных умерли, у 3 был диагностирован острый коронарный синдром, у 6 пациентов – нарушение мозгового кровообращения, 2 больных перенесли хирургическую коронарную реваскуляризацию. В итоге приверженными к занятиям дозированной ходьбой остались 24,4% пациентов. Выявленная отрицательная динамика комплаенса больных с ХСН согласуется с результатами, зарегистрированными другими исследователями, и может рассматриваться как одно из проявлений характерной для данной категории пациентов низкой приверженности к врачебным рекомендациям [2, 4].

В среднем за год ФТ исследуемые больные на фоне обязательного стандартного медикаментозного лече-

Таблица 3

Результаты ТШХ в группе ПВ и подгруппе аффективных расстройств (M±m)

Показатели	Группа вмешательства (n=25)		Подгруппа сравнения (n=36)	
	Исходно	Выписка из стационара	Исходно	Выписка из стационара
ТШХ, метры	285±22	371±16 *, **	300±18	246±19 *
Одышка, баллы	2,3±0,4	2±1	2,1±0,4	1,9±0,5
Боли, баллы	1±0,4	0,3±0,3 *, **	1,1±0,3	1,4±0,4
Усталость, баллы	2,3±0,6	0,6±0,3 *	1,7±0,3	1,5±0,4
Усталость ног, баллы	1,8±0,6	0,9±0,6	2±0,4	1,3±0,4
Головокружение, баллы	1,3±0,5	0,4±0,3	0,8±0,2	0,2±0,1 *
Сердцебиение, баллы	1,6±0,5	1±0,5	1±0,3	1,1±0,5
Сумма баллов по шкале Борга	9,6±1,9	4,2±1,2 *	8,6±0,9	7,5±1,5

Примечание: * – различия показателей исходно и перед выпиской достоверны, p<0,05; ** – различия показателей в сравниваемых группах достоверны, p<0,02; # – отличия показателя от такового, зарегистрированного до начала пробы, достоверны, p<0,05.

ния ХСН осваивали прохождения дистанции до 4323±955 метров в течение 65±28 минут, преимущественно 3 раза в неделю, 58% пациентов тренировались 5 раз в неделю. Осложнений длительного курса ФТ зарегистрировано не было. В соответствии с результатами заключительного ТШХ и по сравнению с исходными данными, объективная (379±20 метров, p<0,001) и субъективная переносимость нагрузок у тренировавшихся пациентов продолжала достоверно расти, а интенсивность одышки (0,6±0,2 балл, p<0,001) снижаться. У не тренировавшихся больных с ХСН через год наблюдения, несмотря на стандартную медикаментозную терапию, регистрировалась тенденция к ухудшению показателей ТШХ до 341±21 метр.

Длительная (12-месячная) амбулаторная физическая реабилитация также способствовала снижению уровня депрессии (до 46,2±1,7 балла, p<0,02) и сохранению невысокой реактивной тревожности (43,3±2 балла). Напротив, у больных группы сравнения через год наблюдения регистрировались умеренная депрессия, большая, чем у тренировавшихся пациентов (54,2±2,8 балла, p<0,03), и нарастание реактивной

тревожности до выраженной (47,7±2,9 балла). Уровень алекситимии у больных групп ФТ и сравнения через год наблюдения значимой динамики не претерпевал. Независимо от участия или неучастия в ФТ, через год наблюдения у всех исследуемых пациентов сохранялась высокая напряженность механизмов психологической защиты, а также превалирование неэффективных адаптационных поведенческих стереотипов. КЖ тренировавшихся больных улучшалось по показателям физического (p<0,01), эмоционального (p<0,05) и социального (p<0,001) функционирования, ментального здоровья (p<0,02) и динамической оценки самочувствия (p<0,001). У не тренировавшихся пациентов значимых различий КЖ исходно и через год наблюдения зарегистрировано не было (рис. 4); кроме того, больные группы сравнения были менее удовлетворены своим физическим функционированием (p<0,03) и динамикой здоровья (p<0,05), чем пациенты группы ФТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили эффективность длительных (амбулаторных) и краткосрочных (стационарных) курсов физической реабилитации у больных с ХСН ишемической этиологии. Умеренная ходьба, дозируемая с помощью метода ранжирования субъективных ощущений Борга, не только улучшала переносимость физических нагрузок и снижала интенсивность одного из основных клинических проявлений ХСН – одышки, но и способствовала положительной динамике КЖ и аффективных расстройств пациентов, что с точки зрения прогноза течения заболевания является положительным результатом [9]. Скорее всего, этот необычный эффект ФТ у пациентов явился следствием улучшения их соматического статуса, увеличения переносимости физических нагрузок, что и стало причиной устранения вторичных, коморбидных основному кардиологическому заболеванию аффективных расстройств. Выявленное комплексное воздействие физической реабилитации позволило предположить возможность дополнительного мультидисципли-

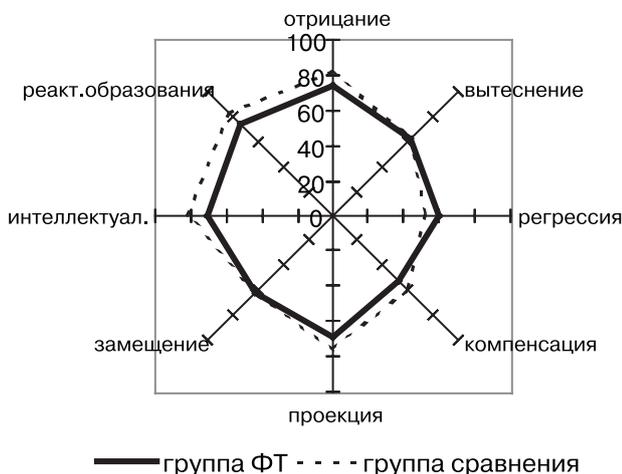


Рис. 1. Механизмы психологической защиты больных групп ФТ и сравнения перед выпиской из стационара (процентили).

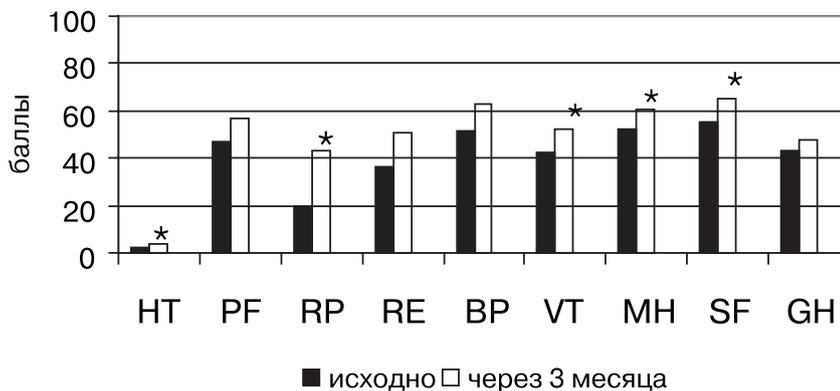


Рис. 2. Динамика качества жизни больных группы ФТ через 3 месяца тренировок (SF-36).

Примечание: * - отличие показателя от исходного достоверно, $p < 0,05$.

линарного влияния и психологической коррекции у данного контингента больных.

Исходно пациенты групп ПВ и подгруппы аффективных расстройств характеризовались минимальной депрессией ($54,3 \pm 2,6$ балла и $58,8 \pm 1,2$ балла, соответственно), выраженной личностной ($53,9 \pm 2$ балла и $55,5 \pm 1,7$ балла, соответственно) и реактивной тревожностью ($52,3 \pm 1,5$ балла и $49,3 \pm 1,8$ балла, соответственно), а также значительной напряженностью механизмов психологической защиты, превалированием дезадаптивных неконструктивных поведенческих стратегий во всех сферах копинга. Психологические особенности обследованных больных вносили значимый вклад в снижение переносимости физических нагрузок. Так, несмотря на то, что умеренная ХСН I-II (NYHA) была диагностирована в 76% случаев в группе ПВ и в 63% случаев в подгруппе аффективных расстройств, результаты ТШХ оказались не выше 300 метров (табл. 3). Исходный уровень КЖ пациентов группы ПВ снижался по мере увеличения выраженности аффективных расстройств ($r = -0,65$; $p < 0,0001$) и был ниже, чем у больных подгруппы сопоставления за счет неудовлетворенности своим социальным функционированием ($41,1 \pm 5,2$ балла, $p < 0,05$).

По завершении курса релаксационных занятий [8, 10] 25% пациентов группы ПВ отмечали субъективное улучшение настроения, снижение тревоги и напряжения. Основным результатом психологической коррекции стало снижение реактивной тревожности до $48,1 \pm 1,1$ балла ($p = 0,03$). Выраженность реактивной тревожности пациентов подгруппы невмешательства сохранялась на более высоком уровне ($54,7 \pm 3,7$ балла, $p < 0,05$). На фоне психологической коррекции значимого изменения напряженности механизмов психологической защиты и копинг-поведения не регистрировалось. Напротив, в подгруппе сопоставления к моменту выписки из стационара отмечалось достоверное увеличение напряженности защитных механизмов «отрицания» ($p < 0,05$), «проекции» ($p < 0,05$) и «интеллектуализации» ($p < 0,01$).

Завершение курса психологической коррекции сопровождалось также отчетливой положительной динамикой функциональных возможностей пациентов группы ПВ – ростом результатов ТШХ и достоверным улучшением субъективной переносимости пробы (табл. 3). В подгруппе невмешательства, несмотря на однотипную медикаментозную терапию сердечной недостаточности, перед выпиской из стационара отмечалось достоверное ухудшение результатов ТШХ (табл. 3). КЖ пациентов группы ПВ к моменту выписки из стационара также оказалось выше такового у больных подгруппы сопоставления (энергичность, $p = 0,01$).

С помощью дисперсионного анализа данных для зависимых выборок (ANOVA_REPEATED) было обнаружено однонаправленное позитивное воздействие на психический статус больных с ХСН и аффективными расстройствами психологической коррекции и ФТ. Так, в отличие от пациентов группы сравнения у больных, участвовавших либо в психорегулирующих, либо в занятиях тренирующей ходьбой, сопровождалось значимым снижением реактивной тревожности ($p = 0,022$).

Таким образом, дополнение стандартного лечения краткосрочным курсом психологической реабилита-

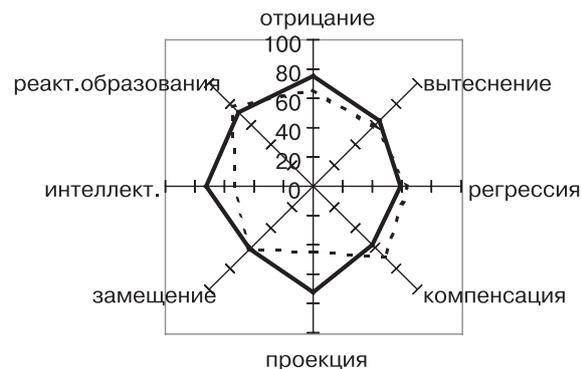


Рис. 3. Механизмы психологической защиты в группах ФТ и сравнения (через 3 месяца, процентиля).

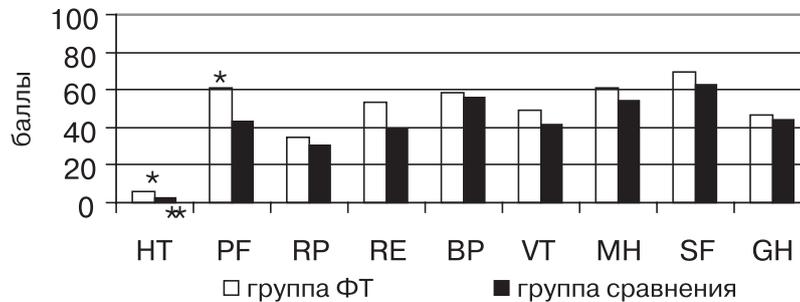


Рис. 4. Качество жизни тренировавшихся и не тренировавшихся больных с ХСН через год наблюдения (SF-36)

Примечание: * - различия показателей в группах достоверны, $p < 0,05$.

ции сопровождалось снижением реактивной тревожности, отсутствием нарастания психологической напряженности, ростом КЖ и переносимости физических нагрузок.

Выводы

1. Стационарная и амбулаторная (длительная) физическая реабилитация эффективна и оказывает мультидисциплинарное воздействие на больных с ХСН ишемической этиологии, не только улучшая переносимость физических нагрузок и качество жизни, но и препятствуя появлению аффективных расстройств.

2. У пациентов с ХСН ишемического генеза, психологической напряженностью и тревожно-депрессивными расстройствами психологическая коррекция оказывает комплексное воздействие, уменьшая аффективные расстройства и улучшая результаты нагрузочных проб.

3. Для коррекции нарушений психологической адаптации и формирования конструктивных стереотипов поведения пациентам с ХСН ишемической этиологии необходима специализированная поведенческая, либо личностно-ориентированная реконструктивная психотерапия.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА–О–ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4, № 3. – С.116-120.
- Коц Я.И., Гражданкин А.А., Митрофанова И.С. Приверженность к лечению у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность–2005: Тез. 6-й ежегод. конф. об-ва специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2005. – С.77-79.
- Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Русская Л.В. и др. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 1. – С.19-22.
- Лопатин Ю.М., Пром А.К., Иваненко В.В. и др. Выбор оптимального темпа тренировочной ходьбы у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 5. – С.232-234.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН: (Утв. съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.) // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4, № 6. – С.276-297.
- Психотерапевтическая энциклопедия / Под ред. Б.Д. Карвасарского. – СПб.: Питер, 2003. – 536 с.
- Рылова А.К. Физическая реабилитация больных с ХСН: анализ результатов клинич. исследований // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т.6, № 5. – С.199-203.
- Сумин А.Н. Ранняя реабилитация больных различными формами хронической сердечной недостаточности (использование электростимуляции скелетных мышц, статико-динамических нагрузок и поведенческих воздействий): автореф. дис. ... д-ра мед.наук:14.00.06 / Новосиб. мед. ин-т. – Новосибирск, 1999. – 49 с.
- Guck T.P., Elsasser G. N., Barone E.J. Depression and congestive heart failure // Congestive Heart Failure. – 2003. – Vol.9, № 3. – P.163-169.
- Lushkin F., Reitz M., Newell K. et al. A controlled pilot study of stress management training of elderly patients with congestive heart failure // Prev. Cardiol. – 2002. – Vol.5, № 4. – P.168-172.
- McBurney H. Cardiac rehabilitation. Physiotherapy for respiratory and cardiac problems / Eds. J.A.Pryor, B.A.Webber. – 2nd ed. – London, 1998. – P. 387-411.
- Pina I.L., Apstein C.S., Baldy G.J. et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention // Circulation. – 2003. – Vol.107, № 8. – P.1210-1225.

Abstract

High prevalence and adverse prognosis of chronic heart failure (CHF) justify the need for further investigation of new complex treatment and rehabilitation approaches in these patients. The author assessed effectiveness of multi-disciplinary rehabilitation in patients with ischemic CHF. In total, the study included 255 patients with ischemic CHF I-IV (NYHA). Complex results of psychological correction, training walking courses (hospital and long-term (12 months) programs), with the use of Borg scale, were investigated. In patients with ischemic CHF, positive multi-disciplinary effects of psychological correction and physical training, in regard to psychological status and physical stress tolerability, were registered.

Key words: Chronic heart failure, complex rehabilitation, training walking, Borg scale, psychological correction.

Поступила 13/04-2007

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С УЗЛОВЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ

Зязикова Т.Х., Назарочкин Ю.В., Панова Т.Н.

Астраханская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики

Резюме

Исследовано состояние биоэлектрической функции сердца (БЭФС) у 224 женщин с различными морфологическими вариантами узлового эутиреоидного зоба (УЭЗ); у 42 женщин контрольной группы изучали БЭФС путем анализа стандартной ЭКГ. При УЭЗ, независимо от его морфологического строения, достоверно уменьшена частота сердечных сокращений, увеличены длительность зубцов и интервалов ЭКГ при тенденции к снижению амплитуд зубцов. В 92,9% случаев выявлены нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации; в 40,5% случаев наблюдались сочетанные нарушения.

Нарушения БЭФС могут быть связаны с минимальной тиреоидной недостаточностью на уровне периферического действия гормонов, так как уровень ТТГ у больных УЭЗ (3,1 мкМЕ/л) приближен к верхней границе нормы.

Ключевые слова: узловой эутиреоидный зоб, биоэлектрическая функция сердца, женщины.

Существенное место в структуре эндокринной патологии занимает узловой (или многоузловой) зоб. При пальпации щитовидной железы (ЩЖ) он выявляется у 4-7%, при ультразвуковом исследовании — у 50% взрослого населения [1,2]. Термин «узловой эутиреоидный зоб» (УЭЗ) объединяет все очаговые образования ЩЖ, сопровождающиеся эутиреоидным состоянием. Морфологически УЭЗ может быть представлен узловым коллоидным зобом (УКЗ), солитарной кистой (СК), фолликулярной аденомой (ФА), гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с формированием ложных узлов или раком ЩЖ.

Известно, что клинически выраженные формы дисфункции ЩЖ сопровождаются изменениями состояния биоэлектрической функции сердца (БЭФС), тогда как вопрос о влиянии эутиреоидной гиперплазии ЩЖ, в частности ее узловых форм, на состояние БЭФС остается недостаточно изученным.

Цель исследования — оценка состояния биоэлектрической функции сердца у женщин с различными морфологическими формами УЭЗ.

Материал и методы

В исследование включены 224 женщины с различными формами УЭЗ (средний возраст — $30,8 \pm 7,1$ года). Контрольную группу составили 42 практически здоровые женщины (средний возраст — $29,3 \pm 8,1$ года).

Обследование включало в себя физикальный осмотр, сбор анамнеза, пальпацию и УЗИ щитовидной железы с определением объема и экоструктуры, определение уровня ТТГ, Т4, антител к тиреопероксидазе (при подозрении на АИТ), тонкоигольную пункционную аспирационную биопсию (ТПАБ) с использованием ультразвука с последующим цитологическим исследованием пунктата.

У 162 больных, подвергшихся оперативному вмешательству, проводилось гистоморфологическое исследование удаленных препаратов щитовидной железы. В исследование не включались больные, принимавшие тиреоидные гормоны, йодсодержащие препараты, имевшие признаки компрессионного синдрома (больные с объемом узла ЩЖ более 5 см^3). Распределение больных по морфологической структуре узловых образований щитовидной железы на основании данных цитологического и гистологического исследований представлено в таблице.

УЗИ щитовидной железы проводили с помощью ультразвукового сканнера «Aloka SSD 500» с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле J.Brunn (1981). Определение ТТГ и Т4 выполняли методом иммуноферментного анализа.

Регистрацию ЭКГ проводили на аппарате «Аксион-2» ($V=50$ мм/сек, стандартное усиление — 1 мВ/см). Для оценки биоэлектрической функции сердца, кроме стандартных параметров ЭКГ, вычисляли частотные и амплитудные показатели зубцов в II, avF, V3, V4, V5, V6 отведениях. Анализ параметров в экстрасистолическом комплексе, перед ним и после него не проводился.

Для статистической обработки использовались методы вариационной статистики с расчетом средних величин (программы Microsoft Excel 2002, Biostatistica (версия 4.03), 1998). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ электрокардиограмм больных различными формами УЭЗ выявил как изменения частотно-амплитудных параметров, так и нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации.

Таблица 1

Распределение больных по морфологической структуре узловых образований щитовидной железы и уровню ТТГ

Показатели	Группы больных УЭЗ					УЭЗ (общая группа)	Контроль
	КЗ	Аденома	Киста	АИТ	Рак		
Число больных	n=93 (41,5%)	n=64 (28,6%)	n=32 (14,3%)	n=18 (8%)	n=17 (7,6%)	n=224 (100%)	n=42 (100%)
Цитологический диагноз	93 (41,5%)	64 (28,6%)	32 (14,3%)	18 (8%)	17 (7,6%)	n=224 (100%)	
Гистологический диагноз	49 (52,7%)	64 (100%)	19 (59,4%)	13 (72,2%)	17 (100%)	162 (72,3%)	
ТТГ(мкМЕ/л), (M ± σ)	3,1±0,3	2,9±0,2	3,3±0,3	3,2±0,2	3,0±0,1	3,1±0,3	2,1±0,1

Частота сердечных сокращений в общей группе больных УЭЗ, независимо от его структуры, была достоверно ниже, чем в группе контроля ($67,66 \pm 7,69$ и $73,83 \pm 6,6$ уд/мин, соответственно; $p < 0,001$).

При изучении длительности зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT выявлено достоверное увеличение ($p < 0,001$) данных показателей в общей группе больных УЭЗ по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий по изученным показателям между различными морфологическими вариантами УЭЗ не обнаружено.

Амплитуда зубца Р у больных УЭЗ статистически достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе ($p > 0,05$), но была выявлена тенденция к снижению данного показателя на $14,3 \pm 3,8\%$ во всех изучаемых (II, avF, V3-6) отведениях. При изучении амплитуд зубцов Q и S были выявлены разнонаправленные изменения, не имеющие достоверных различий с контрольной группой.

Амплитуда зубца R, так же, как и амплитуда зубца P, при УЭЗ имела тенденцию к снижению ($p > 0,05$) на $15,1 \pm 5,4\%$ в сравнении с группой контроля. Примечательно, что отсутствовала закономерная тенденция к снижению амплитуды зубца R в левых грудных отведениях (от V4 к V5) во всех морфологических группах УЭЗ, в отличие от группы контроля, где это правило сохранялось.

Исследование амплитуды зубца T выявило у 68,3 % больных УЭЗ ее достоверное снижение на $24,2 \pm 4\%$ ($p < 0,02$) в большинстве изучаемых отведений.

У 92,9% больных УЭЗ выявлены различные нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации; у 40,5% из них наблюдались сочетанные нарушения.

В контрольной группе нарушения БЭФС наблюдались всего в 21,4% случаев; сочетанных нарушений не выявлено.

Необходимо отметить, что при УЭЗ несколько чаще встречались нарушения ритма (59,7%), нежели нарушения проводимости (46,7%), однако в группе АИТ частота нарушений проводимости зна-

чительно преобладала над частотой нарушений ритма.

В контрольной группе частота нарушений ритма и проводимости незначительно различалась (6,6% и 4,4% соответственно).

Анализ структуры и частоты нарушений БЭФС у больных УЭЗ позволил выявить, что наиболее часто при данной патологии наблюдались нарушения реполяризации в виде значительного уплощения или инверсии зубца T (35,6%), нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде деформации комплекса QRS и наличия зазубрин на зубцах R и S в I, II, V5-6 отведениях (23,6%), а также синусовая брадикардия (21,7%). С меньшей частотой при УЭЗ были выявлены суправентрикулярная экстрасистолия и неполная блокада правой ножки пучка Гиса - по 16,4%, а также синусовая аритмия (13,5%).

Важно отметить, что при УЭЗ синусовая тахикардия наблюдалась значительно реже (8,2%), чем синусовая брадикардия. Наименее характерным для УЭЗ был синдром ранней реполяризации желудочков – его частота составила всего 1,9%.

При сравнении с группой больных УЭЗ, в контрольной группе выявлена значительно меньшая частота нарушений БЭФС. Так, в контрольной группе наблюдались нарушения процессов реполяризации и внутрижелудочковой проводимости в 6,6% и 4,4% случаев соответственно; в единичных случаях отмечались синусовая аритмия, суправентрикулярная экстрасистолия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков (по 2,2%).

Таким образом, нами установлено, что разнообразные нарушения биоэлектрической функции сердца встречаются не только у больных с явными нарушениями гормональной функции щитовидной железы, но и при узловом эутиреоидном зобе. Возможно, что зарегистрированные нарушения связаны с минимальной тиреоидной недостаточностью на уровне периферического действия гормонов, так как уровень ТТГ, выявленный в общей группе больных УЭЗ ($3,1$ мкМЕ/л), приближен к верхней границе нормы. Данные современных исследований свидетельствуют, что

тиреоидные гормоны являются, прежде всего, активными регуляторами жизнедеятельности миокарда на уровне генома клетки: управляют экспрессией генов миокарда, влияют на синтез сократительных белков, рост и обновление кардиомиоцитов и их органелл. Знание этих особенностей позволяет по-новому взглянуть на роль УЭЗ в ремоделировании миокардиального энергетического метаболизма и связанными с ним нарушениями БЭФС.

Литература

1. Герасимов Г.А., Трошина Е.А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе //Проблемы эндокринологии.-1998.-Том 44, №5.- С.35-41.
2. Hegedus L. Thyroid ultrasound //Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.-2001.-Vol.30.-P.339-360.

Abstract

Bioelectrical heart function (BEHF) was assessed in 224 women with various morphological variants of euthyroid nodules (ETN). In control group (n=42), BEHF was studied by standard ECG analysis. In all ETN variants, heart rate and ECG wave amplitude were significantly reduced, and ECG wave and interval duration were significantly increased. In 92.9% of the cases, cardiac arrhythmias, blockades, repolarization disturbances were observed; combined disturbance rate was as high as 40,5%.

BEHF disturbances might be explained by mild peripheral hypothyrosis, as TTG level in ETN (3.1 mkIE/l) was close to upper norm limit.

Keywords: Euthyroid nodules, bioelectrical heart function, women.

Выводы

1. У женщин с УЭЗ, независимо от его морфологического строения, достоверно увеличена длительность зубцов и интервалов ЭКГ, имеет место тенденция к снижению амплитуд зубцов ЭКГ; частота сердечных сокращений достоверно ниже, чем в группе контроля.

2. У подавляющего большинства женщин с УЭЗ имеются нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации, а у 40,5% из них наблюдаются различные сочетания этих нарушений.

Поступила 10/03-2007

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

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

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

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

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

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

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

Запрос может содержать список лиц.

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

Справочник MEDI.RU доступен в сети Интернет на сайте: www.medi.ru

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

РИТМОКАРДИОГРАФИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА ВОЛНОВОЙ ВАРИАбельНОСТИ СИНУСОВОГО РИТМА

Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Калмыкова А.В., Давыдова Е.В., Шадрин И.М.
Челябинская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ

Резюме

Целью двадцатидвухлетних исследований в Челябинской медицинской академии, была разработка метода ритмокардиографии (РКГ) для анализа variability синусового ритма сердца (ВСР), адаптированного к условиям практической кардиологии, аппаратно-программного комплекса (АПК) для его применения и апробация их для не-нозологической диагностики. Метод РКГ разработан на основе базы данных более чем в 45000 случаев заболеваний и 15-летнего опыта его применения в практической медицине. Был разработан АПК КАП-РК-01-«Микор», а также анализ ВСР с оценкой волновой структуры временных интервалов между систолами у пациентов с различной нозологией, прежде всего – кардиоваскулярной. Доказаны широкие возможности высокоразрешающего анализа ВСР для определения многовариантной периферической дизрегуляции пейсмекерной активности синусового узла, показана патогенетическая обусловленность математических характеристик ВСР для целей неспецифической диагностики кардиоваскулярной патологии при соматических заболеваниях.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, клинический анализ, аппаратно-программное оборудование, нейрокардиология.

Целью исследований были разработки метода для анализа ВСР, адаптированного к практической кардиологии, аппаратно-программного комплекса (АПК) для его обеспечения и апробация их для диагностики.

За последнее десятилетие работы о клиническом применении анализа волновой variability синусового ритма сердца (ВСР) приобрели популярность, поскольку методологические физиологические разработки [1, 6, 10, 11, 15] информативны и дают возможность её оценки в диагностике кардиоваскулярной патологии.

Материал и методы

Исследовательские работы параллельно велись в 3-х направлениях – по сопоставлению результатов регистрации и анализа ВСР с референсными клинико-инструментальными данными, соответствующими стандартным требованиям клинической диагностики, по разработке прибора, а также программного обеспечения АПК для математического анализа.

На основе оценки базы данных – более, чем 45 000 случаев заболеваний и 15-летнего опыта применения в практической медицине неинвазивного метода ритмокардиографии (РКГ) и аппаратно-программного комплекса КАП-РК-01-«Микор» – представляются результаты использования анализа ВСР с изучением волновой структуры изменчивости временных интервалов между систолами у пациентов с различной нозологией, прежде всего – кардиоваскулярной. Регис-

трация и анализ ВСР в представляемых исследованиях осуществлялись с помощью КАП-РК-01-«Микор», в состав которого включены для высокого разрешения при регистрации выносной портативный регистратор ПРКГ-01 (Патент РФ №2199945), а также пакет прикладных программ «Микор» (Свидетельство РосАПО, рег.№ 950230, 1995 г.). В разработке использовались приоритетные способы диагностического анализа (Патенты РФ №№ 1718801, 2099004, 2068650).

Результаты и обсуждение

Методология анализа ВСР, как научная основа, создавалась в результате многих исследований [8, 10, 11, 13]. Один из вариантов метода, названный РКГ, и АПК апробированы в 65 лечебных учреждениях Уральского региона.

Физиологической основой ритмокардиографии РКГ является оценка периферической автономной симпатической и парасимпатической, а также гуморально-метаболически-медиаторной регуляции пейсмекерной активности синусового узла (СУ) по визуально – логической и математической характеристике трех видов флуктуаций синусового сердечного ритма (СР) в коротких записях. Они формируются в соответствии с различиями скорости проведения импульсов по симпатическим и парасимпатическим волокнам, а также в зависимости от колебаний концентраций активных веществ в тканевых биосредах, влияющих на направленность хронотропных пейсмекерных эффектов. Данные анализа ВСР характеризуют

периферическую регуляцию СУ и не экстраполируются на нижележащие отделы проводящей системы сердца, имеющие свои особенности автономного представительства.

РКГ – это графическое изображение последовательного временного ряда межсистолических интервалов в виде отрезков прямой линии, эквивалентных по длине межсистолическим паузам. Каждый из отрезков начинается на оси абсцисс и продолжается вверх параллельно оси ординат со шкалой времени в секундах (с). РКГ-показатели измерялись и анализировались с точностью до 0,001с. В основе РК-анализа – выделение на «короткой» 300-интервальной записи разночастотных волн ВСР – 0,003-0,04; 0,04-0,15 и 0,15-0,4 Гц, получивших в зарубежной литературе названия – very low frequency (VLF), low frequency (LF), high frequency (HF) составляющие энергетического спектра ВСР [1, 7, 9, 11, 15], а также их статистические аналоги – l, m, s-волн. В эксперименте доказана физиологическая обусловленность высокочастотных (HF) волн CP преимущественно парасимпатическими отрицательными хронотропными влияниями на пейсмекеры СУ. Это воздействие формируется эфферентными импульсами надсегментарного уровня и, в большей мере, реципрокной передачей по вагусным волокнам раздражения ирритантных, юксткапиллярных и механических рецепторов легочной паренхимы при вдохах. Скорость передачи импульсов по парасимпатическим волокнам велика, латентный период раздражения в них составляет всего лишь 200 миллисекунд (мс), поэтому отрицательный эффект удлинения фазы диастолической деполяризации при формировании медленных потенциалов действия в СУ успевает реализоваться лишь увеличением 1-2-х интервалов, что и образует волны короткого периода-s, или HF. Поскольку в настоящих разработках сочетаются временной и частотный виды анализа, этим флуктуациям дано обобщающее название «s-волны». Их частота и амплитуда характеризуют вагусные влияния в СУ, хотя известны в пределах 0.15-0.4 Гц поддиапазоны смешанной физиологической природы [5, 12]. Впервые симпатические волновые укорочения межсистолических пауз обнаружены Мауег в 1876 г., позднее эти волны связали с симпатической и барорецепторной активностью, а ещё позднее в экспериментах и клинических наблюдениях доказана связь волн Майера с симпатической активностью и сосудистым тонусом [8, 15]. Период этих флуктуаций длиннее и, соответственно, частота ниже из-за медленной (1-3 с) скорости проведения импульсов по симпатическим волокнам [14]. Эти флуктуации соотносятся с низкочастотной периодикой CP (0.04-0.15 Гц), называются LF или «m-волны» и характеризуют преимущественно симпатические влияния в СУ, хотя теперь найдены поддиапазоны несимпатического

происхождения. Третий вид волн CP – VLF, или «l-волны», с периодом колебаний более 30 с и частотой 0.003-0.04 Гц, связан с суммарными гуморально-метаболическими влияниями на пейсмекеры СУ. Косвенные доказательства содержатся в работах лаборатории нейрогуморальной регуляции (МГМА им. Сеченова), в которых временные параметры колебаний концентраций активных веществ совпадают с частотными характеристиками l – волн. В многолетних наблюдениях пациентов с ИБС прослеживается сопряжённость VLF с гуморально-метаболическими воздействиями на CP [15]. Доказано, что патология гормонопродуцирующих органов сопровождалась увеличением мощности спектральной плотности VLF [3, 2 и др.]. Современные достижения в анализе синусовой ВСР нельзя переложить на патологию сердца с заместительными ритмами. В последнем случае более детерминированные, чем в СУ, симпатические и вагусные эффекты атрио-вентрикулярного узла, двойной системы баро- и хеморефлексов, асимметрия и неравномерность интрамурального автономного представительства в сердце требуют специального изучения.

В математической обработке программы «Микор» статистический анализ ВСР сочетался со спектральным, что позволяло на основе сопоставления значений РКГ показателей, полученных разными способами, дифференцированно охарактеризовать интенсивность и частоту действия регулирующих факторов. Проводился временной анализ данных, полученных прямым измерением последовательных RR (NN) интервалов, и спектральный анализ с определением мощности спектральной плотности волн CP непараметрическим периодограммным методом с применением в формуле спектрального разложения последовательности величин NN быстрого преобразования Фурье, а также спектральных окон Хамминга и Парсена. Интерпретация РКГ-результатов включала оценку средних значений показателей ВСР и спектрограммы, а также графического изображения РКГ с синхронной регистрацией ЭКГ в реальном текущем времени, что обеспечивало контроль артефактов, устраняемых перед проведением автоматизированной обработки данных. Сопоставлялись записи одинаковой длины, по 300 интервалов. Дрейф нулевого уровня ЭКГ устранялся системой управляемых схемотехнических и программных фильтров. Запись осуществлялась в строго стационарных контролируемых условиях с частотой дискретизации ЭКГ в 1000 Гц. Эпизоды аритмий удалялись графическим редактором вручную или автоматически согласно специализированной подпрограмме.

В РКГ исследовании применялись стимулы, направленные преимущественно на один из факторов регуляции, что значительно расширило возможности

оценки периферического автономного влияния на СР. Использовались пробы: модифицированная парасимпатическая Вальсальвы (V_m), гуморальная Ашнера (p_A), симпатическая активная ортостатическая (A_{op}) и для суммарной оценки состояния адаптивных процессов — дозированная проба с физической нагрузкой (PWC_{120}). РКГ в пробах сопоставлялись с записью в покое лежачего (Ph).

Выделялись РКГ — признаки: RR — интегральный показатель временного анализа RR (NN), который дает общую характеристику СР для оценки тахи-, нормо- или брадикардии и является средней величиной межсистолических пауз на анализируемом стационарном участке РКГ, образующейся от деления суммы длин всех интервалов на их число; σRR ($SDNN$) — интегральный показатель наличия волн СР или их отсутствия при стабилизации ритма — является средней величиной квадратического отклонения (дисперсии) от RR . В спектральном анализе выделялись доли трех частотных диапазонов в энергетическом общем спектре колебаний СР, принятом за 100% — $\sigma l\%$, $\sigma m\%$, $\sigma \kappa\%$ (соотносятся с VLF, LF, HF), на величину которых влияют и амплитуда, и количество волн. Эти наиболее чувствительные РКГ-индексы показывали соотношение трех регулирующих факторов. Периоды стимуляции в пробах оценивались по значениям показателей: t_{AB} — абсолютное время достижения максимальной реакции на стимул, ΔRR — величина максимальной реакции на стимул, выраженная в процентах относительно исхода; tr — абсолютное время восстановления после стимула до 95%-й величины исходного среднего интервала. Использовались, в соответствии с задачами исследования, также расчётные и нормированные показатели РКГ.

Программа компьютерной обработки РКГ содержит приемы автоматизированной обработки на 5-ти стационарных постстимульных участках интервалограмм по 300 интервалов в каждой пробе, итого 1500–1800 элементов 25-минутной регистрации. Программа состоит из модулей для регистрации и построения РКГ и ЭКГ в текущем времени на экране с сохранением 5 выбранных участков для детального анализа; «Ввод данных» испытуемого, «Редактирование» 4-мя способами для исправления или удаления нестационарностей перед анализом, «Анализ» для автоматизированного и спектрального анализа ВСП и периодов стимуляции в пробах, «Работа с архивом» для сохранения базы данных и работы с нею, «Заключение» для формализованного диагностического заключения, выборочного из 280 заключений. Кроме того, пакет прикладных программ содержит программу компьютерной статистической обработки цифрового материала данных.

Обобщая опыт применения РКГ и представленного АПК, можно утверждать, что проведенная апроба-

ция позволяет выделить следующие варианты результатов ВСП-анализа дизрегуляций СУ, значимые для клинической диагностики:

- РКГ, характерные для здоровых лиц (1990, 1998, 2000). Они изучены при многократном ВСП-анализе у 69 и 48 практически здоровых мужчин и женщин. Результат характеризуется трёхкомпонентной волновой структурой СР с преобладанием высокочастотной парасимпатической периодики, достаточными адекватными реакциями СР на разнонаправленные стимулы в пробах, с быстрым достижением максимальной реакции и быстрым восстановлением ВСП после стимула [12].

- РКГ больных ИБС, характерные для дизрегуляций СУ при различных клинических вариантах заболевания. Стабильная стенокардия напряжения ($n=171$) характеризуется общим снижением ВСП — σRR , снижением реакции на переход в A_{op} , эквивалентном снижению коронарного резерва, увеличением спектральной доли гуморально-метаболического влияния на СР за счёт вагусной регуляции, снижением реакций СР на стимулы и, главное, формированием на РКГ участков выраженной стабилизации ВСП, синхронных с приступами стенокардии, депрессией ST. Продолжительность и частота этих участков стабилизации, их соотношения с интенсивностью нагрузок коррелировали с функциональными классами стенокардии по Канадской классификации [5]. В дополнение, по РКГ возможно определение фиксированного и переменного порогов ишемии, безболевого формы стенокардии, вазоспастического варианта ишемических эпизодов. По комплексу РКГ-симптомов и их динамике возможна оценка риска острого коронарного синдрома и летального исхода. При ишемической сердечной недостаточности (СН) регистрируется прогрессирующее снижение ВСП ($n=123$), значительное снижение или отсутствие реакций СР на стимулы в пробах, тахикардия, замедленная реакция в переходном периоде A_{op} , замедленное восстановление СР в PWC . Для ИБС, осложнённой ОИМ ($n=96$), характерны выраженная стабилизация СР на фоне тахикардии в острейшем периоде, отсутствие реакции на стимулы, значительное снижение реакций на стимулы.

- При нарушениях сердечного ритма РКГ-исследование удобно для регистрации эпизодов аритмий, для определения их гемодинамической значимости, оценки фона периферической автономной дизрегуляции и направления диагностического поиска ($n=4620$). РКГ содержит дифференцированные характеристики желудочковых, суправентрикулярных экстрасистол, аллоритмии, парасистолии, наджелудочковой тахикардии, ситуационной тахикардии и их аритмогенного фона, мерцательной аритмии.

- РКГ, характерные для больных гипертонической

болезню 1 и 2 стадий (n=1281 пациент). При ГБ 1ст. зарегистрировано преобладание LF-волн с высокой долей спектральной мощности, умеренно сниженные реакции на стимулы в пробах, увеличение времени достижения максимальной реакции в Аор. Во 2-й стадии ГБ – снижение амплитуды m-волн, снижение реакции СР на стимулы. При эксцентрической форме ГЛЖ – стабилизация ВСР, значительное снижение или отсутствие реакции ВСР на стимулы. С помощью анализа ВСР возможны выбор и контроль антигипертензивной терапии;

- На РКГ при дисменорее найдено увеличение доли симпатической низкочастотной периодики за счёт снижения парасимпатического влияния в СУ. При аменорее выделены стабилизация ВСР, сниженные реакции на стимулы, увеличение в Аор времени достижения реакции и в PWC – времени восстановления после нагрузки;

- РКГ в перименопаузальном периоде с климактерическим синдромом (n-81), характеризовалась умеренным увеличением доли мощности спектральной плотности очень низкочастотных гуморальных и низкочастотных симпатических волн ВСР за счёт снижения парасимпатического регулирующего влияния в СУ.

- РКГ-исследование позволяет обнаружить дизрегуляции СУ, определяющие высокий риск осложнений, в том числе гестоза, в раннем периоде беременности (n-45). Стабилизация ВСР, переход регуляции СР преимущественно на гуморальный уровень, значительное снижение парасимпатического влияния в СУ выявлены при высокой степени риска гестозов с конца I-го и во II-м триместрах [3].

- Найдены дифференцированные ВСР-характеристики 1-го и 2-го типов сахарного диабета (n-32 и 85).

- В профпатологии по характеристике ВСР-данных доказана возможность выявления кардиопатий при профессиональных заболеваниях [2];

- РКГ, характерных для лёгочной патологии. Патогенетически ВСР-особенности у больных (n-265) с бронхиальной астмой (БА) обоснованы реципрокным парасимпатическим влиянием на регуляцию в СУ [4]. Результаты РКГ оказались неоднозначны. При бронхообструкции доказано формирование волн ВСР с периодом $35,332 \pm 8,773$ сек., девиацией вверх с «пиком» спектральной мощности $0,021 \pm 0,0055$ Гц в VLF-диапазоне, данные значимо коррелировали со спирометрическими и бодипле-

тизмографическими показателями. В пробах с бронходилататорами описанные волны исчезают, снижается амплитуда l-волн. При выраженном воспалительном компоненте при БА зарегистрированы высокочастотные непарасимпатические флуктуации в виде небольшого удлинения 3-5 интервалов с «пиком» спектральной плотности в диапазоне 0,17-0,24 Гц. Они коррелировали с иммунными сдвигами и гемограммой. У пациентов с тяжёлой персистирующей формой БА, когда ведущим патогенетическим компонентом является ремоделирование базальной мембраны бронхов и гиперплазия соединительной ткани, у больных найдены РКГ-симптомы формирования автономной кардионейропатии, которая сопряжена со структурными изменениями полостей сердца. Они коррелировали, по ЭхоКГ-данным, с увеличением систолического давления в правом желудочке сердца и изменениями размеров правого предсердия. У больных хронической обструктивной болезнью легких преобладающая периодика ВСР соотносилась с высокочастотными непарасимпатическими колебаниями, на фоне которых регистрировались низкочастотные LF-колебания с девиацией вверх. При обострении заболевания спектральная плотность высокочастотных непарасимпатических флуктуаций возрастала;

- РКГ –исследование позволяет обнаружить побочные нежелательные действия лекарств, уточнить направление и «дозу-эффект» каждого препарата, определить полезность комплексного лекарственного воздействия [2], индивидуально подобрать препарат и его дозу.

Выводы

1. Многолетняя апробация метода ритмокардиографии дает широкие возможности высокоразрешающего анализа ВСР для определения многовариантной периферической дизрегуляции пейсмекерной активности синусового узла, показывает патогенетическую обусловленность математических характеристик ВСР для целей неспецифической диагностики кардиоваскулярной патологии при соматических заболеваниях.

2. Представленный вариант разработки адаптированного к практической медицине метода анализа ВСР и аппаратно-программного комплекса КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения по совокупности перспектив, удобства и, главное, уже полученных клинических результатов может быть рекомендован для практической медицины.

Литература

1. Баевский Р.М.(ред) Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем.-Челябинск, 2002.-62 с.
2. Давыдова Е.В. Периферическая вегетативная регуляция пейсмеркерной активности синусового узла сердца при хронической профессиональной интоксикации соединениями марганца и фтора. Канд.дисс. 2003.-155 с.
3. Зарипова Г.Р., Миронова Т.Ф. Анализ variability сердечного ритма у беременных женщин// *Cardiostim-2000*. С-Петербург:506.
4. Калмыкова А.В. Патофизиологические особенности variability синусового ритма сердца у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Актуальные вопросы внутренних болезней и липидологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 60-летию Челябинской государственной медицинской академии и 30-летию кафедры внутренних болезней и военно-полевой терапии.- Челябинск: Издательство Т. Лурье,2005.-с.262.-с.165-168.
5. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Variability сердечного ритма при ишемической болезни сердца. 2006, Рекпол.-136 с.
6. Соболев А.В. Применимость параметров суточной ритмограммы к исследованию динамики variability ритма сердца отдельного пациента. // *Вестник аритмологии*. №32, 2003.-С.12-14
7. Camm A.J. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. In: Malik M., Camm A.J., eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; 369 – 392.
8. Hainsworth R. The control and physiological importance of heart rate. In: Malik M., Camm A., eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; 21 – 30.
9. Kleiger R.E., Stein P.K., Bosner M.S. et al. Time-Domain measurement of heart rate variability / In: Malik M., Camm A.J.(eds): *Heart Rate Variability*. – New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. – P. 33 – 45.
10. Malik M., Camm A.J. Preface. In: Malik M., Camm A.J.(eds): *Heart Rate Variability*. N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995; ix
11. Malliani A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: Malik M., Camm A.J.(eds): *Heart Rate Variability*. N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995;173 – 188.
12. Mironova T., Mironov V. *Clinical Analysis of Heart Rate Variability*. Chelyabinsk, Russia;2000: 208 с.
13. Sayers B.Mc.A. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973; 16: 17-32.
14. Warner H.R., Cox A. A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information // *J. Appl. Physiol.*, 1962; 17:349-355.
15. Zemaityte D. Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий / Материалы международного симпозиума. М.: Крук, 1999; 120-124.

Abstract

The aim of this 20-year study performed at Chelyabinsk Medical Academy, was to develop rhythmocardiography (RCG) method for analyzing sinus rhythm variability (SRV) – the method adapted for practical cardiology settings, together with appropriate hardware/software complex (HSWC), and their approbation for non-nosological diagnostics. RCG method was developed using database including more 45 000 clinical cases and results of 15-year clinical assessment. HSWC was created (APK KAP-RK-01 «MIKOR»), together with the algorithm for SRV analysis, including assessment of inter-systolic interval wave structure in patients with various, primary cardiovascular, pathology. High potential of high-definition CRV analysis in registering multi-variant peripheral dysregulation of pace-maker sinus node activity was shown. Pathogenetical basis for mathematical SRV parameter use in non-specific diagnosis of cardiovascular pathology and somatic disease, was demonstrated.

Keywords: Heart rate variability, clinical analysis, hardware/software complex, neurocardiology.

Поступила 18/12-2006

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КВАДРОПРИЛА У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Заболотских Т.Б., Шухардина Е.Л., Скибицкая С.В.
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

В последнее время классический образ «современного» человека часто ассоциируется с артериальной гипертонией (АГ), ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и дислипидемией, то есть с таким понятием как «метаболический синдром» (МС) [1]. Актуальность проблемы ранней диагностики и своевременной терапии МС обусловлена, прежде всего, социальной значимостью. Хорошо известно, что МС играет существенную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Кроме того, каждый из компонентов МС, особенно их совокупность, резко увеличивают риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий — инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности [2,3]. В то же время распространенность МС в определенной степени зависит от пола и возраста. В возрастных группах от 20 до 49 лет МС встречается чаще у мужчин, а в возрасте 50 — 69 лет — практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Однако риск развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии МС, в частности, ишемической болезни сердца, гораздо выше у женщин, чем у мужчин [4]. Одна из возможных причин увеличения частоты МС и его прогностической значимости у женщин старше 50 лет — наступление менопаузы. Известно, что гормональные и метаболические изменения, сопровождающие менопаузу, приводят к ремоделированию миокарда и сосудистой стенки, к неблагоприятным метаболическим сдвигам, и, как следствие, увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [5,6,7,8]. Все это послужило основанием для выделения в последнее десятилетие нового понятия — менопаузальный МС.

Один из ключевых компонентов менопаузального МС — артериальная гипертония. В климактерическом периоде распространенность АГ значительно возрастает, достигая у женщин старшей возрастной группы 70 — 75% [9]. Кроме того, по данным Фремингемского исследования, вклад АГ в риск развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе является достоверно большим, чем у мужчин того же возраста. С каждым последующим десятилетием менопаузы кардиоваскулярная смертность среди женщин возрастает в 3 — 5 раз. Достаточно часто АГ развивается у женщин уже после наступления

менопаузы. Однако у 30 — 35% пациенток с исходно имеющейся АГ менопауза изменяет течение заболевания — АГ протекает более тяжело и сопровождается развитием неблагоприятных вариантов ремоделирования левого желудочка [10, 11]. Кроме того, на фоне гормональных изменений, сопровождающих менопаузу, уменьшается эффективность проводимой антигипертензивной терапии. В свою очередь сочетание АГ с другими компонентами МС, в частности с дислипидемией и инсулинорезистентностью, требует более взвешенного подхода к выбору медикаментозной терапии. Оптимальный препарат для терапии АГ у женщин с менопаузальным МС должен обладать не только выраженным антигипертензивным, но и органопротективным эффектом, а также метаболической нейтральностью.

Всем этим требованиям в полной мере соответствуют блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, ингибиторы АПФ. Один из представителей этого класса препаратов — спираприл. Относительно недавно появившись на российском рынке фармакологических средств, спираприл уже показал свою высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость в нескольких исследованиях. Спираприл отличается высокой липофильностью и тканевой специфичностью, обеспечивая блокаду преимущественно тканевого звена РАС. Именно этим объясняется его высокая органопротективная и антипролиферативная эффективность. Большое клиническое значение имеет сбалансированный двойной путь выведения спираприла — препарат в равной степени выводится печенью и почками. Благодаря этой особенности, при назначении спираприла пациентам с нарушением функции почек нет необходимости коррекции дозы. Кроме того, спираприл относится к препаратам длительного действия, период полувыведения составляет 40 часов, что позволяет применять его один раз в сутки. В свою очередь, это определяет высокую приверженность пациентов терапии.

В то же время эффективность спираприла у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом изучена недостаточно.

В связи с этим целью нашего исследования стало определение эффективности и безопасности спираприла (Квадроприл, AWD.pharma GmbH&Co.KG,

Таблица 1

**Частота выявления основных критериев
метаболического синдрома у обследованных женщин**

Критерии (%)	Частота выявления (%)
Артериальная гипертензия	100
Абдоминальное ожирение	100
Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л	93,3
Глюкоза после нагрузочного теста 7,8-11,0 ммоль/л	76,7
ТГ $> 1,7$ ммоль/л	80
ЛПВП $< 1,1$ ммоль/л (%)	66,7

Сокращения: ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 2

**Характеристика пациенток,
включенных в исследование**

Факторы риска (%)	Частота выявления (%)
Курение	13,3
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний	56,7
Дислипидемия (ОХС $> 6,5$ ммоль/л или ХС ЛПНП $> 4,0$ ммоль/л)	43,3
Низкая физическая активность	90
Повышение фибриногена	16,7
Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	96,7
Признаки атеросклероза периферических артерий	33,3
Креатинин 107 – 124 мкмоль/л	16,7
Микроальбуминурия	20
Ассоциированные клинические состояния	
ОНМК в анамнезе	6,7
ИБС	3,3
ХСН	23,3

Сокращения: ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

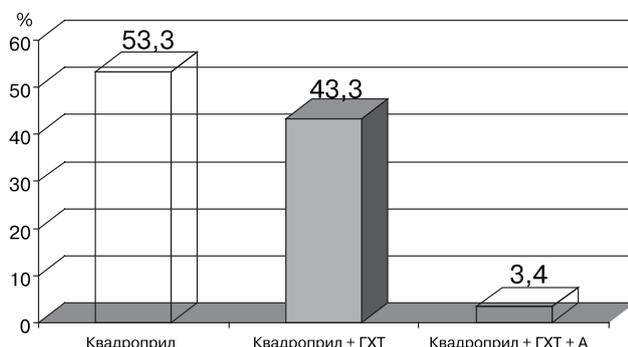


Рис. 1. Количество больных (в %), достигших целевого уровня АД на фоне применения различных вариантов антигипертензивной терапии

Обозначения: ГХТ - гидрохлортиазид, А - амлодипин.

Германия) в лечении АГ у женщин с менопаузальным МС.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное несравнительное проспективное исследование были включены 30 женщин, средний возраст которых составил $52,2 \pm 0,74$ года.

Критериями включения являлись: наличие менопаузы (2 года после прекращения менструального цикла); уровни САД ≥ 130 мм рт.ст, ДАД ≥ 85 мм рт.ст.; абдоминальное ожирение (окружность талии более 80 см); уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л; уровень глюкозы после нагрузочного теста 7,8-11,0 ммоль/л; уровень триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л или уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,1$ ммоль/л; наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Метаболический синдром диагностировался при наличии АГ, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушений углеводного обмена, а при отсутствии одного из метаболических критериев МС расценивался как неполный.

Пациентки не включались в исследование в случаях отказа от участия в нем, непереносимости ингибиторов АПФ, хронической сердечной недостаточности II – IV ФК (NYHA), стенокардии напряжения III – IV ФК, инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии на момент включения, инфаркта миокарда или инсульта менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, симптоматической артериальной гипертензии, почечной или печеночной недостаточности, наличия сахарного диабета, тяжелых нарушений ритма и проводимости, заболеваний щитовидной железы с нарушением ее функции, онкологических заболеваний.

До начала исследования всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, трехкратное измерение артериального давления (АД), ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием

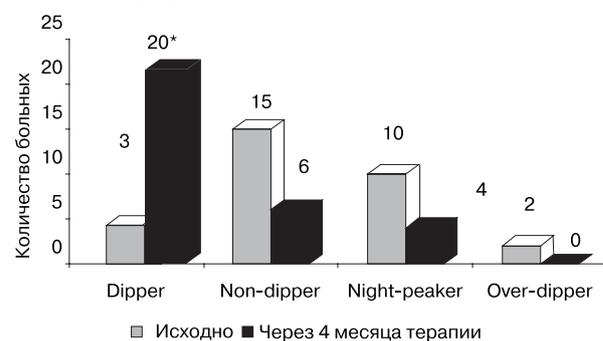


Рис. 2. Распределение больных с различными суточными профилями АД исходно и на фоне терапии, включающей Квадроприл.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными.

Таблица 3

Динамика АД и ЧСС на фоне антигипертензивной терапии, включающей Квадроприл

Показатель	Исходно	Через 2 месяца (визит 4)	Через 4 месяца (визит 5)
САД, мм рт.ст.	152,9 ± 1,35	123,9 ± 0,96*	122 ± 0,72*
ДАД, мм рт.ст.	94,6 ± 1,01	77,41 ± 0,89*	75,3 ± 0,9*
ЧСС, ударов/мин	74,46 ± 1,24	70,52 ± 0,77*	69,88 ± 0,74*

Примечание: * $p < 0,01$ – достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений.

Таблица 4

Динамика показателей СМАД на фоне терапии, включающей Квадроприл

Показатель	Исходно	Через 4 месяца (визит 5)
Ср/сут. САД, мм рт.ст.	146,5 ± 1,6	119 ± 0,84*
Ср/сут. ДАД, мм рт.ст.	88,76 ± 1,02	73,37 ± 1,22*
Ср/дн. САД, мм рт.ст.	150,5 ± 1,63	124,4 ± 0,67*
Ср/дн. ДАД, мм рт.ст.	92,5 ± 1,23	77,55 ± 1,01*
Ср/ноч. САД, мм рт.ст.	135,9 ± 5,29	111,2 ± 0,1*
Ср/ноч. ДАД, мм рт.ст.	83,29 ± 1,54	67,12 ± 1,07*

Примечание. * $p < 0,001$ – достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными, ср/сут. – среднесуточное АД, ср/дн. – среднедневное АД, ср/ноч. – средненочное АД.

Таблица 5

Биохимические показатели исходно и через 4 месяца терапии, включающей Квадроприл

Показатель	Исходно	Через 4 месяца (визит 5)
Креатинин, мкмоль/л	89,9 ± 2,59	93,8 ± 3,18
Глюкоза, ммоль/л	5,84 ± 0,07	5,49 ± 0,07*
АСТ кин., Ед/л	25,1 ± 1,15	23,87 ± 1,05
АЛТ кин., Ед/л	26,8 ± 1,05	27,07 ± 1,28
ОХС, ммоль/л	6,09 ± 0,15	5,63 ± 0,1*
ЛПНП, ммоль/л	4,11 ± 0,14	3,66 ± 0,11*
ЛПВП, ммоль/л	1,07 ± 0,05	1,19 ± 0,04
ТГ, ммоль/л	1,81 ± 0,06	1,72 ± 0,04
Фибриноген, г/л	4,01 ± 0,18	3,77 ± 0,16
Калий, ммоль/л	4,36 ± 0,08	4,66 ± 0,2

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными; ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

(головная боль, головокружение, нарушение сна и др.) на привычный образ жизни больных.

Результаты и обсуждение

Обследование пациенток до включения в исследование позволило диагностировать у 22 женщин (73,3%) АГ 1 степени, у 8 (26,7%) – АГ 2 степени. До начала терапии средние уровни АД составляли $152,9 \pm 1,35/94,6 \pm 1,01$ мм рт.ст. Средняя продолжительность АГ – $4,5 \pm 0,36$ года.

Кроме того, у всех пациенток имело место абдоминальное ожирение (окружность талии в среднем со-

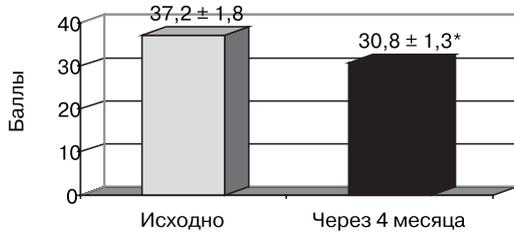


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни пациенток на фоне терапии, включающей Квадроприл.

Примечание: * $p < 0,005$ - достоверность изменения показателей в сравнении с исходными данными.

аппарата Топопорт V (General Electric, Германия). Кроме того, оценивались основные биохимические параметры: уровни креатинина, глюкозы крови, АСТ, АЛТ, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, фибриногена, калия. Обследование повторяли через 4 месяца терапии.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ «Statistica 5.0». При анализе данных применялись методы параметрической статистики ($M \pm m$ и парный критерий t Стьюдента), а также непараметрический критерий χ^2 квадрат.

До включения в исследование 20 пациенток (66,7%) получали антигипертензивную терапию. Однако целевые уровни АД достигнуты не были. В связи с этим препараты были отменены и через 3 – 10 суток («отмывочный» период) этим больным назначали Квадроприл в дозе 6 мг/сутки. Остальные 10 пациенток (33,3%) до начала исследования антигипертензивные препараты не получали, что позволило назначить им Квадроприл (6 мг/сутки) на первом визите. Антигипертензивную эффективность Квадроприла оценивали через 2 и 4 месяца. Эффективность терапии оценивалась ежемесячно. При отсутствии достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) пациенткам назначался гидрохлортиазид в суточной дозе 12,5 мг, а при неэффективности двухкомпонентной терапии – амлодипин (5 – 10 мг/сутки).

Исходно и через 4 месяца терапии пациентки заполняли специализированный опросник «Качество жизни у больных гипертонической болезнью», позволяющий оценить влияние основных симптомов АГ

ставляла $93, 47 \pm 1,34$ см), у подавляющего большинства отмечались нарушения углеводного и липидного обменов (табл. 1). Следует отметить, что полный МС, включающий все критерии, был диагностирован у 18 больных (60%).

Анализ анамнестических данных и основных результатов клинического и лабораторного обследования выявил значительное число факторов риска у пациенток, включенных в исследование; у более половины из них семейный анамнез был отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям, у 43,3% была диагностирована дислипидемия, практически у всех больных имела место гиподинамия (табл. 2). Кроме того, несмотря на относительно непродолжительный анамнез АГ, у 96,7% женщин выявлена гипертрофия левого желудочка, а у 23,3% — признаки хронической сердечной недостаточности. Все это свидетельствует о необходимости проведения ранней эффективной антигипертензивной терапии у пациенток с менопаузальным МС.

Через месяц применения Квадроприла целевой уровень АД был достигнут у 16 человек (53,3%). Остальным пациентам потребовалось применение комбинации Квадроприла и гидрохлортиазида. Еще через месяц лечения в связи с отсутствием снижения АД менее 140/90 мм рт.ст. одной больной была назначена комбинация квадроприла, гидрохлортиазида и амлодипина в дозе 10 мг в сутки. Таким образом, более чем у половины пациенток целевые уровни АД достигнуты на фоне монотерапии Квадроприлом (рис. 1).

На фоне проводимого лечения достоверное снижение систолического и диастолического АД отмечалось через 2 месяца и данная тенденция сохранялась до окончания срока наблюдения (табл. 3). Через 4 месяца уровень систолического АД снизился на 20,2% ($p < 0,01$), диастолического АД — на 20,4% ($p < 0,01$). Кроме того, на фоне терапии отмечалось статистически значимое уменьшение числа сердечных сокращений, что, вероятно, объясняется нормализацией уровня АД.

Анализ результатов суточного мониторинга АД исходно и через 4 месяца лечения показал достоверное снижение как среднесуточных, так и средненочных и среднедневных показателей систолического и диастолического АД (табл. 4). На фоне позитивной динамики основных параметров СМАД отмечалось изменение суточных кривых АД у большинства обследованных (рис. 2). Так, до начала терапии в исследуемой группе нормальный профиль АД «Dipper» был диагностирован лишь у 3 пациенток (10%). Через 4 месяца лечения отмечалось уменьшение числа больных с патологическими типами кривых, однако достоверно увеличилось только число женщин с профилем «Dipper» — до 66,7% (20 человек).

Учитывая наличие у всех пациенток МС, обязательной являлась оценка метаболической нейтральности используемой терапии (табл. 5). Квадроприл не оказывал негативного влияния на углеводный и липидный обмены, а также на выделительную функцию почек. Более того, через 4 месяца лечения достоверно снизились уровни глюкозы крови, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Это можно объяснить фактом соблюдения рекомендованной гипокалорийной диеты частью больных в период исследования. Кроме того, 8 женщин (26,7%) в течение 4 месяцев наблюдения принимали статины, что закономерно сказалось на уровне липидов крови.

Важным фактором, во многом определяющим приверженность к терапии, является качество жизни пациентов. На фоне лечения Квадроприлом достоверно уменьшилось суммарное количество баллов опросника качества жизни: с $37,2 \pm 1,8$ до $30,8 \pm 1,3$ баллов (рис. 3).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о достаточно выраженной антигипертензивной эффективности терапии, основанной на Квадроприле, у пациенток с АГ и менопаузальным МС. Монотерапия Квадроприлом позволяет достичь целевых значений АД у половины больных (53,3%). Применение комбинации Квадроприла с гидрохлортиазидом сопровождается нормализацией АД у 43,3% пациенток. Лишь у 1 больной для достижения целевых значений АД потребовалась тройная комбинация препаратов, включающая Квадроприл, гидрохлортиазид и амлодипин. Кроме того, лечение сопровождается достоверным увеличением числа женщин с нормальным суточным профилем АД, что, как известно, немаловажно для предотвращения и замедления прогрессирования поражения органов-мишеней, а также для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на то, что часть пациентов получала комбинацию квадроприла и гидрохлортиазида, терапия не оказывала неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Следовательно, выраженная антигипертензивная эффективность и метаболическая нейтральность Квадроприла позволяют рекомендовать его как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами для коррекции АГ у пациенток с менопаузальным МС.

Выводы

1. Монотерапия Квадроприлом в суточной дозе 6 мг способствует снижению АД до целевых значений у 53,3% женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. У 46,7% больных целевой уровень АД достигнут на комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на Квадроприле.

2. Антигипертензивная терапия, включающая Квадроприл, способствует нормализации суточного

профиля АД у 56,7% пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом.

3. Антигипертензивная терапия, включающая Квадроприл, является метаболически нейтральной, так как не оказывает негативного влияния на основ-

ные показатели липидного, углеводного обменов, а также на уровни креатинина и калия сыворотки крови.

4. Терапия, основанная на Квадроприле, сопровождается достоверным улучшением качества жизни пациентов.

Литература

1. Ferrannini E., Natali A., Capaldo B. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the study of insulin Resistance (EGIR)// *Hypertens.* 1997; 30: 1144 – 1149.
2. S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 713 – 718.
3. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanism // *Hypertens.* 2005; 45: 9 – 14.
4. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men// *JAMA* 2002; 288(21): 2709 – 2716.
5. Rosental T., Oparil S. Hypertension in women// *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 691–704.
6. Kotchen J.M., Kotchen T.A. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies // *Curr. Hypertens. Rep.* 2003; 5: 505–12.
7. Vilecco A.S., de Aloyso D., Radi D. et al. Plasma catecholamines in pre- and postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension// *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 152–62.
8. Скибицкий В.В., Шухардина Е.Л., Медведева Ю.Н. и др. Взаимосвязь ремоделирования левого желудочка с гемодинамическими и метаболическими факторами у женщин с артериальной гипертонией в ранней постменопаузе// *Южно-Росс. мед. ж.* 2004; 3: 16–19.
9. Burt V.I., Whelton P. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. NHANES III//*Hypertens.* 1995; 25(3): 305 – 313.
10. Шухардина Е.Л., Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н. и др. Взаимосвязь гемодинамических, метаболических факторов и структурно-геометрических изменений левого желудочка при артериальной гипертонии у женщин в ранней постменопаузе// *Южно-Росс. мед. ж.* 2003; 1: 26–30.
11. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса// *Росс. кардиол. ж.* 2006; 6: 24–28.

Поступила 18/08-2007

ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Белоусов Ю.Б.¹, Леонова М.В.¹, Смирнова Е.П.¹, Лысейко Н.В.², Стулин И.Д.², Масенко В.П.³, Ткачев Г.А.³

Российский государственный медицинский университет¹, Московский государственный медико-стоматологический университет², НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ³, Москва

Резюме

Изучалась вазопротективная эффективность аторвастатина в комбинации с клопидогрелем у 29 больных с каротидным атеросклерозом, подтвержденным дуплексным сканированием. Клинико-инструментальное обследование больных включало оценку липидного спектра, эндотелиальной функции, толщины интима-медиа (ТИМ) и состояние атеросклеротических бляшек каротидных артерий, ТНФ- α , ИЛ-6 сыворотки крови. Продолжительность исследования составила 24 недели.

В результате терапии аторвастатином и клопидогрелем отмечалось улучшение эндотелиальной вазодилатирующей функции, регресс ТИМ и объема атеросклеротических бляшек, снижение уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ТНФ- α), более высокий уровень которых оказался взаимосвязан с атеросклеротическими бляшками меньшей эхо-плотности.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные цитокины, аторвастатин, клопидогрель.

Статины относятся к числу наиболее широко применяемых препаратов для первичной и вторичной профилактики атеросклероза в мире [1, 4]. Сегодня считается доказанным, что прием статинов снижает вероятность развития инфаркта миокарда, коронарной смерти, инсульта. Известно также, что их благоприятные клинические эффекты связаны как с выраженным снижением уровня ХС ЛПНП, так и с плеiotропными эффектами, включая непосредственное воздействие на атеросклеротическую бляшку и стенку сосуда. Несмотря на проводимые в последние годы крупномасштабные клинические исследования, посвященные влиянию статинов на такие конечные точки, как коронарная смерть, нефатальный ИМ, мозговой инсульт, реваскуляризация коронарных и сонных артерий (4S, HPS, WOSCOPS, LIPID, CARE, MIRACL, ASCOT LLA, GREACE, IDEAL, EXCEL, ACCORD, FIELD) [3,11], изучение плеiotропных механизмов действия статинов и методов их оценки представляют большой интерес, как для исследователей, так и для повседневной клинической практики.

Целью нашего исследования явилось изучение вазопротективного действия аторвастатина в комбинации с клопидогрелем у больных с каротидным атеросклерозом.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с каротидным атеросклерозом (толщина интима-медии более 1,2 мм или наличие бляшек по данным дуплексного сканирования каротидных артерий) в возрасте от 18 до 75 лет без острых клинических проявлений кардиоваскулярных заболеваний в предшест-

вующие 2 месяца до исследования (острый инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения), не принимавшие гиполипидемические средства, соблюдавшие антиатерогенную диету в течение 6-ти недель до начала исследования. В исследование не включались больные с неконтролируемой или тяжелой АГ, стенокардией напряжения III-IV ФК, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями сердечного ритма; сахарным диабетом I типа или тяжелым течением диабета II типа, другими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности; почечная недостаточность; заболевания мышц (дерматомиозит, полимиозит); гиперчувствительность к статинам в анамнезе; активные заболевания печени, или увеличение АЛТ, АСТ более, чем в 2 раза выше нормы; повышение ТГ более 4,5 ммоль/л; общий холестерин более 10 ммоль/л. Исследование было одобрено Локальным Комитетом по Этике РГМУ. Протокол исследования предусматривал проведение следующих клинико-инструментальных исследований: определение липидов сыворотки крови — общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов — исходно, через 6, 12 и 24 недели, уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ТНФ- α) в сыворотке крови исходно и через 24 недели (в НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава, с помощью наборов «Biosource», Бельгия), измерение «офисного» АД, дуплексное сканирование каротидных артерий с определением толщины интима-медиа (ТИМ) и объема атеросклеротической бляшки, определение эндотелиальной функции

плечевой артерии методом ультразвукового исследования с использованием вазодилатационных проб с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация - ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация - ЭНВД) по динамике прироста диаметра плечевой артерии. Измерения диаметра плечевой артерии проводили в течение 5-ти минут по стандартной методике, на аппарате «Diasonics SPA 10000», оборудованном датчиком 7,5 МГц. Все пациенты, удовлетворяющие критериям включения, в течение 24 недель принимали аторвастатин в дозе 10-20 мг в сутки, клопидогрель в дозе 75 мг в сутки. Коррекция доз аторвастатина проводилась до целевого уровня ОХН.

В исследование было включено 29 пациентов, закончили его 27 (9 мужчин, 18 женщин), двое были по немедицинским причинам. Средний возраст больных составил $58,6 \pm 2,7$ лет. 23 пациента страдали артериальной гипертензией (АГ), у 12 больных имела место хроническая цереброваскулярная болезнь, у 11 - ИБС, у 9 - хроническая сердечная недостаточность (табл. 1). Все пациенты, страдающие АГ, ИБС и ХСН получали гипотензивную, антиангинальную терапию (ингибиторы АПФ, β -блокаторы, диуретики, антагонисты кальция), которая была подобрана до начала исследования и не менялась в течение исследования. Исходный уровень офисного САД для пациентов с АГ в среднем составил $137 \pm 7,5$ мм рт.ст., ДАД - 82 ± 3 мм рт.ст.; через 24 недели - 129 ± 2 мм рт.ст. для САД и $80 \pm 1,5$ мм рт.ст. для ДАД, соответственно.

Дислипидемия выявлена у 21 больного с каротидным атеросклерозом: повышение ОХС - у 19 (66%), ЛПНП - у 13 (45%), триглицеридов - у 14 (48%); у 6 больных был сахарный диабет II типа. Исходные показатели липидов у больных с дислипидемией составили: для общего ХС - $225,4 \pm 22,3$ мг/дл, триглицеридов - $204,6 \pm 68,1$ мг/дл, ЛПНП - $121,8 \pm 18,7$ мг/дл. Исходные показатели активности АСТ, АЛТ и КФК были в пределах нормы.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования через 24 недели наблюдалось достоверное снижение уровня ОХС с $225,4 \pm 22,3$ мг/дл до $182,9 \pm 14,0$ мг/дл ($p < 0,001$). При этом снижение уровня ОХС через 6 недель терапии в целом для группы было недостоверным и составило $209,9 \pm 17,9$, а через 12 недель уровень ОХС достоверно снизился до $205,5 \pm 18,8$ мг/дл ($p < 0,01$). Изначально повышенный уровень ОХС был отмечен у 19 больных (67%), из них через 24 недели исследования 13 достигли целевого уровня (ОХС менее 190 мг/дл). Через 24 недели терапии уровень триглицеридов достоверно снизился с $204,6 \pm 68,1$ мг/дл до $121,1 \pm 19,0$ мг/дл ($p < 0,01$); ХС

ЛПНП снизились с $121,8 \pm 18,7$ мг/дл до $100,4 \pm 11,4$ мг/дл. Через 24 недели терапии целевой уровень ЛПНП (менее 115 мг/дл) был достигнут у 7 из 13 больных с исходно повышенным уровнем. Таким образом, целевой уровень липидов был достигнут у 80% больных (рис. 1).

Подавляющее большинство больных с каротидным атеросклерозом получали аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сутки; повышение дозы до 20 мг/сутки потребовалось 7 пациентам с дислипидемией (26%). Средняя доза аторвастатина в исследовании составила 13 ± 4 мг/сутки.

В соответствии с современными концепциями, ведущую роль в развитии атеросклероза играет иммунновоспалительная реакция в сосудистой стенке, опосредованная провоспалительными цитокинами [2]. Атеросклероз рассматривается как ряд последовательно развивающихся молекулярно-клеточных нарушений, которые в совокупности могут быть описаны как воспалительное заболевание. Мы проанализировали динамику провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ТНФ- α) в сыворотке крови больных с каротидным атеросклерозом. По сравнению с исходным уровнем, на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем через 24 недели произошло достоверное снижение уровня ИЛ-6 с $5,6 \pm 2,8$ пг/мл до $3,4 \pm 1,4$ пг/мл ($p < 0,01$), ТНФ- α - с $9,3 \pm 1,2$ пг/мл до $4,2 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,0001$), рис. 2. Нормальное содержание ИЛ-6 в сыворотке крови составило $1,3 \pm 3,2$ пг/мл.

По данным дуплексного сканирования, среднее значение ТИМ каротидных артерий составило $1,15 \pm 0,03$ мм, нормальные значения ТИМ (менее 1,2 мм) отмечены только у 6 человек. Одно- или двусторонние атеросклеротические бляшки были выявлены у всех пациентов, средний объем их составил $15,9 \pm 2,7$ мм³. Через 24 недели терапии аторвастатином в комбинации с клопидогрелем среднее значение ТИМ достоверно уменьшилось до $1,05 \pm 0,025$ мм ($p < 0,0001$), нормализация ТИМ отмечена у 15 больных; у трех пациентов с исходно нормальным значением ТИМ наблюдалось ее увеличение (у всех пациентов имела АГ, ИБС и метаболический синдром). Средний объем атеросклеротической бляшки достоверно уменьшился до $10,8 \pm 2,2$ мм³ ($p < 0,0001$).

Известно, что дисфункция эндотелия предшествует атеросклеротическому поражению сосудов и является наиболее ранним маркером атеросклероза [6]. У всех пациентов с каротидным атеросклерозом нами проводилась оценка дисфункции эндотелия по выраженности вазодилатирующей реакции плечевой артерии.

Нормальной реакцией считают дилатацию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Диагноз	Число больных (%)
Артериальная гипертензия	23 чел (85%)
ИБС	11 чел (37%)
– стенокардия напряжения II-III ФК	11 чел (41%)
– инфаркт миокарда в анамнезе	10 чел (37%)
– аорто-коронарное шунтирование	2 чел (7%)
ХСН	9 чел (37%)
Цереброваскулярная болезнь	12 чел (44%)
– ОНМК в анамнезе,	6 чел (22%)
– ТИА в анамнезе	6 чел (22%)
Сахарный диабет 2 типа	6 чел (22%)
Мерцательная аритмия	2 чел (7%)

(ЭЗВД) на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими реакциями. Дилатация, вызванная нитроглицерином (ЭНВД), в норме составляет 15%. Определяющее значение в развитии дисфункции эндотелия является нарушение баланса между ЭЗВД и ЗНВД, преимущественно за счет снижения ЭЗВД. У подавляющего большинства пациентов с каротидным атеросклерозом (80%) были выявлены нарушения ЭЗВД, причем не только в виде снижения ЭЗВД, но и парадоксальной вазоконстрикторной реакции сосудов. Причем у всех пациентов была сохранена вазодилатирующая реакция сосудистой стенки на нитроглицерин.

По исходным изменениям ЭЗВД пациенты были разделены на 3 группы: I группу с ЭЗВД $\geq 10\%$ составили 5 чел. II группу с ЭЗВД $< 10\%$ - 12 чел., III группу с парадоксальной вазоконстрикторной реакцией (ЭЗВД $< 0\%$) - 10 чел.

У больных I группы, несмотря на исходно сохраненную вазодилатирующую реакцию сосудистой стенки, наблюдалось дальнейшее увеличение ЭЗВД до $16,4 \pm 5,4\%$ через 24 недели; во II группе на фоне терапии происходила нормализация ЭЗВД до $14,6 \pm 1,0\%$; в III группе, хотя и отмечался достоверный прирост ЭЗВД до $8,8 \pm 2,1\%$, но нормализации значения ЭЗВД не было ни в одном случае (табл. 2). Кроме того, нами оценивался индекс вазодилатации (ИВД), который является отношением ЭНВД/ЭЗВД (нормальный ИВД=1,5-1,9) и характеризует баланс между эндогенными и экзогенными механизмами реактивности сосудистой стенки. На фоне терапии ИВД у больных I группы уменьшился до $1,2 \pm 0,2$ в связи с преобладанием ЭЗВД; во II группе наблюдалась нормализация ИВД ($1,8 \pm 0,2$), благодаря нормализации ЭЗВД; в III группе ИВД оставался нарушенным (отрицательные значения) в ходе исследования.

Нами был проведен анализ клинических данных,

гиполипидемического эффекта, состояния каротидных артерий в каждой группе больных с нарушенной эндотелиальной функцией.

Все больные I группы (ЭЗВД $\geq 10\%$) имели одностороннее поражение каротидных артерий с единичными атеросклеротическими бляшками, которые в большинстве случаев были гетерогенными с преобладанием гиподенсивных зон по данным дуплексного сканирования. Средний возраст пациентов этой группы составил $56,8 \pm 4$ лет. По клиническим данным у трех пациентов этой группы наблюдалось бессимптомное течение каротидного атеросклероза, двое больных имели в анамнезе ТИА, одна больная перенесла аорто-коронарное шунтирование; у двух больных фоновым заболеванием была АГ. У всех больных I группы исходные уровни ОХС, ЛПНП, ТГ были сопоставимы по степени повышения с показателями липидов в других группах, ЛПВП был в пределах нормальных значений. Гиполипидемический эффект в этой группе проявлялся максимальным снижением уровня ОХС (на 29,4%) и ЛПНП (на 35%), тогда как уровень ТГ уменьшился лишь на 1,8%. В этой группе наблюдались самые низкие уровни провоспалительных цитокинов, чем в остальных группах, и составили $3,9 \pm 3,6$ пг/мл для

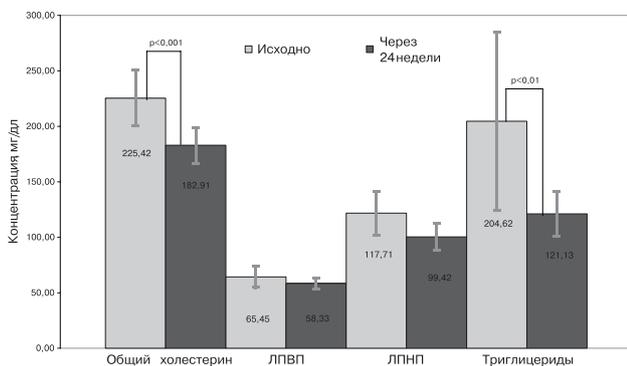


Рис. 1. Динамика липидов у больных с каротидным атеросклерозом на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем.

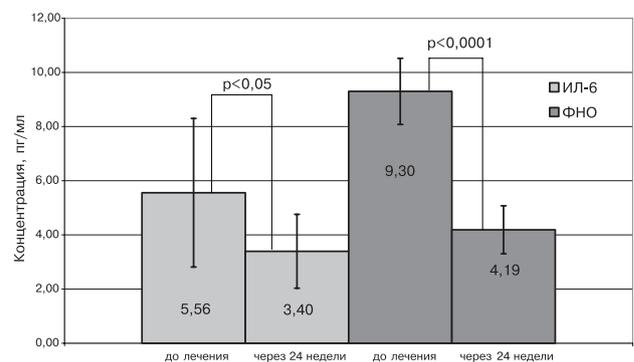


Рис. 2. Динамика содержания ИЛ-6 и ТНФ-α у больных с каротидным атеросклерозом на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем.

Таблица 2

Динамика показателей ЭЗВД, ЭНВД и ИВД у пациентов с каротидным атеросклерозом на фоне терапии аторвастатином и клопидогрелем

Группы больных	ЭЗВД, %		ЭНВД, %		ИВД	
	исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
I группа ЭЗВД \geq 10%	11,1 \pm 1,7	16,4 \pm 5,4*	17,3 \pm 3,6	19,4 \pm 2,8*	1,5 \pm 0,1	1,2 \pm 0,4*
II группа ЭЗВД $<$ 10%	7,4 \pm 1,1	14,6 \pm 1,0***	18,7 \pm 2,9	22,1 \pm 2,6**	2,7 \pm 0,7	1,8 \pm 0,2**
III группа ЭЗВД $<$ 0%	14,9 \pm 3,3	8,8 \pm 2,1***	17,9 \pm 4,6	18,9 \pm 4,0**	1,3 \pm 0,4	2,5 \pm 0,4***

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

ИЛ-6 и $8,6 \pm 2,9$ пг/мл для ТНФ- α . Через 24 недели терапии аторвастатином и клопидогрелем содержание циркулирующих цитокинов в сыворотке крови уменьшилось до $2,1 \pm 1,8$ пг/мл (на 46%) для ИЛ-6 и до $3,5 \pm 2,3$ пг/мл (на 60%) для ТНФ- α . На фоне терапии объем бляшек в данной группе уменьшился в среднем на 14,6 % (с $13,5 \pm 9,2$ мм² до $11,4 \pm 7,4$ мм²).

Для больных II группы в 92% случаев было характерно одностороннее поражение каротидных артерий; примерно в половине случаев (58 %) бляшки были гетерогенные с преобладанием гиподенсивных зон, в остальных (42 %) - гомогенные с низкой эхо-плотностью. Таким образом, в этой группе отмечался больший процент «мягких» бляшек. Средний возраст больных этой группы составил $55,6 \pm 5$ лет. У большинства больных (8 чел.) было бессимптомное течение каротидного атеросклероза; у одного пациента в анамнезе была ТИА и у троих – ОНМК, у двух – острый инфаркт миокарда. Фоновым заболеванием у 11(92%) больных этой группы была АГ; лишь у одного пациента – сахарный диабет. Динамика липидов у этих больных характеризовалась преимущественным снижением уровня ТГ на 44 %, уровень ОХС снизился на 17,6%, ЛПНП - на 11,3 %; исходный уровень ЛПВП был снижен у одного пациента и нормализовался после терапии. У больных II группы отмечался более высокий исходный уровень провоспалительных цитокинов: $6,6 \pm 6,5$ пг/мл для ИЛ-6 и $9,4 \pm 2,4$ пг/мл для ТНФ- α . В результате лечения уровень цитокинов достоверно снижался на 33 % для ИЛ-6 и на 52% для ТНФ- α , однако конечные значения не различались с данными I группы ($3,6 \pm 2,6$ пг/мл и $4,6 \pm 1,4$ пг/мл, соответственно). Средний объем атеросклеротических бляшек составил $15,8 \pm 4,5$ мм² и уменьшился после проводимой терапии до $10,3 \pm 3,1$ мм² (на 34%).

У пациентов III группы с парадоксальной вазодилатирующей реакцией было характерно двустороннее поражение каротидных артерий (преобладало левостороннее поражение); при этом у 80 % больных эхогенность бляшек была гетерогенная, чаще с преобладанием гиподенсивных зон; только у 20% пациентов были гомогенные бляшки с низкой плотностью. Средний возраст пациентов был выше, чем в других группах и составил $63,2 \pm 7$ лет. Бесси-

мптомное течение каротидного атеросклероза отмечалось только у 4 пациентов, у 4-х больных в анамнезе отмечались ОНМК, у одного пациента – ТИА, у 5 – острый инфаркт миокарда и у одного – аортокоронарное шунтирование. Все пациенты данной группы имели фоновым заболеванием АГ, кроме того увеличилась доля больных сахарным диабетом 2 типа (5 чел.). Выявленность гиподенсивного эффекта в этой группе также совпадала с данными II группы: уровень ОХС снизился на 13%, ЛПНП – на 9,5%, ТГ – на 49%; уровень ЛПВП был снижен у трех пациентов и нормализовался после терапии. Содержание провоспалительных цитокинов в этой группе и их динамика совпадали с данными II группы: уровень ИЛ-6 уменьшился с $5,2 \pm 2,6$ до $3,9 \pm 2,7$ пг/мл и ТНФ- α – с $9,5 \pm 2,6$ пг/мл до $4,1 \pm 2,0$ пг/мл. Средний объем атеросклеротических бляшек в III группе был наибольшим и составил $14,5 \pm 4,5$ мм² справа и $20,4 \pm 11,2$ мм² слева; на фоне проводимой терапии объем бляшек уменьшился до $9,8 \pm 3,6$ мм² (на 33%) справа и до $13,5 \pm 11,2$ мм² (на 36%) слева.

Обсуждение

В нашей работе проводилась оценка влияния комбинированной терапии аторвастатином и клопидогрелем на показатели липидного спектра сыворотки крови, функциональное состояние эндотелия, провоспалительные цитокины, а также на морфо-функциональное состояние атеросклеротических бляшек и ТИМ у больных с каротидным атеросклерозом. Больные с каротидным атеросклерозом не всегда имеют гиперлипидемию, другим атерогенным фактором у данной категории больных является АГ. В связи с этим в лечении больных с каротидным атеросклерозом наибольшее значение имеют вазопротективные эффекты препаратов (гипотензивных, статинов, антитромбоцитарных и др.). Ведущим механизмом развития атеросклероза сосудов является дисфункция эндотелия, сопровождающаяся нарушением вазодилатирующей способности сосудистой стенки и дисбалансом эндогенных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В экспериментальных и клинических исследованиях был выявлен ряд плеотропных эффектов статинов, которые могут способствовать стабилиза-

ции атеросклеротической бляшки: уменьшение липидного ядра, подавление воспалительной реакции, уменьшение активности ферментов, разрушающих коллаген и, следовательно, покрышку бляшки [3,12]. Дополнительный клинический эффект у пациентов с атеросклерозом оказывает клопидогрель благодаря положительному влиянию на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза [5]. В данном исследовании был получен достоверный вазопротективный эффект комбинации аторвастатина с клопидогрелем у больных с каротидным атеросклерозом, который объясняется влиянием на нарушенные функции эндотелия, ослаблением воспалительных процессов в сосудистой стенке и антиоксидантным действием.

Данное исследование является первым российским исследованием, показавшим взаимосвязь уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов с эхо-плотностью атеросклеротических бляшек каротидных артерий. Сходные результаты были получены японскими исследователями, которые изучали взаимосвязь ИЛ-6, СРБ у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий [9]. Кроме того, в нашем исследовании впервые была показана взаимосвязь ИЛ-6 и ТНФ- α с нарушенной эндогенной вазодилатирующей реакцией сосудистой стенки. Так, группа пациентов с нормальной ЭЗВД исходно имела более низкие значения провоспалительных цитокинов и ассоциировалась с односторонним поражением каротидных артерий и меньшим объемом атеросклеротических бляшек с более высокой эхо-плотностью. Пациенты с нарушенной ЭЗВД имели более высокий уровень цитокинов, более высокие значения ТИМ, двустороннее поражение каротидных артерий и больший объем бляшек с низкой эхо-плотностью. На фоне проводимой терапии произошло достоверное улучшение показателей эндотелиальной функции (вазодилатирующей и провоспалительной), что ассоциировалось с уменьшением ТИМ и объема атеросклеротических бляшек, а также трансформацией их плотности из мягкой в более плотную. Учитывая доказанную роль дисфункции эндотелия в начальном этапе развития атеросклероза [6], можно с уверенностью говорить о важном значении ЭЗВД как предиктора клиники атеросклеротического поражения сосудов и эффективности проводимой терапии.

При проведении анализа взаимосвязи гиполипидемического и вазопротективного эффекта корреляции нами выявлено не было; слабая положительная корреляция имела место между содержанием провоспалительных цитокинов и значением ТИМ, а также объемом атеросклеротических бляшек, что свидетельствует в пользу плейотропных эффектов статинов в развитии антиатеросклеротического действия.

Несмотря на то, что на сегодняшний день существуют достаточно противоречивые взгляды на роль ИЛ-6 как независимого маркера субклинического атеросклероза каротидных артерий [7,8], большинство исследователей высказывают мнение, что утолщение ТИМ и повышение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови – таких, как СРБ, ИЛ-6, ИЛ-18, ТНФ- α взаимосвязаны с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [10]. Так, например, было показано, что повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови связан с малыми инфарктами головного мозга [13], а в исследовании, проведенном у больных с ХСН на фоне ИБС и ДКМП было показано, что сердечная недостаточность также характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ТНФ- α) сыворотки крови, который коррелирует с тяжестью заболевания и взаимосвязан с увеличением уровня ИЛ-4, при этом изменения содержания ИЛ-6 выявлено не было [2].

Таким образом, определение уровня ИЛ-6, ТНФ- α , состояния эндогенной вазодилатирующей функции сосудистой стенки и плотности атеросклеротических бляшек в каротидной зоне может использоваться для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов [10,13]. Механизмы стабилизации атеросклеротических бляшек статинами интенсивно изучаются. Высказываются предположения о торможении статинами синтеза в сосудистой стенке белков – металлопротеиназ, наряду с подавлением экспрессии медиаторов воспаления и вазоконстрикции, способствующих разрыву поверхности бляшек. Данные, полученные в нашем исследовании, наглядно свидетельствуют о выраженном вазопротективном, антиатерогенном эффектах аторвастатина в комбинации с клопидогрелем у больных с каротидным атеросклерозом.

Литература

1. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца// Русский медицинский журнал 2002, т. 10, №19, с. 874.
2. Волков В.И., Саламех Х.Н., Серик С.А. Про- и противовоспалительный цитокины при сердечной недостаточности. Институт терапии АМН Украины, г. Харьков.
3. Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы // Русский медицинский журнал 2001, т. 9, №18, с.78 -80.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2004.
5. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Роль клопидогреля во вторичной профилактике ишемического инсульта// Фарматека №9/10 (87).
6. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk// Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; v.23, p. 169-75.
7. Chapman C.M.L., Beilby J.P. Association of an allelic variant of interleukin-6 with subclinical carotid atherosclerosis in an Australian community population // Eur Heart J 2003, v.24, p. 1494 -1499.
8. Chapman C.M.L., Beilby J.P. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin -6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis// Stroke 2004, v. 35, p. 1619 -1624.
9. Yamagami H., Kitagawa K., Nagai Y. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques // Stroke 2004, v.35, p.677.
10. Hoshi T., Kitagawa K., Yamagami H. Relations of serum high -sensitivity C-reactive protein and interleukin -6 Levels with Silent Brain Infarction // Stroke 2005, v.36 (4), p.768-772.
11. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systemic review and meta-analysis // BMJ 2003, v. 326, p.1423-1427.
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation 2002, v.105, p.1135-1143.
13. Michiel L. Bots, IL -6, carotid plaques predict mortality in elderly // Am.J. Med. 2006, v. 119, p. 519 -525.

Abstract

Vasoprotective effectiveness of atorvastatin and clopidogrel was investigated in 29 patients with duplex scanning-verified carotid atherosclerosis. Clinical and instrumental examination included assessment of lipid profile, endothelial function, intima-media thickness, carotid atherosclerotic plaque volume, serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin 6 (IL-6). The study lasted for 24 weeks.

Atorvastatin and clopidogrel therapy was associated with improved endothelial vasodilatation, decreased intima-media thickness and atherosclerotic plaque volume, reduced levels of circulation pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha). Higher levels of the latter were linked to low echo-density atherosclerotic plaques.

Keywords: Carotid atherosclerosis, endothelial function, pro-inflammatory cytokines, atorvastatin, clopidogrel.

Поступила 28/04-2007

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НИБЕНТАНА

Радзевич А.Э., Валиев В.Г., Горшков В.А., Зелтынь Е.М., Безпрозванный А.Б., Остроумов Е.Н., Анполонова С.А. Московский государственный медико-стоматологический университет; городская клиническая больница №52 г. Москвы; НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ и СР РФ; Антидопинговый центр России, Москва.

Резюме

Изучена клиническая эффективность нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца. Обследовано 220 пациентов с ФП (фибрилляция предсердий), ТП (трепетание предсердий), СТ (суправентрикулярная тахикардия) и частой суправентрикулярной экстрасистолией (СВЭ). Проведены: мониторинг ЭКГ, ЭхоКГ, электролитного баланса и биохимический анализ крови. Изучена кинетика и перфузия миокарда левого желудочка методом компьютерной сцинтиграфии миокарда с Tc-99 на камере фирмы Siemens-E. SAM (двухдетекторный вариант) с ротацией на 90 градусов и записью 16 кадров на один сердечный цикл. Обработка результатов проводилась при помощи программы 4DM spect. Фармакокинетика и фармакодинамика нибентана, а также определение его метаболитов в плазме крови пациентов исследованы методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС).

Результаты свидетельствуют о высокой антиаритмической эффективности нибентана при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца. Значимых влияний нибентана на показатели центральной гемодинамики и перфузию миокарда левого желудочка не выявлено. Отмечена прямая корреляция во времени между введением нибентана, образованием активного его метаболита, увеличением концентрации Mg в плазме крови и увеличением интервала Q-T на ЭКГ.

Новый антиаритмический препарат нибентан является высокоэффективным средством купирования суправентрикулярных пароксизмальных тахикардий (ФП, ТП и СВТ), требующим применения исключительно в условиях кардиореанимационного отделения или блока интенсивной терапии в связи с его удлиняющим интервал QT действием и опасностью возникновения желудочковой тахикардии.

Ключевые слова: ритм сердца, суправентрикулярные нарушения, нибентан, эффективность, фармакокинетика.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое устойчивое нарушение ритма сердца, являющееся причиной примерно трети всех госпитализаций по поводу аритмий. ФП часто ассоциируется с кардиальной патологией сердца, но значительная часть пациентов с ФП не имеют выраженных проявлений заболевания сердца. Ухудшение гемодинамики и тромбоэмболии, связанные с ФП, влекут за собой значительную заболеваемость, смертность и финансовые затраты.

Распространенность ФП составляет 0,4% в общей популяции, увеличиваясь с возрастом [1]. Выявлено, что распространенность аритмии в возрасте до 60 лет менее 1%, а в возрасте 80 лет – до 6% [2-3]. Связанная с возрастом распространенность ФП выше у мужчин [3]. У пациентов с сердечной недостаточностью 2-3-летняя встречаемость ФП составляет от 5 до 10% [4,6].

Частота ишемических инсультов среди пациентов с неревматической ФП в среднем 5% в год, что в 2-7 раз превышает данный показатель в группе лиц без ФП [6,7]. Один из 6 инсультов случается у пациентов с ФП [5].

Уровень летальности у пациентов с ФП примерно вдвое выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, и связан с тяжестью основного заболевания сердца.

ФП часто сочетается со структурными изменениями миокарда, однако известна и ее идиопатическая форма, особенно у молодых пациентов, что связывают с повышенным тонусом блуждающего нерва [4,5]. Исследования в этом направлении велись отечественными учеными с 60-х годов прошлого столетия. Особенностью данного генеза ФП являются зоны «невозбудимости» в пейсмекерных клетках при воздействии ацетилхолина [2, 3].

В настоящее время синтезировано и применяется в клинике большое число антиаритмических препаратов, но ни один из них не отвечает критериям «идеального антиаритмика». Достаточно большое количество кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов существенно ограничивает применение каждого из антиаритмических средств, часто порождая самостоятельные проблемы. Для лечения ФП в клинической практике долгое время применялись, в основном, хинидиноподобные антиа-

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Возраст (лет)	Мужчины (n=128)		Женщины (n=92)		Всего (n=220)	
	Число лиц	%	Число лиц	%	Число лиц	%
40-49	32	25	27	29,35	59	26,82
50-59	58	45,31	33	35,87	91	41,36
60-69	30	23,44	22	23,91	52	23,64
70-79	8	6,25	10	10,87	18	8,18

Таблица 2

Состав больных по нозологии

Нозология	Количество больных	
	Абс.	%
ИБС (ПИКС)	129	58,64
ИБС с гемодинамическими нарушениями, связанными с аритмией	11	5
Артериальная гипертензия	45	20,45
Порок сердца	6	2,73
ХОБЛ, эмфизема легких	12	5,45
Постмиокардитический кардиосклероз	4	1,82
ДКМП	1	0,45
Интоксикация алкоголем	5	2,28
Идиопатические нарушения ритма сердца	7	3,18

ритмические препараты I класса по классификации E. Vaughan-Williams. Так, по результатам многоцентровых популяционных исследований CAST (Cardiac Arrhythmias Trial investigators, 1989, 1992), показано, что длительное применение антиаритмических препаратов IC класса увеличивает смертность пациентов, перенесших инфаркт миокарда [12,14]. Большое количество побочных эффектов существенно ограничивает применение ряда других высокоэффективных препаратов – таких, как амиодарон. Поэтому поиск новых антиаритмических препаратов с высокой клинической эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов остаётся актуальным. Наиболее перспективным в этом направлении представляется поиск антиаритмических средств со свойствами III класса по E. Vaughan-Williams, поскольку широкий спектр антиаритмического действия позволяет рассчитывать на эффективность данных препаратов практически при любых нарушениях ритма сердца [10,11]. Результатом такого поиска явилось разработанное в химико-фармакологическом институте синтезированное соединение, впоследствии получившее название «нибентан». Выпускается в виде 1% раствора для внутривенного введения (ампулы по 2,0 мл). Структурная формула нибентана:

[N-(4-нитробензоил)-N-диэтил-1-фенил-1, 5-пентандиамина гидрохлорид].

Новый антиаритмик III класса нибентан, по данным литературы, является эффективным средством купирования пароксизмов фибрилляции предсердий и суправентрикулярной тахикардии [7, 8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности нибентана, его фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, а также его влияния на перфузию и кинетику миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

В исследование включено 220 пациентов: 128 мужчин и 92 женщины (средний возраст – 53 года) с нарушениями сердечного ритма в виде ФП (n=128), трепетания предсердий (ТП) (n=52), суправентрикулярной тахикардии (СТ) (n=31), суправентрикулярной экстрасистолии (СЭ) (n=7) (табл. 1).

Основные заболевания, на фоне которых развились нарушения сердечного ритма, представлены в табл. 2. Подгруппы пациентов по длительности нарушения ритма сердца представлены в табл. 3.

Протокол введения нибентана

Применялся 1% раствор нибентана для внутривенного введения. Препарат вводили в периферическую вену через кубитальный катетер. Перед введением дозу нибентана растворяли в 20 мл изотонического раствора NaCl. Болюсное введение продолжалось 5 мин. Всем пациентам за 15 минут до введения препарата выполнялась внутривенная инфузия KCl в дозе 10-15 мг/кг и MgSO4 в дозе 25-30 мг/кг.

Использовали 4 схемы введения нибентана (табл. 4). Шаг введения составлял 15 минут. Условием для применения каждого последующего болюса была неэффективность предыдущего; II и IV схемы предусматривали не только антиаритмический эффект, но и изучение переносимости препарата.

У всех больных, вошедших в исследование, с момента поступления в отделение кардиореанимации осуществлялся контроль за общим состоянием, поведением, частотой дыхания, диурезом, температурой тела, субъективными ощущениями. Проводился непрерывный мониторинг АД, ЧСС с помощью компактных мониторов SMK 250 фирмы «Hellige» (Германия) с фиксацией показателей исходно, через 10, 30, 60 мин от начала введения первого болюса и через 2,

Таблица 3

Подгруппы пациентов по длительности нарушения ритма сердца

Продолжительность	Мерцание предсердий	Трепетание предсердий	Суправентрикулярная тахикардия	Суправентрикулярная экстрасистолия
От 2-х часов до 2-х суток	85	40	24	5
от 2-х суток до 1 месяца	36	12	7	2
от 1-го до 6-ти месяцев	7	-	-	-
Итого	128	52	31	7

Примечание: в таблице не учтены 2 случая ЖТ. 6, 12, 24, 48 ч от начала терапии. В то же время прово-

Таблица 4

Использованные дозы и схема введения нибентана

Схема	Величина болюса, мг/кг	Суммарная доза
I	0,125	0,125
II	0,25	0,25
III	0,25±0,125	0,375
IV	0,25±0,125±0,125	0,5

дился контроль ЭКГ в 12 отведениях (электрокардиограф Cardiotest EK 51 фирмы Hellige, Германия). Для получения более подробной информации о влиянии нибентана на сократительную функцию миокарда, фракцию выброса, делали ЭхоКГ на аппарате «General Electric RX-T400». Холтеровское мониторирование производилось в течение 24 часов с момента введения нибентана. В работе использовали систему «Medilog 4500» («Oxford medical systems», Великобритания) и «Epicardia» («Hellige», Германия).

Оценку влияния нибентана на перфузию и функцию миокарда ЛЖ выполняли на камере для сцинтиграфии фирмы Siemens – E. SAM. Показатели проводимости, возбудимости определяли методом ЧПЭС, стимуляция проводилась отечественным чреспищеводным кардиостимулятором ЭКСПД-Д с подключением командного универсального стимулятора «VHS-20» («Biotronic», Германия). Электролитный баланс: Mg и Ca определяли на аппаратуре фирмы FP – 901M, LabSystems (Финляндия), а K и Na – на аппаратуре фирмы Microlyt kone (Финляндия). Коагулограмму определяли на термостате с прозрачными стеклами (ручной метод).

Реологические показатели крови, АЧТВ, протромбиновое время, КФК, КФК-МВ измерялись по общепринятой методике. Фармакокинетика и фармакодинамика нибентана, а также определение его метаболитов в плазме крови человека изучались методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.

В исследование не включались больные, принимавшие в течение двух последних недель сердечные гликозиды, с синдромом слабости синусового узла, АВ блокадами II-III степени, с явлениями почечной и печеночной недостаточности, больные с клиническими признаками острого инфаркта миокарда.

Результаты исследования

Антиаритмическая эффективность нибентана.

У 7 пациентов с частыми предсердными экстрасистолами среднечасовое количество эктопических комплексов на протяжении исходного периода составило 785 ± 90 , а на фоне действия нибентана – 563 ± 103 , т.е. существенно не изменялось. Значимый антиаритмический эффект был отмечен только в одном из 7 случаев, когда количество эктопических комплексов снизилось более, чем на 90% – с 754 до 37 в час. Таким образом, при лечении этого вида аритмий эффективность препарата была признана «неудовлетворительной».

Изучена эффективность нибентана у 31 пациента с суправентрикулярной тахикардией. Из них у 24 нарушения ритма были от 2-х часов до 2-х суток, а у 7 – более 2-х суток. Препарат вводился в дозе 0,125 мг/кг по протоколу. Через 5-7 минут от начала введения наблюдалось восстановление синусового ритма. В 5-ти случаях отмечена неэффективность терапевтической дозы нибентана, что могло быть обусловлено длительностью пароксизма (> 2-х суток). Этим пациентам препарат вводили повторно по схеме II, при этом суммарная доза нибентана составила 0,25 мг/кг.

В целом эффективность нибентана при данном виде аритмии составила 96,8%.

Всем пациентам данной группы вводился нибентан в дозах 0,125 – 0,5 мг/кг, что соответствует I, II, III, IV схемам введения препарата. В целом по группе антиаритмический эффект был достигнут у 80 пациентов из 85 (94,1%). При этом у 3 пациентов ритм был восстановлен в период от 4 до 6 часов от начала терапии. Поскольку нельзя исключить спонтанного купирования пароксизмов, введение препарата в этих 3-х случаях было признано неэффективным. Диапазон эффективных доз составил $0,169 \pm 0,048$ мг/кг, среднее время наступления эффекта – $10,14 \pm 7,1$ мин.

Как следует из табл. 5, у больных с ФП давностью от 2-х часов до 2-х суток эффективность составила 94,1% при среднем времени купирования $10,14 \pm 7,1$ мин.

В группе из 36 пациентов со сроками ФП от 2-х суток до 1-го месяца средняя эффективная доза нибентана составила $0,209 \pm 0,082$ мг/кг, среднее время восстановления синусового ритма – $13,1 \pm 8,1$ мин. Всем

Таблица 5

Антиаритмическая активность нибентана у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий длительностью от 2-х часов до 2-х суток (n=85, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность	Время наступления эффекта, мин.
0,187±0,094	0,169±0,048	94,1	10,14±7,1

Таблица 6

Показатели антиаритмической активности нибентана у больных с фибрилляцией предсердий длительностью более 2-х суток (n=36, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность, %	Время наступления эффекта, мин.
0,221±0,052	0,209±0,082	77,8	13,1± 8,1

Таблица 7

Показатели антиаритмической эффективности нибентана у больных с фибрилляцией предсердий от 1 до 6 месяцев (n=7, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность %	Время наступления эффекта, мин.
0,392±0,056	0,425±0,018	71	41,1±1,5

Таблица 8

Показатели антиаритмической активности нибентана у больных с пароксизмальной формой трепетания предсердий длительностью от 2-х часов до 2-х суток. (n=40, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность %	Время наступления эффекта, мин.
0,225±0,032	0,203±0,057	87,5	13,22±8,5

Таблица 9

Показатели антиаритмической активности нибентана у больных с трепетанием предсердий длительностью от 2 суток до 1 месяца (n=12, M±sd)

Общая доза, мг/кг	Эффективн. доза, мг/кг	Эффективность %	Время наступления эффекта, мин.
0,260 ±0,042	0,262±0,053	83,3	28,2±6,7

пациентам вводился препарат по I схеме, эффективной она оказалась у 17 больных; 19-ти пациентам нибентан вводился по II схеме, эффект был получен у 5 больных, величина болюса составила 0,25мг/кг; 14-ти пациентам нибентан вводили по III схеме, и эффект купирования ФП отмечался у 4-х больных. IV схему введения применяли у 10 пациентов, но эффект был выражен только у 2-х больных. Как видно из табл. 6, при применении всех схем введения у больных данной группы антиаритмическая эффективность нибентана составила 77,8% (у 28 из 36 пациентов).

В табл. 7 представлена группа из 7 пациентов с ФП длительностью до 6 месяцев. Антиаритмическая эффективность нибентана в этой группе составила 71%. Двум пациентам были введены болюсы нибентана, соответствующие I и II схемам, которые оказались неэффективными. Двум больным вводился нибентан по III схеме, и двум – по IV схеме, что привело к восстановлению синусового ритма. Среднее время восстановления синусового ритма составило 41,1±1,5 мин, средняя эффективная доза – 0,425±0,018 мг/кг.

Антиаритмическая эффективность нибентана оценена у 52-х пациентов с трепетанием предсердий.

Как видно из табл. 8, эффективность нибентана у

40 пациентов с пароксизмом ТП от 2-х часов до 2-х суток составила 87,5% (у 35 из 40). I схема введения нибентана оказалась эффективной у 19 больных, II схема – у 7 больных, III – у 6 и IV – у 3-х. Средняя эффективная доза составила 0,203 мг/кг, а среднее время купирования пароксизма ТП – 13,22 минуты.

Как следует из табл. 9, в группе пациентов с ТП от 2-х суток до 1 месяца в 10 случаях из 12 был восстановлен синусовый ритм, что составляет 83,3%. При этом средняя эффективная доза нибентана составила 0,262 мг/кг, а среднее время восстановления синусового ритма – 28,2 мин.

Таким образом, у пациентов с пароксизмом ФП сроком от 2-х часов до 2-х суток средняя эффективная доза нибентана составила 0,169 мг/кг, а с пароксизмом ТП этих же сроков средняя эффективная доза была 0,203 мг/кг, т.е. доза препарата была достоверно ниже при купировании ФП, чем при ТП ($p < 0,05$). У пациентов с персистирующей формой ФП и ТП от 2 суток до 1 месяца отмечалась недостоверная тенденция к увеличению средней эффективной дозы: при ФП она составила 0,209±0,082 мг/кг, а при ТП – 0,262 ± 0,053мг/кг ($p > 0,05$). Средние эффективные дозы при ФП давностью от 1 до 6 мес. составили 0,425мг/кг, а синусовый ритм восстановился у 5 из 7

Таблица 10

Влияние нибентана на перфузию и кинетику миокарда ЛЖ

Код пациентов	Индекс нарушения перфузии		Индекс нарушения функции эндокарда		Индекс нарушения кинетики миокарда	
	покой	нибентан	покой	нибентан	покой	нибентан
С	0	0	0	1	4	22
Б	9	4	6	5	6	5
Б	18	14	0	2	18	28
Т	0	3	13	16	9	15
Т	7	2	6	0	12	5
К	12	5	2	1	17	4
С	34	38	26	23	43	41
С	11	10	29	31	14	12
П	13	11	16	11	4	6
Т	21	21	13	27	18	21
Б	26	25	47	47	44	40
К	14	6	3	1	17	6

Таблица 11

Динамика SCORE (метод статистики меток)

Индекс нарушения перфузии	Индекс нарушения функции эндокарда	Индекс нарушения кинетики миокарда
0	±1	±18
-5	-1	-1
-4	±2	±10
±3	±4	±6
-5	-6	-7
-7	-1	-13
±4	-3	-2
-1	±2	-2
-2	-4	±2
0	±14	±3
-8	-2	-11
-1	0	-1
Сумма -26	±6	±2

пациентов. Значимых различий доз внутри группы больных с постоянной формой ФП и ТП не было.

Антиаритмическая эффективность нибентана у пациентов с пароксизмальной формой ФП при дозе 0,125 мг/кг приближается к 70%, тогда как у больных с постоянной формой ФП (сроком от 1 до 6 мес.) эффективность этой дозы существенно ниже, около 30%. При всех сроках мерцания, трепетания предсердий эффективность нибентана возрастала при увеличении дозы от 0,125 до 0,375 мг/кг, однако при применении дозы 0,25 мг/кг колебалась от 30% до 95%.

У пациентов с ФП от 2-х часов до 2-х суток среднее время купирования пароксизма колебалось от 3 до 64 минут и составило, в среднем, 10,17±7,1 мин.

У пациентов с ФП от 2-х суток до 1-го месяца среднее время от начала введения нибентана до восстановления синусового ритма колебалось в пределах от 2 до 54 минут (среднее время купирования – 13,1±8,1 мин).

При купировании ФП сроком от 1-го до 6 месяцев время купирования приступа было продолжительнее,

чем при пароксизмальной форме и составило, в среднем, 41,1±1,5 мин ($p<0,001$).

Время купирования пароксизмов ТП сроком от 2-х часов до 2-х суток колебалось в пределах от 4 до 64 минут (среднее время составило 13,22±8,5 мин).

У пациентов с ТП сроком от 2-х суток до 1-го месяца время от начала введения и до восстановления синусового ритма колебалось в пределах от 4 до 54 минут (среднее время купирования составило 28,2±6,7 мин).

Нами проанализирована зависимость эффективности нибентана от величины левого предсердия (ЛП) у больных с пароксизмальной и постоянной формами мерцания и трепетания предсердий. Так, в группе больных с ФП сроком от 2-х часов до 2-х суток препарат был эффективен у 80 пациентов из 85 (94,1%). При этом у пациентов с увеличенным ЛП (средний размер ЛП=4,38 см) эффективность нибентана составила 68,7%, а в группе с нормальными размерами ЛП (средний размер ЛП =3,6 см) – 78,5%. Средние эффективные дозы нибентана в обеих груп-

Таблица 12

Показатели сократительной функции миокарда, по данным ЭхоКГ, у больных до и после введения нибентана (n=10, M±sd)

Время, мин	ИКДО, мл/м ²	ИКСО мл/м ²	ФВ, %
0	63,7±4,8	26,3±2,3	60,3±2,4
30	63,0±3,1	24,71±1,5	61,2±2,0
120	63,0±3,3	24,81 ±1,9	60,4±1,6

Таблица 13

Динамика показателей электролитов на фоне введения нибентана

Показатели	Исходно	Через 15 минут	Через 24 часа
Калий, Мм/л	4,5±0,1	4,1±0,1	4,4±0,2
Кальций, Мм/л	2,35±0,3	2,44±0,3	2,30±0,1
Натрий, Мм/л	144,7±0,7	144,3±0,6	145±0,7

Таблица 14

Динамика показателей Mg на фоне введения нибентана (n=40, M±sd)

До введения (Мм/л)	Через 15 минут после введения нибентана (Мм/л)	Через 24 часа (Мм/л)
0,86±0,008	1,23±0,3	0,85±0,076

пах, соответственно, составили 0,162±0,025 и 0,173±0,034 мг/кг, т.е. были несколько выше в группе больных с нормальными размерами ЛП.

При ТП сроком от 2-х часов до 2-х суток синусовый ритм сердца был восстановлен на фоне введения нибентана у 35 пациентов (87,5%) имевших нормальные размеры Л.П, в среднем 3,65 см. Средняя эффективная доза составила 0,203±0,057 мг/кг.

Нибентан был эффективен у 5 из 7 пациентов с ФП сроком от 1-го до 6-ти месяцев (71%). При этом в группе больных с увеличенным ЛП(средний размер ЛП=4,82 см) эффективность препарата составила 81,1%, а в группе с нормальными размерами ЛП(средний размер ЛП=3,54 см) – 62,4%. Средние эффективные дозы нибентана в обеих группах соответственно составили 0,392±0,056 и 0,425±0,018 мг/кг, т.е. были выше в группе больных с нормальными размерами ЛП.

Нибентан продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с ТП сроком от 2-х суток до 1-го месяца. Купирующий эффект был достигнут у 10 из 12 пациентов (83,3%). При этом в группе больных с увеличенным ЛП (средний размер =4,95 см) эффективность препарата составила 80%, а в группе с нормальными размерами ЛП (средний размер ЛП=3,54 см) – 100%. Средние эффективные дозы нибентана в обеих группах составили 0,262 ±0,053 и 0,234±0,034 мг/кг, т.е. были незначительно выше в группе больных с увеличенными размерами ЛП. У 2-х пациентов, у которых синусовый ритм сердца не был восстановлен, размер ЛП был равен 5,5 см, т.е. был значительно выше нормы.

В 2 случаях из 220 восстановление синусового ритма проходило через период 2-5 сек асистолии. У 3-х пациентов синусовый ритм восстанавливался через 30 -120 мин периода AV- узлового ритма.

Влияние нибентана на показатели сердечного ритма

Влияние нибентана на частоту сердечных сокращений во время купирования ФП/ТП, а также после восстановления синусового ритма исследовали у 50 больных. У 35 пациентов во время купирования ФП отмечалось снижение ЧЖС уже на 1-2 мин после начала введения нибентана, а сразу после восстановления синусового ритма у 22 пациентов ЧСС был 45-55 в /мин. При купировании ТП 2:1 в процессе введения нибентана отмечалось снижение ЧЖС с изменением коэффициента проведения от 2:1 до 3:1,4:1, а затем наступало восстановление синусового ритма. У 7 больных после купирования ФП/ТП на протяжении первого часа наблюдалась синусовая брадикардия с ЧСС 23-44 в /мин. У 3 из 7 брадикардия сопровождалась гипотензией до 90/60 мм рт.ст. со спонтанным восстановлением АД уже через 0,5-1,5 часа. Указанные изменения сохранялись более 6 ч с нормализацией ЧСС. Имевшие место брадикардия и артериальная гипотензия не требовали медикаментозной коррекции.

Влияние нибентана на показатели проводимости

Нибентан не вызывал значимых изменений PQ и продолжительности комплекса QRS. Продолжительность интервала PQ после восстановления синусового ритма изменялась в течение 30 минут с 163± 9 мс до 172±10 мс. Увеличение абсолютной продолжительности интервалов QT регистрировалось с 3-5 минуты от начала введения препарата. Изменения продолжали отмечаться в течение 20-30 минут при увеличении интервала QT до 595,63 мс. Удлинение интервала QT сохранялось на протяжении 12 часов с последующим возвращением к исходному значению через 24 часа. С целью изучения влияния нибентана на функцию синусового узла и

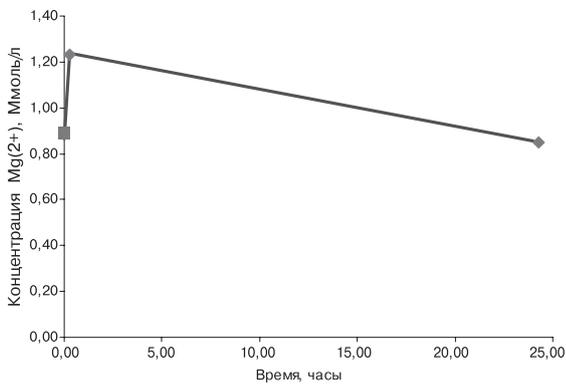


Рис. 1.

время проведения по АВ-узлу 10 пациентам проводили ЧПЭС на фоне синусового ритма и анализировали изменения показателей среднего сердечного цикла (ССЦ), время восстановления синусового узла (ВВСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), а также «точки Венкебаха». Исходно у всех пациентов стимуляция предсердий приводила к развитию АВ блокады II степени на уровне АВ-узла. После введения нибентана тот же уровень блокады (АВ-узел) наблюдался у 6 больных, а значения «точки Венкебаха» снизились от 190 имп/мин до 155 имп/мин. Влияние нибентана на функцию синусового узла проявилось умеренно: так, ССЦ удлинился, в среднем, от 675 мс до 735 мс (на 8,2%), но при этом КВВФСУ уменьшилось на 14,3% (в среднем от 318 мс до 275 мс). Наиболее специфичным влиянием нибентана на показатели ЭКГ было появление у 93% больных зубца U, одновременно со снижением амплитуды зубца Т в отведениях V1 – V6. Зубец U обычно появлялся через 3-5 минут от начала введения препарата. Максимальное значение средней амплитуды зубца U отмечено на 30-й минуте от начала введения препарата и соответствовало 0,267мВ. Через 5-6 часов от начала введения препарата зубцы U регистрировались у 90% больных, к 24-часу у – 25%, а через 48 часов они полностью исчезали. У большинства больных на фоне действия нибентана наблюда-

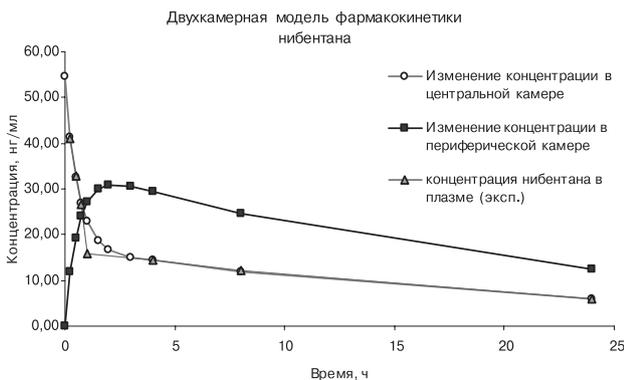


Рис. 3.

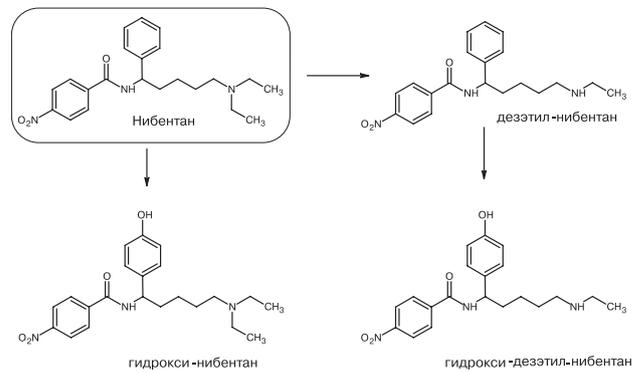


Рис. 2. Схема метаболизма нибентана

лось снижение амплитуды зубца Т, а у 87% больных после введения препарата появлялись отрицательные зубцы Т в грудных отведениях. Отрицательные зубцы Т возникали на фоне и после купирования пароксизмов ФП, ТП, СВТ.

Влияние нибентана на перфузию и функции миокарда ЛЖ

В связи с тем, что после введения нибентана регистрировались отрицательные зубцы Т, проведена оценка перфузии и функции миокарда левого желудочка при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с Tc 99- тетрофосмином (препарат для оценки перфузии), синхронизированной с ЭКГ. В исследование вошли 12 пациентов с ИБС и синусовым ритмом. В табл.10 приведены данные исследования до и после терапевтической дозы нибентана, выраженные в расчетных индексах. При этом отрицательные значения индексов отражают ухудшение функции ЛЖ..

Как показано в табл. 11, в ответ на введение нибентана достоверных локальных переходящих дефектов перфузии ЛЖ не выявлено (SCORE>8). Более того, у 10 из 12 пациентов отмечалась тенденция к улучшению равномерности распределения перфузии. В то же время при оценке нарушений кровоснабжения эндокарда и кинетики стенки ЛЖ улучшение отмечено у 7 из 12 пациентов.

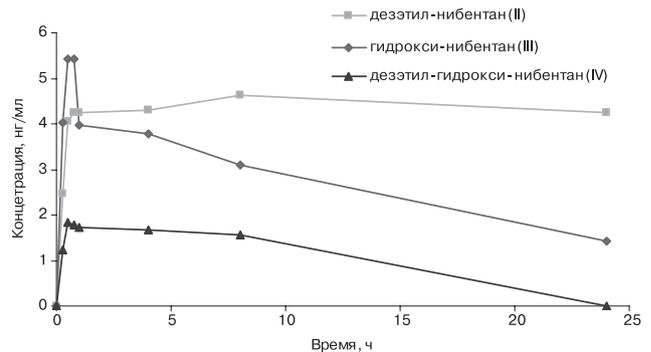


Рис. 4.

Влияние нибентана на гемодинамику

Из 220 случаев применения нибентана значимая артериальная гипотензия отмечалась в 3 случаях на фоне брадикардии сразу после восстановления синусового ритма с восстановлением исходного АД в течение 0,5-1,5 часа. Изучение влияния нибентана на сократительную функцию сердца проведено с помощью ЭхоКГ у 10 пациентов. У всех 10 больных при введении препарата в дозе 0,125 мг/кг-0,5 мг/кг как индивидуальные, так и среднegrupповые значения показателей сократительной функции миокарда ЛЖ существенно не изменялись и сохранялись в пределах нормальных значений (табл.12)

Как видно из табл. 13, нибентан существенно не влиял на плазменные показатели Са, К, Na, оставшиеся в пределах физиологических значений как до, так и после введения нибентана.

Для изучения возможной взаимосвязи концентрации ионов Mg в плазме и потенциального аритмогенного действия нибентана, группе пациентов из 40 человек (табл. 14), которым при введении нибентана не вводился сульфат магния.

Изменение концентрации Mg в плазме характеризовалось тенденцией к его повышению через 15 минут после введения препарата (от 0,61 Мм/л до 2,18 Мм/л, в среднем $1,23 \pm 0,3$ Ммоль/л) $p < 0,05$. Эта тенденция сохранялась на протяжении 8 часов, затем через 24 часа показатели возвращались к физиологической норме – в среднем, $0,85 \pm 0,07,6$ (рис. 1). Из 40 пациентов у 9 уровень Mg при введении нибентана не изменялся.

Изменения уровня Mg плазмы крови сочетались с увеличением интервала QT более 600 мс, а также пробежками ЖТ. И увеличением времени купирования нарушений ритма сердца от 40 мин до 4-х часов.

Фармакокинетика нибентана

Фармакокинетика нибентана изучалась у 20 пациентов с пароксизмами ФП (n=15) и ТП (n=5) длительностью от 2-х часов до 2-х суток. Концентрация нибентана в плазме крови определялась до введения нибентана (фон), затем через 15, 30, 45 мин., 1 ч, 4 ч, 8 ч, 24 часа от начала введения. Установлено, что в

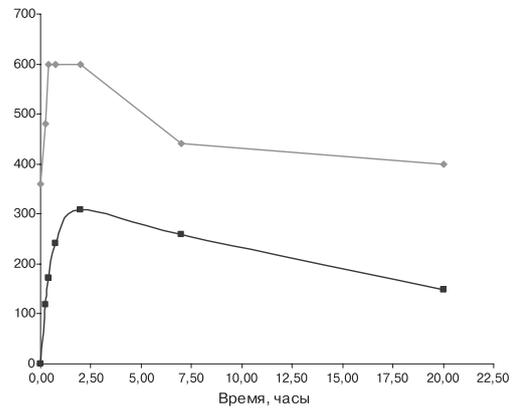


Рис. 5.

плазме крови масс-спектр самого нибентана состоит всего из одного характерного иона, это протонированный молекулярный ион $[M \pm H]^{\pm} - 384$ m/z. Полученный масс-спектр и время удерживания полностью совпадают с масс-спектром и временем удерживания стандартного раствора нибентана.

Идентификация метаболитов нибентана основывалась на ВЭЖХ-МС спектрах. Неизмененный нибентан (I) (рис. 4) выходит из колонки на 15 мин, молекулярный ион – 384 m/z. Моно-гидрокси-метаболит (III) с молекулярным ионом – 400 m/z выходит на 11,8 мин. Дезэтил-метаболит (II) с молекулярным ионом – 356 m/z выходит из хроматографической колонки на 14,1 мин, и дезэтил-гидрокси-метаболит (IV) с молекулярным ионом – 372 m/z выходит на 10,8 мин.

Таким образом, полученные результаты показывают, что в плазме крови человека после приема нибентана присутствуют его моно-гидроксилированный, дезэтилированный и дезэтил-гидроксилированный метаболиты. Дезэтилированный и дезэтил-гидроксилированный метаболиты были найдены в плазме крови человека впервые.

Предполагаемая схема метаболизма нибентана представлена на рис. 2. При проведении сравнительного анализа различных методов пробоподготовки было показано, что нибентан и дезэтилированный метаболит выводятся из организма в свободном виде,

Таблица 15

Зависимости длительности нарушений ритма, эффективной дозы нибентана и времени купирования нарушения ритма сердца

Вид нарушения ритма сердца	Эффективная доза нибентана мг/кг	Время купирования, мин
ФП от 2ч до 2-х суток	0,169	10,14
ФП от 2 сут. до 1 мес.	0,209	13,1
ФП от 1 мес. до 6 мес.	0,425	41,1
ТП от 2ч до 2-х суток	0,203	13,22
ТП от 2 сут. до 1 мес.	0,262	28,2
ТП от 1 мес. до 6 мес.	-	-

а его гидроксированные метаболиты на 70-80% – в свободном виде, на 10-20% – в виде глюкуроновых кислот и на 10% – в виде сульфатов.

Как видно из рис. 3, концентрация нибентана в центральной камере и плазме крови снижается уже к 1-му часу, тогда как к этому времени отмечается резкий рост концентрации препарата в периферической камере и достигает своего максимума к 2-3 часам, постепенно концентрация нибентана снижается к 24 часу.

На рис. 4 показана концентрация и время существования идентифицированных нами метаболитов нибентана. Самый максимально быстро нарастающий в плазме человека метаболит нибентана – это гидрокси-нибентан. Его пик отмечается на 10-й минуте, затем к исходу 1-го часа уменьшается с 6 до 3,75 нг/мл, к 6-му часу – 2,88 нг/мл и затем практически концентрация гидрокси-нибентана к 18 часу становится ниже 0,89 нг/мл. В связи с данным наблюдением можно предположить, что антиаритмический эффект нибентана связан именно с этим метаболитом, т.к. среднее время купирования ФП и ТП происходит в среднем к 10-15 минуте. В это же время отмечается резкий подъем концентрации ионов $MgSO_4$ в плазме крови в от 0,61 Мм/л до 2,18 Мм/л, в среднем: $1,23 \pm 0,3$ Ммоль/л (рис. 1). По данным ЭКГ мониторинга, происходит увеличение интервала Q-T (в отдельных случаях до 600 мс). Однако дальнейшее увеличение интервала Q-T зависит от дезэтил-нибентана, концентрация которого нарастает к 40-й минуте, а его пик – к 6-му часу до 5,5 нг/мл. и плато дезэтил-нибентана держится неизменно в течение суток. В связи с этим можно предположить, что купирование нарушения ритма, (как ФП, так и ТП) в сроки одного часа и более происходит именно под действием дезэтил – нибентана. Можно полагать, что проаритмогенный эффект зависит тоже от этого метаболита. Связь длительности интервала Q-T с концентрацией нибентана в плазме крови показана на рис. 5.

В эксперименте на животных (Розенштраух Л.В. и соавт., 2002) показано дозозависимое влияние нибентана на эффективные рефрактерные периоды предсердий (ПЭРП) и желудочков (ЖЭРП). Показано также увеличение рефрактерных периодов после введения нибентана в дозе 0,25 мг/кг, через 4,5 часа сохраняется 51% эффекта препарата в предсердиях и 64% – в желудочках.

Наше исследование по изучению фармакокинетики нибентана полностью соответствуют литературным данным. Эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, изученные на сердце собак коррелируют с концентрациями в плазме обнаруженных нами метаболитов в плазме крови человека после внутривенного введения нибентана пациентам в дозе 0,125 мг/кг.

Обсуждение

В нашем исследовании показано, что антиаритмический препарат III класса нибентан при внутривенном введении в дозах от 0,125 мг/кг до 0,375 мг/кг оказывает выраженный антиаритмический эффект при лечении пароксизмов суправентрикулярных тахикардий.

В табл. 15 представлены данные зависимости длительности нарушений ритма, эффективной дозы нибентана и времени купирования нарушения ритма сердца.

Эффективность при ФП от 2-х часов до 2-х суток составила 94,2%; при ФП до 1-го месяца – 77,8%, при ФП более 1-го месяца (до 6 мес) эффективность = 71%.

Эффективность при ТП от 2-х часов до 2-х суток – 87,5%, при ТП от 2-х суток до месяца – 83,3%.

Исследование показало, что эффективность нибентана возрастает в диапазоне доз от 0,125 мг/кг до 0,375 мг/кг. Для восстановления ритма при ФП требуются меньшие дозы препарата, чем у пациентов с мерцанием предсердий, а при пароксизмальных формах аритмии – меньшие дозы, чем при постоянных. Терапию целесообразно начинать с меньшей дозы – 0,125 мг/кг, постепенно увеличивая ее с учетом состояния пациента и показателей ЭКГ. В связи с этим оптимальная схема введения нибентана предусматривает по показаниям последовательное введение трех болюсов препарата по 0,125 мг/кг с интервалом 15-20 мин. Средняя доза в наших наблюдениях составила 0,25 мг/кг, однако, чем больше давность нарушения ритма, тем большая доза требовалась для его купирования. Этим можно объяснить увеличение интервала Q-Tс в среднем на $34,8 \pm 14,6\%$. Замедление реполяризации миокарда желудочков сопровождается не только увеличением интервала Q-Tс (корректированный) на ЭКГ, но и снижением амплитуды зубцов Т. Также отмечается появление зубца U, которое наблюдалось практически у всех больных в грудных отведениях ЭКГ. Появление зубца U в настоящее время связывают с феноменом «ранней постдеполяризации», проявляющимся во 2-й или 3-й фазе потенциала действия желудочковых волокон миокарда и, как полагают, обусловленным током кальция внутрь клетки [8,9].

Нибентан вызывал снижение ЧСС. Причины брадикардического действия препаратов III класса не совсем ясны. Предполагают, что оно обусловлено нарастанием времени достижения максимального диастолического потенциала вследствие увеличения продолжительности потенциала действия клеток синусового узла. Снижение под действием нибентана частоты волн мерцания, трепетания предсердий можно объяснить с позиции замедления проведения возбуждения в предсердиях вследствие увеличения относи-

тельного рефрактерного периода предсердных волокон.

При помощи метода томосцинтиграфии установлено, что появление отрицательного зубца Т не имеет ишемической природы, а, вероятно, связано с действием нибентана на ионные каналы. Более того, у 10 пациентов отмечена тенденция к улучшению перфузии и кинетики миокарда ЛЖ. Можно предположить, что это обусловлено нарастанием времени диастолической релаксации и, как следствие, улучшением кровоснабжения миокарда.

Среди 220 наблюдений отмечались случаи желудочковой экстрасистолии, пробежки желудочковой тахикардии по 6-9 комплексов. Наиболее серьезным побочным эффектом было развитие 7 случаев желудочковой тахикардии типа «пируэт», купированных дополнительным введением магния сульфата или ЭИТ и восстановление синусового ритма через кратковременную асистолию. У 3-х пациентов отмечалась гипотензия на фоне брадикардии после введения нибентана, не требующая медикаментозной коррекции.

Возможность развития желудочковой тахикардии и кратковременной асистолии при медикаментозной кардиоверсии нибентаном требует его применения в условиях кардиореанимационного отделения (блока интенсивной терапии).

Выводы

1. Отечественный препарат нибентан, вводимый из расчета 0,125 - 0,250 мг/кг, является эффективным антиаритмическим средством для купирования суправентрикулярных нарушений ритма. Нибентан может быть рекомендован для клинического применения в неотложной кардиологической практике, в условиях специализированных блоков и отделений кардиореанимации.

Литература

1. Внезапная сердечная смерть (Рекомендации Европейского Кардиологического Общества)/ Под ред. проф. Н.А. Мазур — М.: Медпрактика-М, - 2003. с.-4-29.
2. Розенштраух Л.В., Юрьев С.А., Юшманова-Ракова А.В. Наблюдения за активностью волокон венозного синуса, предсердий и желудочка при пароксизмах аритмий, возникающих на фоне вагусного торможения // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1967. LIII-№7, с.-801-807.
3. Розенштраух Л.В., Юшманова А.В., Удельнов М.Г. Сопоставление мембранных потенциалов в двух пунктах предсердий при аритмиях нейрогенной природы// Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1969., LV-№1, с.-55-61.
4. Розенштраух Л.В., Холопов А.В., Юшманова А.В. Связь между образованием «проводящих коридоров» в заторможенных вагусом зонах и развитием аритмий// Биофизика. 1972, том XVII, вып. 6, с.-1098-1103.
5. Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий// Кардиология. 1994. №5, с.45-53.
6. Виноградова Т.М., Юзюк Т.Н., Федоров В.В. и др. Возникновение локальной невозбудимости в синусовом узле при раздражении внутрисердечных парасимпатических нервов // Кардиология. 1995. №4, с.- 34-42.

2. Нибентан не оказывает значимого гипотензивного воздействия и может быть препаратом выбора для купирования пароксизмов суправентрикулярных аритмий у больных с артериальной гипотонией, включая случаи аритмогенного коллапса.

3. Введение нибентана не приводит к нарушениям перфузии миокарда у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом.

4. В ряде случаев для стойкого купирования суправентрикулярной аритмии необходимо повторное введение нибентана, что не приводит к ухудшению состояния больных и к усилению побочных эффектов.

5. Длительность нарушения ритма сердца прямо коррелирует с эффективной дозой нибентана и временем купирования аритмии.

6. Фармакокинетика и динамика плазменной концентрации нибентана и его метаболитов во времени совпадают с началом антиаритмического действия (7,5-15 мин.), удлинением интервала QT до 600 мс в течение 10-15 часов после восстановления синусового ритма и последующей нормализацией QT к 24 часам.

7. При исследовании фармакокинетики и метаболизма нибентана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии — было выявлено 3 его метаболита — гидрокси-метаболит (III), дезэтил-метаболит (II) и дезэтил-гидрокси-метаболит (IV). Основным и долгоживущим метаболитом нибентана является дезэтилированный метаболит (II). Дезэтилированный- и дезэтил-гидроксилированный метаболиты были определены в плазме крови человека впервые.

8. При введении нибентана в дозе 0,125 мг/кг отмечалось 7 случаев ЖТ типа «пируэт». При исследовании экстракардиальных эффектов нибентана значимых осложнений не зафиксировано.

7. Федоров В.В., Виноградова Т.М., Богданов К.Ю., Розенштраух Л.В. Холинолитическая активность антиаритмического препарата «нибентан» // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1999. 85-№3. с.-383-393.
8. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 1. Исследование переносимости // Кардиология. 1995. №9, с.-4-15.
9. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нибентана- нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение №2. Эффективность препарата у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма// Кардиология. 1996. №6, с.-28-37.
10. Розенштраух Л.В., Руда М.Я., Голицын С.П. и др. Новый отечественный антиаритмический препарат III класса нибентан: от экспериментальных исследований к клинической практике// Кардиология. 2003. №6, с.-66-68.
11. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Нибентан предотвращает развитие фибрилляции предсердий, вызываемой у собак введением ацетилхолина в артерию синусового узла//Кардиология. 2000. №4, с.-53-61.
12. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Изучение отрицательного хронотропного действия нового отечест-

- венного антиаритмического препарата III класса нибентана в предсердиях млекопитающих в условиях *in vitro* и *vivo*//Кардиология. 2000, №2, с-37-47.
13. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на эксперимен-
- тальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак// Кардиология. 1999, №3, ст. 45-55.
14. Голицын С.П. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями. Актовые лекции. Москва 2002.

Abstract

Clinical effectiveness of a new Russian antiarrhythmic agent nibentan, Class III, was studied in various supraventricular arrhythmias. In total, 220 patients with atrial fibrillation (AF), atrial flutter (AFL), supraventricular tachycardia (SVT) and frequent supraventricular extrasystoles (SVE) were examined. ECG monitoring and echocardiography data, electrolyte balance and blood biochemistry were assessed. Left ventricular myocardial kinetics and perfusion were studied by computed Tc-99 scintigraphy (Siemens-E. CAM camera, two detectors, 90 degree rotation, 16 gates per cardiac cycle; data analysis with 4DM spect program). Nibentan pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as its metabolite levels, were measured with highly effective chromatography-mass spectrometry.

Nibentan was highly effective in various supraventricular arrhythmias, without affecting central hemodynamics or left ventricular perfusion. There was a positive correlation between nibentan administration time, its active metabolite detection, plasma Mg level increase, and QT interval elongation.

Conclusion: Nibentan, a new antiarrhythmic agent, is highly effective for supraventricular paroxysmal arrhythmias (AF, AFL, SVT) management. Due to long QT and ventricular tachycardia risk, nibentan should be administered at cardiac resuscitation departments or intensive care units only.

Keywords: Cardiac rhythm, supraventricular arrhythmias, nibentan, effectiveness, pharmacokinetics.

Поступила 10/03-2007

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТАРДИРОВАННОЙ ФОРМЫ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Куприна А.А., Белоусов Ю.Б.

Российский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, кафедра клинической фармакологии, Москва

Несмотря на очевидные достижения последних двух десятилетий в области изучения патогенеза, клиники и лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой не только существенную медицинскую, но и социальную проблему вследствие широкой распространённости, высокого уровня смертности и значительных затрат на лечение этих больных.

По результатам международного исследования АТР-Survey (Angina Treatment Patterns), проведенного в 2001-2002 г в 9 странах Европы, в т.ч. в 18 центрах России, среди российских пациентов преобладали больные стенокардией II и III ФК, причем последних почти в два раза больше, чем в других странах, участвующих в исследовании [1]. Стенокардия как первая манифестация ИБС встречается почти у 50% больных, при этом только около 40-50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение.

Обобщение накопленного клинического опыта, положенное в основу Рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению стабильной стенокардии 2006 г. [2], подтверждает, что основой фармакологического лечения хронической стабильной стенокардии по-прежнему остаются три класса антиангинальных препаратов – бета-адреноблокаторы (БАБ), нитраты и блокаторы кальциевых каналов.

Следует отметить, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов именно бета-адреноблокаторы (при отсутствии противопоказаний к их приёму) предлагаются в качестве средства первого ряда для лечения стабильной стенокардии напряжения.

Таким образом, на сегодняшний момент основной практический вопрос в отношении бета-адреноблокаторов при стенокардии напряжения – в том, какому препарату из этой группы следует отдать предпочтение? Врачу необходимо сделать правильный выбор, учитывая преимущества того или иного препарата. В свою очередь, перед медицинской наукой встаёт задача по дальнейшему углублённому изучению лекарственных средств, уже применяющихся на практике, и выявлению тех их свойств, которые смогли бы помочь практикующему врачу назначить максимально эффективную терапию.

Метопролол является кардиоселективным бета-

адреноблокатором без собственной симпатомиметической активности. Препарат Эгилок Ретард представляет собой особую форму метопролола тартрата с контролируемым высвобождением, созданную на основе матричных технологий и представляющую собой монокристаллическую структуру. Данная форма способствует высвобождению препарата в кишечнике с постоянной скоростью на протяжении 24 часов, что обеспечивает поддержание его высокой и, что немало важно, постоянной концентрации в кровотоке и соответственно – стабильность бета-блокирующего эффекта. Эта особенность препарата Эгилок Ретард во многом облегчает подбор дозы и делает лечение пациентов со стабильной стенокардией напряжения более безопасным.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность применения формы с контролируемым высвобождением метопролола тартрата (препарат Эгилок Ретард, фирмы «EGIS PHARMACEUTICALS» Ltd, Венгрия) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Материал и методы

В исследование было включено 20 амбулаторных больных с клинически II-III функциональным классом стабильной стенокардии напряжения. Средний возраст больных составил $58,3 \pm 6,4$ лет. Исходная характеристика пациентов, принятых в программу настоящего исследования, представлена в табл. 1.

В исследование включались амбулаторные пациенты, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет с клинически II-III функциональным классом стабильной стенокардии напряжения. Диагноз стенокардии напряжения был установлен пациентам не менее чем за 6 месяцев до настоящего исследования, стабильное течение стенокардии напряжения наблюдалось на протяжении не менее 3-х последних месяцев. В течение последних 2 недель отсутствовали какие-либо изменения сопутствующей терапии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения из исследования: сердечная недостаточность (фракция выброса менее 40%); выраженная брадикардия (менее 50 уд. в мин); синдром слабости синусового узла; АВ блокада II или III

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса до лечения препаратом Эгилек Ретард (n=20)

Показатель	n
Пол (муж/жен)	15/5
Средний возраст, лет	58,3±6,4
Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе	16
Инфаркт миокарда в анамнезе	4
Сахарный диабет в анамнезе	2
II/III ФК стабильной стенокардией напряжения	13/7
Сопутствующая терапия:	
Нитраты (постоянно)	8
Нитраты (периодически)	6

степени; стенокардия Принцметала; перенесённый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, нестабильная или прогрессирующая стенокардия в течение последних 3 месяцев до визита отбора; неконтролируемая артериальная гипертензия (САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст на визите отбора (скрининга) по данным офисного измерения АД трёхкратно); артериальная гипотензия (САД<100 мм рт.ст. и/или ДАД<60 мм рт.ст. на визите отбора (скрининга) по данным офисного измерения АД трёхкратно); бронхообструктивные заболевания лёгких; сахарный диабет в стадии декомпенсации; Тяжёлая почечная или печёночная недостаточность (клиренс креатинина ниже 15 мл/мин, креатинин плазмы > 200 мкмоль/л или более чем в три раза повышение АЛТ или АСТ); наличие у пациента противопоказаний к проведению ВЭМ (политопная экстрасистолия или частая (1:10 и более) – желудочковая экстрасистолия (по данным ЭКГ в покое); аортальный стеноз; недавно перенесенная (текущая) тромбоэмболия; недавно перенесенный (текущий) тромбофлебит; острое инфекционное заболевание); любое хроническое заболевание или характеристика образа жизни пациента, которое может помешать проведению исследования (злокачественное новообразование, алкоголизм, лекарственная зависимость, наркомания, серьёзное психическое заболевание и т.д.); участие в других исследованиях менее чем за два месяца до визита отбора.

Длительность программы составляла 3 месяца. После получения письменного информированного согласия на участие в исследовании проводилось полное обследование пациентов до начала терапии препаратом Эгилек Ретард. Оценивались следующие показатели: клинические симптомы стенокардии напряжения на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентами (частота и продолжительность приступов стенокардии, изменение толерантности к физической нагрузке – субъективно); частота сердечных сокращений (ЧСС) по данным офисных измерений; уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по данным офисных измерений; данные электрокардиограммы (ЭКГ) в состоянии покоя; данные лабораторных методов исследования (биохимический анализ крови, общий анализ крови, мочи); изменение толерантности к физической нагрузке (ТФН) (объективно) по результатам велоэргометрии (ВЭМ). При проведении ВЭМ применяли методику ступенчатой непрерывно возрастающей нагрузки (исходная ступень – 25 Вт, длительность ступени – 3 мин, на каждой последующей ступени нагрузку увеличивали на 25 Вт). Нагрузку проводили до возникновения клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда: депрессия сегмента ST на 1 мм и более при длительности (от точки

J) свыше 0,08 с в одном или более отведениях ЭКГ, а также приступ стенокардии интенсивностью 3 балла. Критерием антиангинальной активности препарата считали увеличение времени педалирования на данной ступени более 2 мин или прирост в одну ступень (25 Вт); суточное мониторирование АД проводилось с 15-минутными интервалами в дневное время и 30-минутными – в ночное время. Анализировались средне-суточные показатели САД и ДАД; показатель нагрузки давлением – индекс гипертензии САД и ДАД (процент измерений САД выше 140 мм рт.ст. и ДАД выше 90 мм рт.ст. днём; САД выше 120 мм рт.ст. и ДАД выше 80 мм рт.ст. ночью); индекс гипотонии САД и ДАД (процент измерений САД ниже 100 мм рт.ст. днём и меньше 90 мм рт.ст. ночью; ДАД менее 60 мм рт.ст.). При суточном Холтеровском мониторировании ЭКГ анализировались усреднённые, минимальные и максимальные показатели ЧСС. Определялось количественное значение выявленных нарушений ритма: желудочковых (ЖЭ) и наджелудочковых (НЖЭ) экстрасистол, эпизодов желудочковой (ЖТ) и наджелудочковой (НЖТ) тахикардии. Выявленные эпизоды снижения сегмента ST оценивались количественно, кроме того, учитывалась максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии; отдельно оценивалась потребность пациентов в дополнительной медикаментозной терапии стенокардии на фоне приёма исследуемого препарата; проводилась оценка качества жизни больных с помощью специализированного опросника для пациентов со стенокардией напряжения.

Указанные параметры фиксировались до начала и спустя три месяца от начала лечения пациентов препаратом Эгилек Ретард.

Начальная доза препарата Эгилек Ретард составляла 50 мг один раз в сутки, далее ее удваивали через каждые 2 нед. при удовлетворительной переносимости на предыдущем этапе титрования. Перед очередным увеличением дозы препарата проводили обследование пациента, измерение АД и ЧСС, проводилось взвешивание. На следующую ступень титрова-

Таблица 2

Динамика САД, ДАД и пульса по данным офисных измерений у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилок Ретард

	Старт (n=20)	3 месяца (n=20)	Достоверность динамики показателя (p) (0-3) месяца.
САД мм рт.ст.	147±4,9	119,6±3,7	<0,001
ДАД мм рт.ст.	86 ± 4,5	71 ± 2,7	<0,001
Пульс уд/мин	80±7,8	66 ± 2,8	<0,001

ния переходили, если систолическое АД составляло не менее 100 мм рт. ст., ЧСС – не менее 50 в 1 мин. Если при увеличении дозы препарата Эгилок Ретард возникали гипотензия, брадикардия, либо появлялись признаки задержки жидкости, возвращались еще на 2 нед. к ранее применявшейся дозе. При возобновлении осложнений терапии во время повторной попытки увеличить дозу титрование прекращали. Целевая доза препарата Эгилок Ретард соответствовала 200 мг/сутки – уровню, рекомендованному рабочей группой Европейского общества кардиологов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием парного критерия t Стьюдента. Данные представлены как M ± ДИ (доверительный 95 %-й интервал).

Результаты и обсуждение

Все 20 пациентов, включённых в данное исследование, завершили его согласно протоколу.

Через 3 мес. применения Эгилока Ретарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса его суточная доза составляла, в среднем, 155,4±18,7 мг. Целевой дозы 200 мг/сутки удалось достигнуть у 8 (40%) пациентов. Из 12 остальных пациентов доза 100 мг/сутки была достигнута у 6 (30%) пациентов, доза в 150 мг/сутки – то-же у 6(30%) пациентов.

При анализе данных объективного обследования на фоне терапии с препаратом Эгилок Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса обнаружено достоверное замедление пульса и снижение артериального давления (табл. 2).

Таким образом, исследуемый препарат оказал положительное влияние на изучаемые параметры объективного обследования больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Анализ показателей общего анализа крови, биохимического исследования крови и общего анализа мочи, проведенный исходно и спустя 3 месяца от начала лечения пациентов, не выявил какого-либо существенного влияния терапии исследуемым препаратом Эгилок Ретард на результаты лабораторных исследований.

В соответствии с протоколом исследования, одним из критериев эффективности проводимой тера-

пии было повышение толерантности больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса к физической нагрузке по результатам велоэргометрии (ВЭМ).

Средний показатель толерантности к физической нагрузке (ТФН) при проведении исходной ВЭМ достоверно (p<0,05) увеличился с 84,2 ± 9,2 Вт до 97,5±7,7 Вт по окончании исследования. Показатель продолжительности выполнения нагрузки продемонстрировал явную тенденцию к увеличению с 6,9±1,3 мин, до 8,2±1,4 мин, (p=0,1). При этом прирост времени педалирования не менее, чем на 2 мин, и/или увеличение мощности нагрузки на 25 Вт были отмечены у 11(55%) пациентов.

В процессе исследования, по мере улучшения клинического состояния пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, проводилась коррекция получаемой ими терапии. Наиболее показательными являются данные об уменьшении потребности пациентов в нитратах (постоянно и периодически) на фоне длительного лечения Эгилоком Ретард (табл. 3).

Как известно, нитраты не входят в число препаратов первого ряда, используемых для лечения стабильной стенокардии из-за их неспособности оказывать сколько-нибудь значимое влияние на прогноз пациентов с этим заболеванием. В то время как бета-адреноблокаторы показаны как у больных со стенокардией напряжения и перенесённым ранее инфарктом миокарда (ИМ) (уровень доказанности А), так и при отсутствии противопоказаний к назначению препаратов этой группы у больных без предшествующего ИМ (уровень доказанности Б) [3].

Выявленное нами в ходе настоящего исследования постепенное снижение потребности в нитратах

Таблица 3

Динамика необходимости лекарственной терапии нитратами у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилок Ретард

	Препарат	
	Старт (n=20)	3 месяца (n=20)
	Нитраты	
Постоянно, n	8	5
Периодически, n	6	9

Таблица 4

Динамика показателей суточного ЭКГ мониторингования (по Холтеру) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилок Ретард (антиишемический эффект)

Показатель (за 24 часа)	Исходное значение показателя	Значение показателя через 3 мес.	Достоверность динамики показателя p_{0-3} месяцев
Максимальная глубина депрессии ST, мм	0,8±0,4	0,37±0,3	0,046
Количество депрессий ST – сегмента	1,75±1,3	0,8 ±0,7	0,14
Суммарное время ишемии, мин	2,4±1,3	0,8±0,8	0,2

мы расценили, с одной стороны, как проявление антиишемического эффекта Эгилока Ретард, а с другой стороны отметили, что, по крайней мере, у трети пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса назначение нитратов для постоянного приёма было необоснованным.

При проведении суточного мониторингования ЭКГ по Holter мы ставили перед собой две глобальные задачи: оценить антиишемический и антиаритмический эффекты исследуемого препарата Эгилок Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Как следует из протокола исследования, выявленные при суточном мониторингования ЭКГ по Холтеру эпизоды депрессии сегмента ST оценивались количественно, кроме того, учитывалась максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии. В табл. 4 приведены данные, отражающие изменение этих показателей на фоне длительного лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса с использованием препарата Эгилок Ретард.

Таким образом, достоверным ($p < 0,05$) является более чем двукратное уменьшение глубины депрессии сегмента ST у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса при лечении препаратом Эгилок Ретард. Суммарное время ишемии также снизилось более, чем в два раза ($p = 0,2$). Показатель максимальной глубины депрессии ST-сегмента изменился недостоверно.

Выявленное в ходе настоящего исследования значительное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии с использова-

нием препарата Эгилок Ретард представляется нам крайне важным, поскольку в настоящее время доказано, что уменьшение эпизодов ишемии в течение суток ассоциируется у таких пациентов со снижением риска нежелательных исходов заболевания [4-6].

Нарушения сердечного ритма, к сожалению, являются неотъемлемым элементом клинической картины стенокардии напряжения, особенно у больных с III и IV функциональными классами. Клиническое значение нарушений ритма при стенокардии напряжения, главным образом, рассматривается как фактор провокации внезапной смерти у этих больных [2,9].

Антиаритмический эффект проводимой терапии с использованием препарата Эгилок Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса мы оценивали по данным суточного мониторингования ЭКГ по Холтеру. Нас интересовала динамика количественных значений таких нарушений ритма сердца, как желудочковые (ЖЭ) и наджелудочковые (НЖЭ) экстрасистолы, так и эпизоды желудочковой (ЖТ) и наджелудочковой (НЖТ) тахикардии (табл. 5).

Таким образом, на фоне лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса препаратом Эгилок Ретард отмечено достоверное ($p = 0,026$) уменьшение общего количества ЖЭС более чем в три раза, что коррелировало с аналогичным изменением показателя ЖТ. Этот факт представляется нам важным, поскольку доказано, что предотвращение ЖТ достоверно снижает риск смерти, инсультов и госпитализаций у пациентов со стенокардией напряжения.

Антиаритмическая активность исследуемого препарата в отношении наджелудочковых наруше-

Таблица 5

Динамика показателей суточного ЭКГ мониторингования (по Холтеру) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии препаратом Эгилок Ретард (антиаритмический эффект)

Показатель (за 24 часа)	Исходное значение показателя	Значение показателя через 3 мес.	Достоверность динамики показателя p_{0-3} месяцев
Количество НЖЭ	63±41	48±28	0,27
Количество ЖЭС	635 ±56	153 ±85	0,0257
Число эпизодов НЖТ	0,05±0,1	0,25±0,2	0,13
Число эпизодов ЖТ	2,9±4,1	0,4±0,3	0,0263

Таблица 6

Динамика показателей индексов гипо- и гипертензии на фоне терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса препаратом Эгилок Ретард

Показатель	Исходно	Значение показателя через 3 мес.	Достоверность динамики показателя P_{0-3} месяцев
Индекс гипертензии САД (дневное САД более 140, ночное – 120 мм рт.ст.)	61,8±12	14,6±8,2	<0,001
Индекс гипотонии САД (дневное САД менее 100, ночное – 90 мм рт.ст.)	4,9± 14	10,4±4,4	<0,001
Индекс гипертензии ДАД (дневное ДАД более 90, ночное – 80 мм рт.ст.)	6,6±3,9	13,7±4,6	0,014
Индекс гипотонии ДАД (дневное и ночное ДАД менее 60 мм рт.ст.)	3±3,2	10,8±3,5	0,001

ний ритма была не менее выраженной, хотя и менее достоверной, из-за значительного разброса исходных значений показателей. Таким образом, анализ результатов исследования свидетельствует о высокой эффективности препарата Эгилок Ретард как в подавлении желудочковой эктопической активности, так и в предупреждении приступов наджелудочковых тахикардий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса [7-9].

Как известно, самым частым из неблагоприятных эффектов терапии бета – адреноблокаторами у пациентов является развитие гипотонии. Поэтому одним из критериев безопасности проводимого нами лечения была оценка уровня артериального давления по данным суточного мониторирования АД. Основным параметром, интересовавшим нас, был показатель индекса гипотонии – процент времени за весь период мониторирования, когда значения САД и ДАД были ниже заданных нами пределов.

Однако стоит учитывать, что более чем две трети пациентов, включенных в настоящее исследование, имели артериальную гипертензию. Для них некоторое понижение уровня артериального давления являлось благоприятным фактом, но тоже в известных пределах. Поэтому индекс гипертензии – процент времени за весь период мониторирования, когда значения САД и ДАД были выше заданных, безусловно нас также интересовал (табл. 6).

Анализ данных суточного мониторирования АД продемонстрировал, что лечение пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса препаратом Эгилок Ретард в тщательно подобранной дозе не приводило к значительному увеличению индекса гипотонии. В то же время отмечалось отчетливое и значительное уменьшение индекса гипертензии как для САД, так и для ДАД, что является положительным результатом, поскольку наличие артериальной гипертензии достоверно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций у пациентов со стенокардией напряжения.

Не менее важным, на наш взгляд, было оценить изменение качества жизни пациентов со стабильной

стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне проводимого нами лечения. Оценка качества жизни больных проводилась с помощью специализированного опросника для пациентов со стенокардией напряжения. Опросник содержит 20 вопросов и в каждом из них пациенту предлагается оценить своё самочувствие по 4-х балльной шкале. Чем больше суммарный показатель набранных баллов, тем хуже представление пациента о своём самочувствии.

Исходный средний суммарный показатель качества жизни пациентов был $39 \pm 4,7$, а спустя 3 месяца терапии препаратом Эгилок Ретард – $35 \pm 4,6$ ($p=0,13$).

Таким образом, в состоянии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне терапии Эгилоком Ретард была отмечена тенденция к улучшению их самочувствия.

Выводы

1. Длительный приём селективного бета – адреноблокатора Эгилока Ретард повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

2. Бета–адреноблокатор Эгилок Ретард обладает выраженным антиишемическим действием. Он уменьшает количество эпизодов ишемии и суммарную продолжительность ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

3. Бета–адреноблокатор Эгилок Ретард обладает антиаритмическим действием и достоверно уменьшает количество ЖЭС и ЖТ у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. Антиаритмическая активность препарата Эгилок Ретард в отношении наджелудочковых нарушений ритма оказалась не менее выраженной, но менее достоверной из-за значительного разброса исходных значений показателей у пациентов со стенокардией напряжения.

4. Использование бета–адреноблокатора Эгилока Ретард у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в тщательно подобранной дозе не приводит к значительному увеличению времени гипотонии по дан-

ным суточного мониторирования АД. В то же время отмечается выраженное и достоверное уменьшение времени гипертонии (индекса времени) для САД и ДАД у пациентов со стенокардией напряжения.

Литература

1. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern) // Кардиология 2003; 5:9-15.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary// Eur Heart J 2006; 27 (11): 1341-73.
3. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina).
4. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Колтунов И.Е. Лечение хронической ишемической болезни с позиций доказательной медицины// Практикующий врач 2002; 4: 44-46.
5. Длительный приём бета-адреноблокатора Эгилока Ретард пациентами со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса не ухудшает качество их жизни.
5. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач 2003; 6: 14-19.
6. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy// Int. J. Clin. Pract. 2000; 54: 351.
7. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers // Progress in Cardiovas Dis.- 2004.- Vol. 47.- №1.- 11-33.
8. Бузишвили Ю.И., Picano E., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм// Кардиология 2000; 12: 82-86.
9. Daly C.A., De Stavola B., Lopez Sendon J.L. et al. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study// BMJ 2006;4: 332, 262-267

Поступила 11/09-2007

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Гусятникова Т.А., Субраков Г.Е.
Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме

Исследование посвящено оценке сроков и динамики объема и индекса объема левого предсердия после купирования пароксизмальной или персистирующей форм фибрилляции на фоне применения липофильного (34 пациента) и гидрофильного (38 пациентов) иАПФ, включенных в «традиционную» антигипертензивную терапию.

После восстановления синусового ритма у 95,8% пациентов имеет место нарушение механической функции этого отдела сердца и «стандартная» антигипертензивная терапия, включающая либо липофильный, либо гидрофильный иАПФ, приводит к улучшению механической функции левого предсердия, к ремоделированию камер сердца у 82,1% пациентов. Гидрофильный иАПФ лизиноприл (Даприл) не уступает липофильному – эналаприлу, а по срокам и динамике восстановления механической функции левого предсердия превосходит последний.

Даприл продемонстрировал высокую и равную эналаприлу эффективность и практически отсутствие побочных реакций (0% против 14% соответственно), что увеличивает приверженность пациента к постоянной медикаментозной терапии основного заболевания.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, объем и индекс объема левого предсердия, ингибиторы АПФ.

По данной медицинской статистики, в России имеет место колоссальная гипердиагностика ИБС у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В исследовании ALFA, проведенном в 1999 году во Франции, основными заболеваниями, являющимися причиной ФП, были: артериальная гипертензия – у 39% пациентов, хроническая сердечная недостаточность – у 30%, ИБС – только у 17%, ревматический порок сердца – у 15%, гипертиреоз – у 3% больных, а при пароксизмальной ФП наличие «изолированного» варианта диагностировано у 50% обследованных, причем средний возраст больных составил 69 лет [7]. Если представить, у какого количества больных был бы установлен диагноз ИБС при подобном исследовании в России, то, несомненно, цифра была бы около 100%, в том числе, даже у больных с артериальной гипертензией.

К сожалению, многие кардиологи считают, что если у больного артериальной гипертензией имеется ФП, то причиной является ИБС. В этом плане представляют интерес данные коронароангиографических исследований Haddah A. et al. (1978), которые выявили наличие ФП только у одного из 496 больных с коронарной болезнью сердца, что составило 0,2%.

Таким образом, в настоящее время этиологические причины возникновения ФП претерпели значительные изменения, т. к. среди больных с ФП значительно уменьшилась доля пациентов с ревматическими пороками сердца и увеличилась доля больных, прежде всего, артериальной гипертензией (АГ) [1,10].

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что перегрузка давлением и объемом предсердных камер с по-

следующей их дилатацией является основной причиной возникновения ФП. Но до сих пор нет ясности в вопросе о взаимосвязи нарушений гемодинамики, сократительной способности и электрофизиологии миокарда с механизмом возникновения и поддержания ФП у больных с приобретенной патологией сердца.

Дилатация левого предсердия может быть как следствием, так и причиной ФП. При структурных изменениях левого желудочка, которые осложняются его систолической и диастолической дисфункцией, сопровождающейся повышением давления в левом предсердии, дилатация такового, вероятнее всего, является фактором, предрасполагающим к развитию этого нарушения сердечного ритма [6, 11].

С другой стороны, ФП сама по себе вызывает дилатацию левого предсердия [2, 4, 8], а повышение внутриполостного давления приводит к нарушениям электрических процессов в миокарде отдельных камер, испытывающих наиболее высокую нагрузку давлением и объемом, и может являться первопричиной нарушения электрофизиологии миокарда этих отделов и инициировать процесс возникновения нарушений ритма сердца [3, 5, 6, 9]. Однако надо учитывать то, что электрические процессы в миокарде начинаются несколько раньше, чем механические, и экспериментальные работы последних лет подтвердили данное заключение.

Клинические испытания по использованию антигипертензивных препаратов различных классов, в том числе иАПФ, проводятся уже почти 30 лет и, несомненно, имеется большая доказательная база эффективности у пациентов с артериальной гипертензией и

Таблица 1

Характеристика больных и данные о применении исследуемых препаратов

Характеристика	Группа лизиноприла (n=38)	Группа эналаприла (n=34)	Значение р**
Возраст, годы*	54,1±2,7	54,7±3,5	0,02
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±3,8	29,5±4,6	0,15
I степень АГ (n=18) Уровень АД, мм рт.ст.: систолического диастолического	152,5±4,3 94,4±3,8	154,1±5,9 96,7±3,6	0,73 0,56
II степень (n=31) Уровень АД, мм рт.ст.: систолического диастолического	171,8±5,2 102,3±5,9	173,2±4,6 106,4±2,8	0,66 0,52
III степень (n=23) Уровень АД, мм рт.ст.: систолического диастолического	196,5±12,5 114,1±5,6	197,8±9,5 116,5±7,4	0,71 0,48
ХСН I ФК (NYHA)	12 (31,6 %)	11 (32,4 %)	0,78
ХСН II ФК (NYHA)	21 (55,3 %)	16 (47,1 %)	0,68
ХСН III ФК (NYHA)	5 (13,1 %)	7 (20,5 %)	0,45
Наличие в анамнезе сахарного диабета, число больных в %	8 (21,1 %)	6 (17,6 %)	0,43
Данные о применении препаратов: достижение полной желаемой дозы, число больных (%)	33 (87,6 %)	29 (86,4%)	0,01
применяемая доза, мг	10,2 (2,0)	18,4 (3,6)	-
прекращение приема, число больных (%)	0 (0 %)	5 (14,7 %)	0,04
Применение сопутствующей терапии, число больных (%):			
статины	5 (13,2 %)	4 (11,8 %)	0,52
диуретики	36 (94,7 %)	30 (88,2 %)	0,61
β-блокаторы	17 (44,7 %)	12 (35,3 %)	0,68
блокаторы рецепторов ангиотензина II	0 (0 %) 13	5 (14,7 %)	-
антагонисты кальция	(34,2 %)	9 (26,5 %)	0,56

хронической сердечной недостаточностью. Показано, что подавление активности РААС и САС у данной категории больных с систолической дисфункцией ЛЖ или с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, приводит к увеличению выживаемости и снижению частоты развития неблагоприятных исходов. Однако только в некоторых работах оценивалась динамика показателей функции предсердий у больных АГ и наличием пароксизмальной или персистирующей форм фибрилляции на фоне проводимой терапии [1].

Целью исследования явилась оценка динамики объема и индекса объема левого предсердия после купирования пароксизмальной или персистирующей форм фибрилляции на фоне применения липофильного и гидрофильного иАПФ, включенных в «традиционную» антигипертензивную терапию.

Материал и методы

В исследование включено 72 пациента (средний возраст – 54,2±3,7 года), из них 27 мужчин и 45 женщин с артериальной гипертонией различной степени и наличием документированных пароксизмальной и персистирующей форм ФП. Критериями исключения

были пациенты с клапанными пороками сердца, болезнями легких, заболеваниями щитовидной железы, ИБС, любой патологией желудочно-кишечного тракта, кардиомиопатиями и миокардиодистрофиями. Больных распределили на две группы: 1-ю составили 38 пациентов, которым после купирования ФП был назначен лизиноприл (Даприл); во 2-ю группу вошли 34 пациента, которым был назначен эналаприл. Используемые иАПФ добавляли к стандартной терапии АГ (тиазидоподобные диуретики, бета-блокаторы, при необходимости – антагонисты кальция и статины в соответствии с клиническими рекомендациями). С целью сохранения синусового ритма 45 пациентам (62,5%) назначали пропанорм в суточной дозе 450 мг и 27 больным (37,5%) – амиодарон (поддерживающая доза – 200 мг/сут). Исходные характеристики больных, данные о применении исследуемых препаратов и сопутствующей терапии представлены в табл. 1.

Всем больным проводилось детальное ЭхоКГ и доплер – ЭхоКГ исследование. Основной показатель, на который было обращено наше внимание – это динамика объема, индекса объема левого предсердия и сроки таковых на фоне применения липофильного иАПФ –

Таблица 2

Функциональные показатели ЭхоКГ после восстановления синусового ритма в зависимости от наличия диастолической или систоло-диастолической дисфункции левого желудочка

Показатель	Группа лизиноприла (n=38)		Группа эналаприла (n=34)	
	ДД ЛЖ ФВ>45%, Е/А<1,0 (n=29)	СД ЛЖ ФВ<45%, Е/А<1,0 (n=9)	ДД ЛЖ ФВ>45%, Е/А<1,0 (n=27)	СД ЛЖ ФВ<45%, Е/А<1,0 (n=7)
ФВ ЛЖ, %	53,2±0,3	35,4±0,2	52,8±0,2	37,1±0,2
Е/А	0,87±0,04	0,74±0,02	0,88±0,03	0,75±0,03
ММЛЖ, г	187,4±9,7	156,2±5,7	186,6±8,5	155,4±4,1
ИММЛЖ, г/м ²	145,1±3,5	127,4±4,3	144,3±2,9	131,2±3,7
Объем ЛП, см ³	42,3±1,3	44,4±2,4	43,7±2,2	43,6±3,1
Индекс объема ЛП, см ³ /м ²	20,5±2,2	22,3±3,2	20,8±2,7	22,1±2,4
ФПН, %	26,4±1,6	25,2±2,6	27,5±2,4	25,3±2,1

Сокращения: ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ, СД ЛЖ – систолическая дисфункция ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ФПН – фракция предсердного наполнения.

эналаприла и гидрофильного – лизиноприла (Даприла). ЭхоКГ проводилась сразу после восстановления синусового ритма, через 2 недели и через 1 месяц при условии сохранения синусового ритма.

Анализ данных проводили исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение. Исходные показатели представлены в виде средней и стандартного отклонения, либо в виде процентов, а различия между ними определялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа или χ^2 . Парное сравнение изменений связанных показателей исследуемых препаратов проводили с помощью логрангового теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SAS версия 8.2 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

Результаты и обсуждение

Между группами не было существенных различий в основных исходных характеристиках больных (табл. 1). Количественные показатели ЭхоКГ зависели от уровня повышения АД, то есть от степени АГ, и в обеих группах не имели статистически достоверных различий (табл. 2). Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) была представлена, в основном, концентрической формой – 55 (76,4%) случаев, и в относительно равном количестве случаев была выявлена эксцентрическая форма – 9 (12,5%) и асимметричная форма – 8 (11,1%). Частота встречаемости различных функциональных классов ХСН зависела от степени АГ, т. е. чем выше степень АГ, тем чаще у пациентов выявлялись наиболее тяжелые клинические варианты ХСН (табл. 1).

Из 72 наблюдаемых пациентов у 16 (22,2%) имела место систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ниже 45%). Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у всех пациентов, и определялась как I тип этого патологического состояния.

В настоящее время имеются данные о различном вкладе систолической и диастолической дисфункции

ЛЖ у больных АГ и нарушениях сердечного ритма. При этом нарушению диастолического наполнения сердца отводится не меньшая, а, может быть, даже главная роль, нежели систолическим расстройствам. Встречаемость диастолической дисфункции у больных с АГ согласуется с данными, представленными в рекомендациях ЕОК, подчеркивающих роль диастолических нарушений у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ, приводящих к возникновению ХСН, расширению левого предсердия и способствующих запуску нарушений сердечного ритма.

В ряде работ показано, что при артериальной гипертензии развитие ФП возможно лишь у больных гипертрофией ЛЖ, когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в левом предсердии [11]. Связь развития ФП с гипертрофией ЛЖ и сопутствующей ей диастолической дисфункцией подтверждается результатами электро-и эхокардиографических исследований [2].

В нашем исследовании гипертрофия миокарда ЛЖ имела место у 97,2% пациентов, что выражалось в увеличении ММЛЖ и индекса ММЛЖ и приводило к повышению конечного диастолического давления, усилению степени митральной регургитации, нарастанию давления в левом предсердии и, в конечном итоге, к дилатации этого отдела сердца.

Объем ЛП у больных с ФП в среднем был равен 44,3±9,2 см³, индекс объема равнялся 22,5±6,2 см³/м². Средний показатель по группе больных превышал средний показатель нормы более чем на 98,7%, а индекс объема – более чем на 75,8%. Таким образом, у всех пациентов имела место дилатация ЛП, что согласуется с данными Manuyari D.E. et.al. (1990), показавшими, что уменьшение податливости стенок желудочков приводит к увеличению предсердий и что, как оказалось, предрасполагает к возникновению ФП.

Через две недели синусовый ритм сохранялся у всех больных, и проведенное ЭхоКГ исследование показало, что основные параметры систолической и диасто-

Таблица 3

Динамика морфофункциональных показателей ЭхоКГ в период наблюдения

Показатель	Группа лизиноприла (n=37)		Группа эналаприла (n=29)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ФВ, %	47,2±2,9	51,4±2,1	48,3±2,3	50,8±2,4
Е/А	0,89±0,03	1,02±0,04*	0,88±0,01	1,05±0,02*
КДР ЛЖ, мм	54,2±2,7	53,4±2,1	53,3±2,4	52,2±2,3
КСР ЛЖ, мм	37,2±2,4	36,3±2,3	37,4±3,1	36,3±2,6
Объем ЛП, см ³	44,1±2,2	36,2±2,7*	43,5±1,8	37,3±2,5*
Индекс объема ЛП, см ³ /м ²	21,4±3,3	19,4±1,7*	21,2±2,3	19,2±2,1*
ФПН, %	25,1±2,6	34,1±4,2*	25,3±3,4	31,3±3,2*

Примечание: * – $p < 0,05$.

лической функции ЛЖ не претерпевали каких-либо достоверно значимых изменений, хотя клинически произошло улучшение течения основного заболевания (тенденция к нормализации АД) и уменьшение проявлений ХСН внутри каждого функционального класса: у 17 (44,7%) пациентов в группе лизиноприла и у 15 (44,1%) – в группе эналаприла.

Что касается объема и индекса объема ЛП, то у 23 больных группы эналаприла (67,4%) объем ЛП уменьшился на 8,7% ($p > 0,05$), индекс объема – на 10,4% ($p > 0,05$), ФПН увеличилась и составила 29,6% ($p < 0,05$). У 29 больных на фоне приема лизиноприла (76,3%) объем ЛП уменьшился на 12,1% ($p < 0,05$), индекс объема – на 17,3% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, а ФПН составила 30,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, через 2 недели терапии в обеих группах отмечена тенденция к ре-ремоделированию полости левого предсердия, однако в группе лизиноприла (Даприла) эти изменения носили достоверный характер.

Через 1 месяц синусовый ритм сохранялся у 71 пациента, что составило 98,6%, у одного вновь возник пароксизм фибрилляции предсердий, и этот пациент был исключен из исследования. Также из исследования выбыли еще 5 пациентов (14,7%), у которых на фоне приема эналаприла появился сухой непродуктивный кашель, что расценено нами как побочное действие препарата. По мнению врачей, проводивших исследование, все случаи побочных явлений на фоне эналаприла не носили характера серьезных. Подобный побочный эффект в виде кашля встречается довольно часто у пациентов на фоне иАПФ эналаприла (Yёsil S. et al., 1994), что требует либо его отмены, либо перевода больного на блокатор рецепторов ангиотензина II, что и было осуществлено в нашем исследовании. Таким образом, через 4 недели в группе лизиноприла обследовано 37, а в группе эналаприла – 29 больных.

За время наблюдения САД у 32 больных в группе лизиноприла (86,5%) и у 23 в группе эналаприла (79,3%) снизилось на 17,2±0,8 и 14,4±0,6 мм рт.ст. соответственно ($p = 0,21$), ДАД – на 11,0±0,4 и 10,3±0,5 мм рт.ст. соответственно ($p = 0,47$). Результаты ретроспек-

тивного анализа свидетельствовали о достижении желаемого уровня АД < 140/90, а у больных сахарным диабетом АД < 130/80 мм рт.ст. у большинства больных группы лизиноприла и эналаприла (67% и 65% соответственно).

Таким образом, через 4 недели изучаемые препараты в сочетании с «традиционной» антигипертензивной терапией приводили к достоверному снижению САД и ДАД, к улучшению показателей систолической и диастолической функций ЛЖ, хотя различия между двумя стратегиями лечения были статистически незначимыми (табл. 3).

Что касается процесса обратимости электрического ремоделирования, то решение этой проблемы видится в исследовании процесса анатомического ремоделирования (гипертрофия и дилатация), поскольку эти два процесса взаимосвязаны. Но надо понимать, что клинические проявления электрофизиологического ремоделирования проявляются раньше, чем процесс анатомического ремоделирования перейдет в необратимую стадию.

Допплер-ЭхоКГ показала, что в обеих группах отмечено улучшение показателей диастолической функции (Е/А) ЛЖ ($p < 0,05$). Объем и индекс объема ЛП у 29 из 37 больных группы лизиноприла (78,4%) уменьшились на 17,9% и 9,4% соответственно ($p < 0,05$), а ФПН увеличилась до 34,1% ($p < 0,05$). У 24 из 29 пациентов группы эналаприла (82,8%) отмечено уменьшение объема и индекса объема ЛП на 14,6% и 9,4% соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в первые сутки после восстановления синусового ритма, а ФПН составила 31,3% ($p < 0,05$).

Хочется обратить внимание на среднюю суточную дозу лизиноприла, которая составила 10,2 мг, тогда как доза эналаприла была равна 18,4 мг и именно такие дозы на фоне «традиционной» медикаментозной терапии обеспечивали контроль уровня АД, стабилизацию и уменьшение функционального класса ХСН.

Таким образом, после успешного восстановления синусового ритма у 95,8% больных имело место угнетение механической функции ЛП, восстановление которой требует определенного промежутка времени (3-4 недели), несмотря на сохраняющийся

синусовый ритм. Результаты данного исследования, в котором лечение изучаемыми препаратами продолжалось всего 4 недели, показали, что назначение как липофильного (эналаприл), так и гидрофильного иАПФ (лизиноприл) приводит к процессам ремоделирования камер сердца, в частности, левого предсердия. И можно считать оправданным, если для лечения пациентов с артериальной гипертонией, ИБС, ХСН ремоделирования миокарда врач выбирает не липофильный, а гидрофильный иАПФ, так как имеются объективные доказательства терапевтической эквивалентности этих двух лекарственных средств. И не менее важным моментом является то, что побочные эффекты проводимой терапии должны быть минимальными.

Выводы

1. После восстановления синусового ритма у 95,8% пациентов имеет место дилатация левого предсердия и нарушение механической функции этого отдела сердца, что может являться пусковым механизмом рецидива тахикардии.

2. «Традиционная» антигипертензивная терапия, включающая либо липофильный, либо гидрофиль-

ный иАПФ, приводит к улучшению показателей систолической и диастолической функций ЛЖ, механической функции левого предсердия, к ремоделированию камер сердца у 82,1% пациентов.

3. Гидрофильный иАПФ лизиноприл (Даприл), используемый в стандартной терапии больных артериальной гипертонией, не уступает липофильному иАПФ эналаприлу, а по срокам и динамике восстановления механической функции левого предсердия, превосходит последний.

4. Применение антиаритмического препарата Пропанорма в сочетании с гидрофильным иАПФ Даприлом позволило получить высокую эффективность в сохранении синусового ритма и поддержании «целевых» уровней АД, равную 97,4%.

5. Даприл продемонстрировал высокую и равную эналаприлу эффективность как у больных с систолической ХСН, так и у больных АГ с сохраненной систолической функцией сердца и симптомами декомпенсации, а побочные явления в виде кашля отсутствовали (0% против 14% соответственно), что увеличивает приверженность пациента к постоянной медикаментозной терапии основного заболевания.

Литература

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Медикаментозное лечение мерцания предсердий. Москва 2003. — С. 38-52
2. Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L. et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study //Am. Coll. Cardiol. 2001. — Vol.37(4). — P. 1042-1048
3. Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy //J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. — Vol.17(Suppl). — P. S110-S113
4. Cohen A., Chauvel C. The best of 2001. Echocardiography //Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2002. — Vol.95. — N 1(5 Spec 1). — P. 21-28
5. Duran N.E., Duran I., Sonmez K. et al. Frequency and predictors of atrial fibrillation in severe mitral regurgitation //Anadolu. Kardiyol. Derg. 2003. — Vol.3(2). — P. 129-134
6. Franz M.R., Cima R., Wang D. et al. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmia //Circulation. 1992. — Vol.86. — P. 968-978
7. Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists // Circulation 1999 Jun 15;99(23):3028-3035
8. Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions //Anadolu. Kardiyol. Derg. 2002. — Vol.2(1). — P. 55-60
9. Lopez Gil M., Arribas F., Velazquez MT., Casas P. Hypertensive cardiopathy and arrhythmias //Rev. Esp. Cardiol. 1997. — Vol.50 (Suppl). — P. 68-73.
10. Rossi A., Enriquez-Sarano M., Burnett J.C. Jr. et al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study //J. Am. Coll. Cardiol. 2000. — Vol.5. — P. 1256-1262
11. Sarubbi B., Ducceschi V., Santangelo L. et al. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electric feedback //Can. J. Cardiol. 1998. — Vol.14(2). — P. 245-252

Abstract

The study is focused on assessing dynamics of left atrium volume and volume index after treatment of paroxysmal or persistent atrial fibrillation (AF), during ACE therapy with lipophilic (n=34) or hydrophilic (n=38) «standard» antihypertensive medications.

After sinus rhythm restoration, mechanical dysfunction of left atrium was observed in 95,8% of the participants. Standard antihypertensive therapy, including lipophilic or hydrophilic ACE inhibitors, resulted in improved left atrium mechanical function and heart remodeling in 82,1%. Hydrophilic ACE inhibitor (Dapril) was no less effective than lipophilic medication (enalapril), being even more effective in terms of duration and dynamics of left atrium mechanical function recovery.

Dapril demonstrated high effectiveness, no less than for enalapril, together with minimal adverse event rate (0% vs 14%, respectively). This could improve patients' compliance to persistent medication therapy of the principal pathology.

Keywords: Atrial fibrillation, left atrium volume and volume index, ACE inhibitors.

Поступила 10/03-2007

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Рудакова А.В.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Заболеваемость и смертность от инсульта в России существенно выше, чем в большинстве европейских стран [1,9]. В связи с этим, для России профилактика инсульта – одна из важнейших проблем здравоохранения.

Ранее мета-анализ клинических испытаний показал, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) высокоэффективны в плане предотвращения инсультов [5]. В исследовании LIFE лозартан достоверно снижал частоту инсультов по сравнению с бета-адреноблокатором атенололом [6]. Впрочем, в исследовании VALUE валсартан продемонстрировал несколько меньшую эффективность в этом отношении по сравнению с блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК) амлодипином (хотя различия между группами и не достигли уровня статистической достоверности), но это, возможно, было связано с менее эффективным контролем артериального давления (АД) в группе валсартана [13]. В исследовании SCOPE с кандесартаном также было показано, что БРА снижает частоту инсультов у пожилых пациентов с артериальной гипертонией (АГ), причем максимальная эффективность отмечалась у пациентов с инсультом в анамнезе [12].

Исследование MOSES – проспективное рандомизированное исследование, включавшее 1405 пациентов с цереброваскулярными инцидентами в анамнезе за последние 24 мес. Первичная конечная точка – общая смертность и все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. Пациенты в группах сравнения получали либо БРА эпросартан, либо БМКК дигидропиридиновой группы нитрендипин (с добавлением в обоих случаях других АГ препаратов при отсутствии достиже-

ния целевого уровня АД). По завершении исследования было выявлено достоверное снижение частоты первичной конечной точки в группе эпросартана ($p=0,014$) [10].

Частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в группах сравнения в исследовании MOSES приведена в табл. 1.

Бесспорным достоинством исследования явился тот факт, что более чем у 30% пациентов (34,4% в группе эпросартана и 33,1% в группе нитрендипина) целевой уровень АД был достигнут на монотерапии сравнимыми препаратами. Кроме того, в группах сравнения было обеспечено одинаковое снижение АД (целевые уровни АД были достигнуты в течение первых 3 мес. исследования у 75,5% пациентов в группе эпросартана и 77,7% пациентов в группе нитрендипина). Таким образом, полученные различия нельзя объяснить разницей в контроле АД.

Важно отметить, что в исследовании MOSES высокая эффективность эпросартана была продемонстрирована по сравнению с активной церебропротективной терапией, поскольку ранее нитрендипин в исследовании Syst-Eur привел к снижению частоты инсультов на 38%, а коронарных событий – на 26% по сравнению с плацебо [11]).

Однако очевидно, что БРА на сегодняшний день являются наиболее дорогостоящими среди всех антигипертензивных препаратов. В связи с этим, представлялось целесообразным оценить эффективность затрат на вторичную профилактику инсульта эпросартаном.

Как правило, при хронических заболеваниях оценка эффективности затрат осуществляется с помощью

Таблица 1

Клиническая эффективность эпросартана и нитрендипина у пациентов после инсульта [Schrader J. et al., 2005]

Сосудистое событие	Эпросартан (n=681)	Нитрендипин (n=671)
Ишемический инсульт	31	39
Транзиторная ишемическая атака	66	92
Кровоизлияние в мозг	5	3
Острый коронарный синдром	39	48
Сердечная недостаточность	30	46
Фатальная аритмия	7	11
Тромбоэмболия легочной артерии	1	3

Таблица 2

Сопутствующая терапия в группах эпросартана и нитрендипина

Класс препаратов	Эпросартан (% пациентов)	Нитрендипин (% пациентов)	Средняя стоимость 1 DDD, руб.
Диуретики	46,5	45,9	3,22
Бета-адреноблокаторы	33,2	32,2	7,36
Ингибиторы АПФ	11,3	21,0	5,90
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	2,5	4,8	17,54
Блокаторы медленных кальциевых каналов	14,4	7,5	5,22
Другие антигипертензивные препараты	14,4	13,0	10,46
Антиагреганты	76,1	80,0	8,88
Статины	32,2	30,5	13,95

построения марковских моделей, предполагающих переход пациентов с определенной вероятностью из одного клинического состояния в другое на протяжении промежутка времени, называемого марковским циклом. Модель должна базироваться на надежных клинических данных, а результаты ее анализа должны быть максимально прозрачны. Более высокая важность затрат и клинических преимуществ в отдаленном будущем учитывается при моделировании с помощью дисконтирования (уменьшения) со временем.

При проведении фармакоэкономических исследований (особенно при заболеваниях хронического течения), для того, чтобы можно было сравнить эффективность затрат на терапию в различных клинических ситуациях, как правило, используют универсальный показатель – стоимость 1 дополнительного года жизни. Что это означает? Предположим, что терапия А требует затраты 200 руб. в месяц, а за год при таком варианте терапии умрут 5% пациентов. Терапия В требует затраты 1200 руб. в месяц, причем за год умрет 1% пациентов. Что касается времени наступления летальных исходов, предположим, что они равномерно распределены на протяжении года. Горизонт исследования (его продолжительность) – 1 год. Какова эффективность дополнительных затрат на терапию В по сравнению с терапией А?

Подсчитаем затраты на каждый из вариантов терапии. Для варианта А затраты составят $200 \cdot 0,95 \cdot 12 + 200 \cdot 0,05 \cdot 6 = 2340$ руб. Для варианта В та же величина составит $1200 \cdot 0,99 \cdot 12 + 1200 \cdot 0,01 \cdot 6 = 14328$ руб. Таким образом, разница в затратах в расчете на 1 пациента за год составит $14328 - 2340 = 11988$ руб.

Кроме этого, необходимо рассчитать среднюю продолжительность жизни пациентов для каждого из вариантов терапии на протяжении периода исследования (1 год). Для варианта А эта величина составит $1,0 \cdot 0,95 + 0,5 \cdot 0,05 = 0,975$ года. Для варианта В та же величина – $1 \cdot 0,99 + 0,5 \cdot 0,01 = 0,995$ года. Таким образом, дополнительная продолжительность жизни составит 0,02 года (0,995–0,975).

В результате, в нашем примере эффективность дополнительных затрат на терапию В по сравнению с терапией А составит $11988 \text{ руб.} / 0,02 \text{ года} = 599400 \text{ руб.} / 1$ дополнительный год жизни.

При разработке марковских моделей очень важна продолжительность исследования. По сути, этот показатель свидетельствует о том, как долго мы готовы ждать возвращения инвестированных средств. Чаще всего осуществляется анализ на весь период дожития пациентов, но нередко его дополняют более краткосрочным прогнозом. При экстраполяции результатов клинических испытаний возможно допущение о сохранении эффекта при пролонгировании терапии или же предполагается прекращение терапии по завершении исследования, а вследствие этого, отсутствие в дальнейшем дополнительных преимуществ в опытной группе.

Если говорить об абсолютной величине коэффициента «затраты/эффективность», естественно, чем он меньше, тем лучше, но допустимая верхняя граница зависит от объема финансирования. ВОЗ рекомендует ориентироваться при этом на утроенный показатель внутреннего валового продукта на душу населения [14]. Несмотря на то, что, прежде всего,

Таблица 3

Расчетная стоимость терапии осложнений АГ

Сосудистое событие	Средний койко-день	Затраты, руб.
Ишемический инсульт	20,73	17829
Транзиторная ишемическая атака	16,44	11309
Кровоизлияние в мозг	14,54	9092
Острый коронарный синдром	21,0	14896
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	28,09	24211
Тромбоэмболия легочной артерии	25,09	21083

Таблица 4

Летальность при осложнениях АГ

Сосудистое событие	28-дневная летальность, %	Ссылка
Ишемический инсульт	20	Гусев Е.И. и др., 2003
Транзиторная ишемическая атака	0	-
Кровоизлияние в мозг	61,4	Гусев Е.И. и др., 2003
Острый коронарный синдром	10	Явелов И.С. и др., 2004
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	6,7	Nieminen M. et al., 2006
Тромбоэмболия легочной артерии	10	Яковлев В.Б. и др., 2005

эта рекомендация относится к странам со слаборазвитой экономикой, в определенной степени на нее можно ориентироваться и в России [7]. Таким образом, в настоящее время, вероятно, ориентировочным верхним пределом коэффициента может являться уровень в 25 тыс. USD/1 дополнительный год жизни.

Нами была разработана марковская модель на основе результатов исследования MOSES (программа TreeAge Pro). Продолжительность цикла – 1 мес. Затраты дисконтировали на 6% в год, продолжительность жизни – на 1,5% в год. Стоимость препаратов соответствовала референтным ценам, использовавшимся в программе ДЛО в 4 кв. 2006 г., с учетом НДС и торговой надбавки по Санкт-Петербургу. Поскольку нитрендипин на российском фармацевтическом рынке отсутствует, при анализе использовали стоимость средней суточной дозы БМКК дигидропиридиновой группы, применявшихся в рамках программы ДЛО в Санкт-Петербурге (2 кв. 2006 г.).

Структура потребления прочих препаратов в группах сравнения и их стоимость в соответствии со структурой потребления в программе ДЛО в Санкт-Петербурге приведены в табл. 2.

Стоимость терапии эпросартаном, с учетом средней суточной дозы – 623 мг/сут – и сопутствующей терапии составила 54,63 руб./сут (36,08 руб. – эпросартан и 18,55 руб. – сопутствующая терапия), а стоимость терапии сравнения – 24,21 руб./сут (5,17 руб. – БМКК дигидропиридиновой группы и 19,04 руб. – сопутствующая терапия).

Стоимость терапии различных осложнений АГ при расчете соответствовала единому тарифу на медицинскую помощь, оказываемую в медицинских учреждениях стационарного типа для взрослого населения, в объеме Территориальной программы ОМС по Санкт-Петербургу с 01.12.2006 по 31.12.2006 с учетом реального койко-дня (табл. 3).

Очевидно, что тарифы ОМС не в полной мере покрывают расходы на лечение. В связи с этим, анализ проведен и для варианта с утроенной величиной затрат, как рекомендуют отечественные специалисты в области экономики здравоохранения [1].

Летальность при возникновении осложнений соответствовала результатам эпидемиологических исследований (табл. 4).

Результаты оценки эффективности затрат на протяжении 28 мес. (реальный срок наблюдения в иссле-

Таблица 5

Эффективность затрат на эпросартан у пациентов после инсульта (по результатам исследования MOSES)

Параметры	Анализ в течение 28 мес.		Анализ на период дожития			
			Прекращение терапии эпросартаном через 28 мес., переход на терапию БМКК		Продолжение терапии	
	Эпросартан	БМКК	Эпросартан	БМКК	Эпросартан	БМКК
Стоимость лечения, руб. (по тарифам ОМС)	44986	23169	110795	88341	175595	88341
Стоимость лечения, руб. (вариант с тарифом ОМС x 3)	52091	32981	145807	125790	203361	125790
Продолжительность жизни, мес	26,602	26,468	133,017	131,854	136,543	131,854
Эффективность дополнительных затрат на эпросартан, руб./1 доп. год жизни (по тарифам ОМС)	1953761		231684		223299	
Эффективность дополнительных затрат на эпросартан, руб./1 доп. год жизни (вариант с тарифом ОМС x 3)	1711343		206538		198518	

довании MOSES), а также на период дожития 68-летних пациентов представлены в табл. 5. Изменение смертности пациентов в зависимости от возраста соответствовало таблицам продолжительности жизни по России [15].

Экстраполяция данных проводилась в двух вариантах: с продолжением терапии и сохранением клинической эффективности на всем протяжении исследования, а также с прекращением терапии эпросартаном по истечении 28 мес. с переходом пациентов на более дешевую терапию БМКК.

Важно отметить, что, безусловно, промежуток времени, в течение которого мы можем себе позволить ждать возвращения вложенных средств (в том числе, и в бюджетном здравоохранении), намного больше, чем 2,5 года, в течение которых проводилось клиническое испытание MOSES. Увеличение периода, на который мы готовы инвестировать средства,

как видно из табл. 5, приводит к резкому снижению коэффициента «затраты/эффективность» до величины, составляющей менее 10 тыс. USD в расчете на 1 дополнительный год жизни пациента. Даже при прекращении терапии по истечении реального срока исследования, продолжительность жизни в группе эпросартана значительно увеличивается за счет пациентов, жизни которых были спасены за 2,5 года. Продолжение терапии приводит к дополнительному увеличению продолжительности жизни на 3,5 мес. (136,543 мес. vs 133,017 мес.) и дальнейшему снижению коэффициента «затраты/эффективность».

Таким образом, оценка, проведенная на основе результатов исследования MOSES, показала, что терапия эпросартаном артериальной гипертензии у пациентов после инсульта высокоэффективна не только с клинической, но и с фармакоэкономической точки зрения.

Литература

1. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи).- М: Издательство «Ньюдиамед».- 2004.- 404 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Киликоский В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России // Consilium medicum 2003; 5(5).
3. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST1 // Кардиология 2004; 4: 4-13.
4. Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Тромбоземболия легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика // Consilium medicum 2005; 7(6).
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet 2003; 362: 1527-1535.
6. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet 2002; 359:995-1003
7. Gaziano T. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management // Cardiology Rounds 2005; 9(2): 3547-3553.
8. Nieminen M., Brutsaert D., Dickstein K., et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population // Eur. Heart J. 2006; 27: 2725 - 2736.
9. Sarti C., Stegmayr B., Tolonen H., et al. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project // Stroke 2003; 34: 1833.
10. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // Stroke 2005; 36: 1218-1226.
11. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet 1997; 350:757-64.
12. Trenkwalder P., Elmfeldt D., Hofman A. et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - Major CV events and stroke in subgroups of patients // Blood Pressure 2005; 14: 31-37.
13. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // Lancet 2004; 363: 2032-2034.
14. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
- 15.

Поступила 01/10-2007

ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Кыдыралиева Р.Б., Рыскелдиева Э.Ф.

Национальный центр кардиологии и терапии им.академика М.М. Миррахимова МЗ Кыргызской Республики, Бишкек

Исследование сердечно-сосудистых заболеваний в Кыргызстане имеет первостепенное значение на протяжении многих лет. В 50-60-х годах эти заболевания, так же, как и сейчас, занимали первое место среди причин, приводящих к инвалидности и смертности населения. Еще в 1959 году М.М. Миррахимов с сотрудниками показали высокую распространенность коронарной болезни сердца (КБС), в том числе острого инфаркта миокарда, среди жителей г. Фрунзе, интенсивные показатели смертности от КБС на 100 тыс. населения составляет 160,0, а от инфаркта миокарда – более 28,0.

Согласно статистическим данным за 2005 год [1], в Кыргызской Республике первое место в структуре общей смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания, на долю которых приходится почти половина (47,3%) всех случаев ежегодных смертей (рис.1).

Если посмотреть кривую данного процентного показателя за последние 10 лет, то она все это время, сохраняя самое высокое положение, имеет тенденцию к еще большему росту [1-7], в отличие от кривых со стороны заболеваний других органов и систем (рис.2).

Динамическая оценка показателя смертности населения от болезней системы кровообращения из расчета на 100 тыс населения, начиная с 1991 года, также выявила рост этого показателя. Так, если в 1991 году на долю смертности от болезней сердечно-сосудистой системы приходилось 261,9 случаев на 100 тыс. населения, по данным Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ), то в 2005 году уровень этого показателя достиг 340,5 случаев на 100 тыс. населения, то есть возрос на 30 % (рис.3.). Как видно из рисунка, в период с 1991 по 1996 годы происходит резкое (на 25%) увеличение смертности от болезней сердечно-сосудистой системы в республике. Это связано с произошедшим распадом СССР, приведшим к разрыву экономических связей, что резко ухудшило финансовое обеспечение здравоохранения и качество оказания медицинской помощи в нашей республике. В последующем благодаря предпринятым мерам со стороны Кыргызского НИИ кардиологии в рамках реформирования здравоохранения и разработке совместно с Министерством здравоохранения Национальной программы «Здоровое сердце каждому кыргызстанцу к 2010 году», в процессе реализации последней удалось несколько снизить смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, начиная с 2000 года, учитывая не-

решенность многих проблем, в первую очередь, финансовых, вновь имеет место рост данного показателя.

Сегодня, в среднем по республике, от болезней сердца ежегодно умирает около 18 тысяч человек, а ежедневно – около 50 человек (в мире эти заболевания уносят до 17,5 миллионов жизней в год). Согласно данным, установленным экспертами ВОЗ (2002), примерно 80% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на долю развивающихся и ниже среднего экономического достатка стран [8].

Как видно на рис.4, стандартизированный по возрасту показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, по данным ВОЗ, в Кыргызстане на 50 % выше аналогичного показателя, присущего странам, входящим в группу Евр-А (наиболее развитые страны с очень низкими показателями смертности), и продолжает повышаться [9].

Анализ статистических показателей показывает, что не все сердечно-сосудистые заболевания в одинаковой мере определяют смертность населения республики. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена, в основном, коронарной болезнью сердца (включая острый инфаркт миокарда) и цереброваскулярными заболеваниями, составив в 2005 году (по данным РМИЦ) 184,2 и 129,4 случаев, соответственно, на 100 000 населения Кыргызской Республики.

В соответствии с данными регионального бюро ВОЗ (2004 г.), Кыргызстан занимает печальное 6-е место по показателям смертности от коронарной болезни сердца (после России, Беларуси, Украины, Казахстана, Молдовы) [9].

Особую тревогу вызывает анализ обобщенных данных регионального бюро ВОЗ (2004), согласно которому Кыргызская Республика по стандартизован-

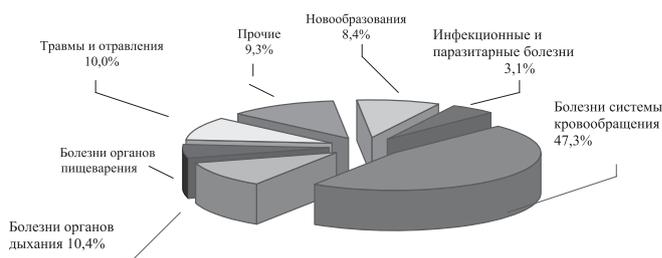


Рис. 1. Структура причин смертности населения Кыргызской Республики (по данным РМИЦ, 2005 г.).

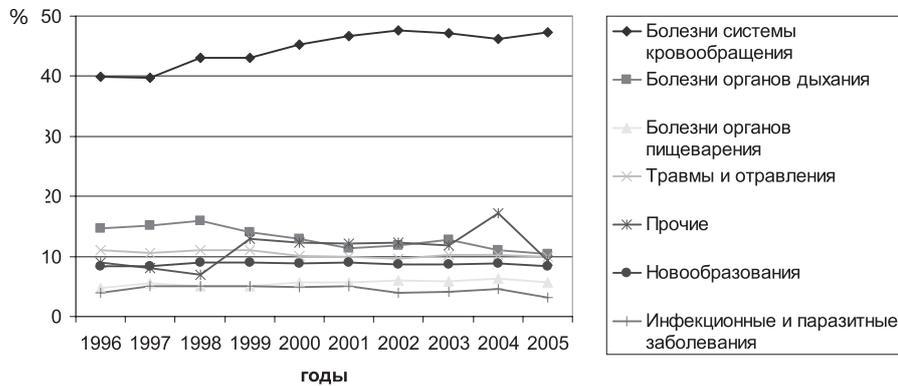


Рис.2. Структура причин смертности населения Кыргызской Республики по годам (РМИЦ).

Таблица 1
Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Кыргызской Республике (число случаев на 100 000 населения с учетом возраста)

Пределы возраста (лет)	Годы		% прироста
	1990	2005	
30 – 39	47,4	55,8	17,7
40 – 49	168,3	184,3	9,5

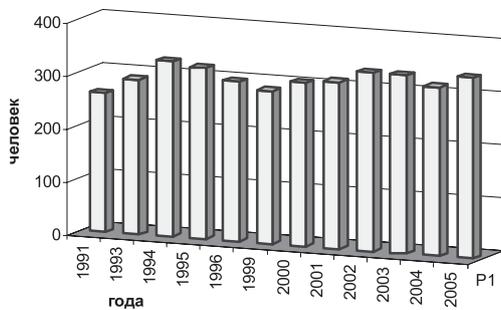


Рис.3. Смертность населения КР от болезней системы кровообращения (оба пола) на 100 000 населения, РМИЦ.

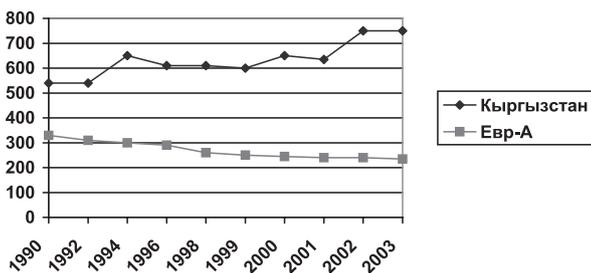


Рис.4. Стандартизированный показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Кыргызстане и по Евр-А (ВОЗ,2004).

ному показателю смертности от мозгового инсульта, составившему 88,5 случаев на 100 000 населения, занимает *первое место* как в Евроазиатском регионе, так в мире [9].

Причем это первое место в нашей республике сохраняется на протяжении последних 15 лет с достаточно большим отрывом от других республик. При этом, если кривая смертности по Кыргызстану имеет тенденцию к еще большему росту, то те же показатели по России и Казахстану, начиная с 2003 года, снижаются (рис.5).

Такую критическую ситуацию в стране можно объяснить крайне низким уровнем (или отсутствием) организации мероприятий, направленных на борьбу с цереброваскулярными заболеваниями на уровне как первичной, так и вторичной профилактики. Доказательством последнего может служить очень низкая госпитализация пациентов с цереброваскулярными заболеваниями: Кыргызстан по данному показателю занимает одно из последних мест в мире – около 150 на 100000 населения, по данным ВОЗ [9].

Известно, что мозговой инсульт является следствием, главным образом, гипертонической болезни, а также неудовлетворительных лечебно-профилактических мероприятий среди населения республики. Гипертоническая болезнь является одним из самых распространенных заболеваний, которым ориентировочно страдают более полумиллиона кыргызстанцев (530 тыс.человек). Фактически каждый четвертый житель Кыргызстана старше 18 лет и каждый второй житель пожилого возраста имеет повышенное кровяное давление. Наличие гипертонической болезни представляет собой большую угрозу развития коронарной болезни

Таблица 2

Показатели смертности населения трудоспособного возраста в Кыргызстане и странах Евр-А (ВОЗ,2003)

Причины смерти	30-44 лет		45-59 лет	
	Кыргызстан	Евр-А	Кыргызстан	Евр-А
Сердечно-сосудистые заболевания	172,0	36,5	926,8	207,3
Коронарная болезнь сердца	70,7	14,2	368,3	104,0
Цереброваскулярные болезни	40,8	8,0	398,1	38,2

Таблица 3

Экономическая эффективность использования обучающих программ у пациентов с артериальной гипертензией

Число пациентов	Экономический эффект (в сомах)		Общий экономический эффект (в сомах)
	от снижения количества госпитализаций и дней временной нетрудоспособности	от снижения числа вызовов скорой медицинской помощи	
1	49,3	18,48	67,78
200	9863,9	369,5	10,233

сердца, острого инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний и мозгового инсульта.

Другими распространенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в республике и их осложнений являются высокий уровень липидов (нарушения липидного обмена), сахарный диабет, курение (так же, как и в других странах Европейского региона). Так, повышенным содержанием липидов в крови страдают около 379 000 кыргызстанцев, а сахарным диабетом около 26000 человек (по данным РМИЦ); курят около 30% взрослого населения. Артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия (ГЛ) в крови и курение занимают первые три места в списке основных факторов риска, приводящих к смертности от неинфекционных заболеваний (включающих ССЗ).

Отметим, в большинстве стран Европейского региона излишний вес имеет свыше половины населения, свыше 30% взрослого населения недостаточно активны в своей повседневной жизни, и показатели двигательной активности продолжают снижаться [10].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в Кыргызстане немалое число больных и умерших от заболеваний сердца. И это – лица трудоспособного возраста, ведущие социально-активный образ жизни, творчески одаренные, высокоинтеллектуальные люди, занятые в различных сферах деятельности (производство, сельское хозяйство, бизнес, наука, культура и др.).

Как следует из данных, представленных в табл.1, в 2005 году по сравнению с 1990 годом смертность от указанных заболеваний сердечно-сосудистой системы молодых людей (в возрасте 30-39 лет) увеличилась на 17,7%, а в возрасте 40-49 лет – на 9,5% (по данным РМИЦ).

На рис.6 представлена сравнительная характеристика возрастных показателей смертности от ССЗ в Швеции и Кыргызстане. Показано, что последние в Кыргызстане наиболее выражены в молодом трудоспособном возрасте – в озрастном диапазоне 20-50 лет.

Сравнительная оценка стандартизованного коэффициента смертности (СКС) от ССЗ у людей трудоспособного возраста в Кыргызстане и странах Евр-А выявила колоссальную разницу (табл.2). Как видно, СКС по Кыргызстану превышает аналогичный показатель стран Евр-А в несколько раз.

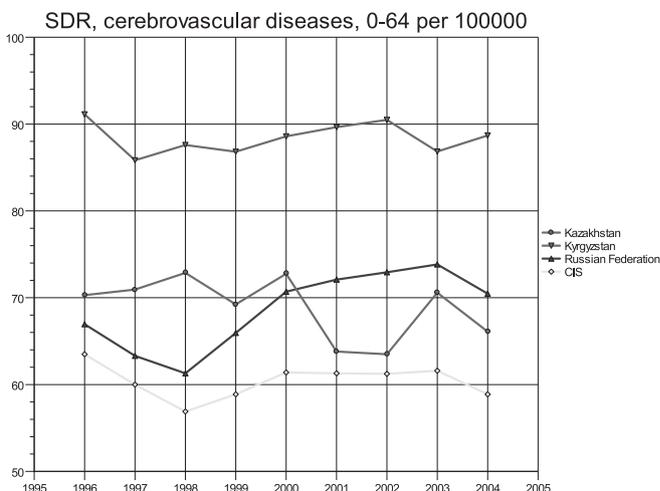


Рис.5. Стандартизированная по возрасту (0-64) смертность на 100 тыс. населения от цереброваскулярных заболеваний по годам (ВОЗ, 2004).

Последствия этой проблемы могут быть катастрофическими – семьи теряют кормильца из-за преждевременной смерти от инсульта или инфаркта миокарда, что, в свою очередь, влечет за собой большое экономическое бремя из-за потери дохода. Преждевременная смерть квалифицированных работников может оказывать неблагоприятное воздействие не только на доходы семей, но и на национальную экономику страны в целом.

Указанные заболевания сердечно-сосудистой системы не только определяют основную смертность населения Кыргызстана, но и являются причиной преждевременной потери трудоспособности и инвалидизации. По данным РМИЦ 2005, в структуре причин первичной инвалидности взрослого населения Кыргызской Республики сердечно-сосудистые заболевания составляют 17,7%, что значительно превышает аналогичные показатели по другим заболеваниям (рис. 7), занимая первое место на протяжении рассматриваемых последних 10 лет [11, 12].

Подсчитано, что экономический ущерб только от первичного выхода на инвалидность составляет 9,7 млн. сом в год. Если к этому добавить экономический ущерб, наносимый преждевременной смертностью трудоспособного населения республики от сердечно-сосудистых заболеваний, то ежегодно экономические потери превысят 53 млн. сомов. И это без учета косвенных потерь и семейных издержек, определяемых смертью члена семьи, часто основного кормильца.

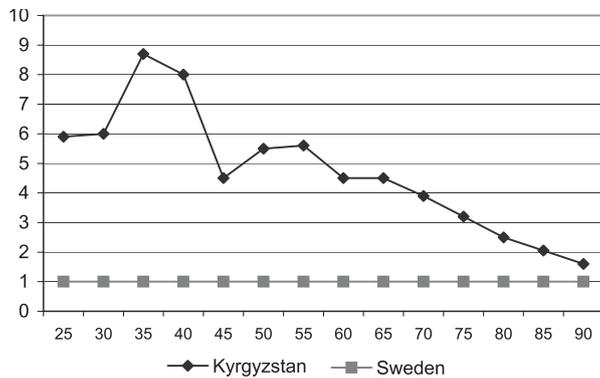


Рис. 6. Возрастные показатели смертности от ССЗ в Швеции и Кыргызстане (ВОЗ, 2004).

Таким образом, приведенные данные позволяют утверждать, что в Кыргызской Республике общая смертность и инвалидизация населения в большей степени определяются болезнями сердечно-сосудистой системы, что требует четкого выделения приоритетов при определении стратегии и тактики активных лечебно-профилактических вмешательств. Ибо ясно, что организация борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями даст реальный шаг для будущего улучшения показателей здоровья населения Кыргызстана.

Необходимо иметь в виду, что как артериальная гипертония, так и коронарная болезнь сердца относятся к так называемым модулируемым (регулируемым) заболеваниям. В этом отношении положительные результаты даст изменение образа жизни в сочетании с применением современных, базирующихся на принципах доказательной медицины, лекарств. В результате накопленного в этом отношении опыта и проведенных исследований, в НЦКТ четко показано, как при правильной организации обучения населения медико-гигиеническим основам профилактики (с использованием и лекарств, как это делается за рубежом) можно достичь ощутимых результатов. Так, обучение 200 больных гипертонической болезнью

(руководитель – проф. А.С.Джумагулова) и 200 – коронарной болезнью сердца (руководитель – проф. Э.М.Миррахимов) и повышение комплаентности больных в отношении как немедикаментозного, так и лекарственного вмешательства, привели к существенным положительным результатам по сравнению с эффективностью деятельности семейных врачей г.Бишкека.

В табл. 3 показана эффективность использования образовательных программ у больных эссенциальной гипертонией, изученная в НЦКТ.

Но и такой надежный и, самое главное, экономически недорогой опыт не получил должного применения в республике, хотя результаты приведенного исследования являются частью общей исследовательской работы, удостоенной в 2002 г. Государственной премии в области науки и техники КР, а академик М.М.Миррахимов неоднократно обращался в МЗ КР с предложенной схемой организационных профилактических мер по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Такой подход получил поддержку со стороны экспертов ВОЗ, убежденных в том, что сегодня существуют эффективные (и недорогие) способы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и снижения связанных с ними заболеваемости и инвалидности. Так, по данным ВОЗ, частота случаев заболеваемости сердца может снизиться на 50% у лиц, бросивших курить, а риск развития ССЗ значительно уменьшается в течение первых двух лет после отказа от курения. В Финляндии (в рамках проекта «Северная Карелия») за 25 лет смертность от коронарной болезни сердца снизилась на 73% благодаря проведению по месту жительства мероприятий, направленных на пропаганду и поощрение здорового питания в сочетании с реализацией национальных стратегий борьбы с факторами риска. Сочетание ориентированных на население стратегий снижения холестерина в крови и уменьшения общего уровня потребления

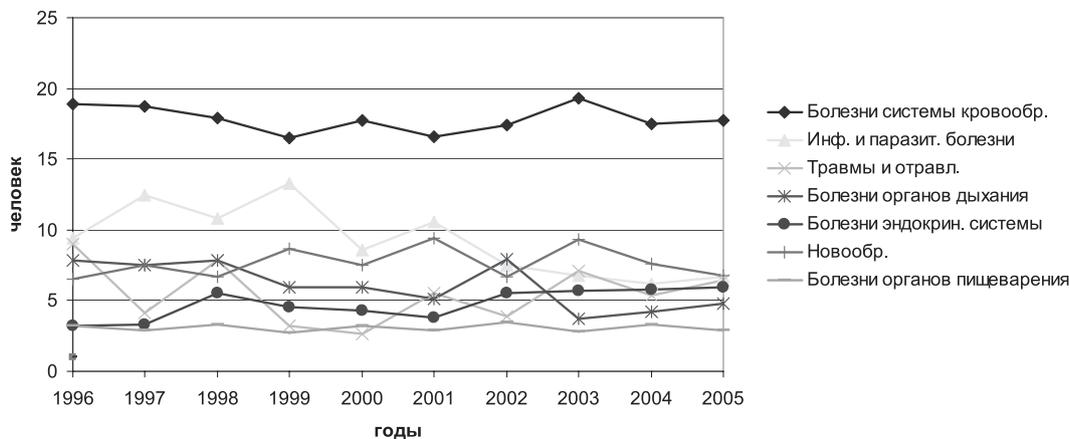


Рис. 7. Структура первичной инвалидности взрослого населения КР 1996-2005 гг. (РМИЦ).

соли является экономически очень эффективным методом борьбы с гипертензией и гиперхолестеринемией. Не менее важны рекомендации по повышению физической активности.

По данным Всемирной Федерации Сердца бег каждую неделю в течение одного часа и более может уменьшить риск развития заболевания сердца на 42%. Быстрая ежедневная ходьба в течение 30 минут уменьшает риск развития заболевания сердца примерно на 18% и инсультов – примерно на 11%. «Мы должны действительно подумать о возрасте наших сердец. И, если мы приложим все свои усилия для защиты наших сердец, то увидим резкое ежегодное снижение числа преждевременных случаев смерти от болезней сердца и инсультов» – говорит профессор Валентин Фустер, президент Всемирной Федерации Сердца.

Эксперты ВОЗ считают, что если первичная профилактика требует принятия более долгосрочной стратегии, то в ближайшей перспективе значительно реального улучшения показателей здоровья можно добиться за счет лечения (вторичной профилактики) лиц, подвергшихся высокому риску смерти, например лиц с уже установленным диагнозом ишемической болезни сердца (острого инфаркта миокарда), либо мозгового инсульта. Необходимо проявить дополнительные усилия к тому, чтобы больные, состояние которых может быть улучшено за счет терапии, получали ту поддержку, в которой они нуждаются. Та-

кие препараты как бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, липидснижающие препараты, могут очень эффективно уменьшить риск заболеваемости и смертности населения от ССЗ.

Учитывая продолжающийся рост смертности, заболеваемости и инвалидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Кыргызской Республике, борьба с ССЗ и их профилактика вошли как одно из приоритетных направлений в Национальную программу реформы здравоохранения Кыргызской Республики «Манас таалими» на 2006-2010 годы [13]. Разработанный план мероприятий в рамках данной программы, направленный, прежде всего, на усиление роли профилактики ССЗ, повышение качества медицинского образования и материально-технического оснащения медицинских учреждений получил поддержку и одобрение со стороны доноров – международных организаций.

Главным разработчиком и основным исполнителем плана мероприятий по борьбе с ССЗ в Кыргызской Республике в рамках «Манас таалими» является Национальный центр кардиологии и терапии, представляя собой высшую государственную научно-медицинскую организацию, возглавляемую академиком М.М.Миррахимовым. Накопленный сотрудниками Центра научный и практический опыт в области кардиологии, общей терапии и горной медицины во многих отношениях является уникальным, что получило достойное международное признание.

Литература

1. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2004 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек.- 2005.-294 с.
2. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 1999 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек.- 2000.- 152 с.
2. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2000 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек. - 2001.- 183 с.
3. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2001 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек. - 2002.-208 с.
4. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2002 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек. - 2003.-228 с.
5. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2003 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек. - 2004.-265 с.
6. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2004 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек.- 2005.-294 с.
7. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Кыргызской Республики в 2005 году. – Республиканский медико-информационный центр МЗ КР.- Бишкек.- 2006.-276 с.
8. WHO Regional Publications. European Series No 97, 2002.- 172 p
9. World Health Report, 2004 – 200 p.
10. World Health Statistics, 2006.- 80 p.
11. Кыргызстан в цифрах. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики.-Бишкек.-2005.- 321 с.
12. Кыргызстан в цифрах. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики.-Бишкек.-2006.- 327 с.
13. Национальная программа « МАНАС ТААЛИМИ» на 2006-2010 годы. МЗКР. – Бишкек.-2006.-134 с.

Поступила 30/03-2007

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗА РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РОЛЬ ПСИХИЧЕСКОГО СТРЕССА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А.

Северный государственный медицинский университет, Поморский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Архангельск

Резюме

Предложен алгоритм прогноза риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), позволяющий оценить вероятность развития заболевания у здоровых людей. Определено, что к числу ведущих факторов риска ИБС относятся: психоэмоциональный стресс, наличие артериальной гипертонии, возраст старше 50 лет, дислипидемия и поведенческий тип А. Стрессовый фактор является ведущим в возникновении ИБС; последний имел место более чем в 90% случаев.

Прогностический алгоритм позволяет предсказать вероятность возникновения ИБС и может быть использован для разработки более эффективных профилактических программ для лиц трудоспособного возраста.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, алгоритм прогноза риска, эпидемиологическое исследование.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения во всем мире. В России распространенность ИБС растет, а по смертности от нее наша страна находится на одном из первых мест [5,6].

Понимание причин возникновения ИБС совершенствуется по мере получения данных клинических и эпидемиологических исследований.

Часто говорят о многофакторности этиологии ИБС. Существуют экзо- и эндогенные факторы риска (ФР), способствующие развитию ИБС, которых в настоящее время выделено более 30. К основным ФР относят гиперхолестеринемию, артериальную гипертонию (АГ), курение, сахарный диабет (СД) 2 типа, малоподвижный образ жизни и нервно-психические перенапряжения. При сочетании 3-4 ФР вероятность заболевания ИБС возрастает в несколько раз.

Имеются доказательства влияния стрессовых факторов на возникновение ИБС [3,4,8], среди которых выделяют неблагоприятные, часто повторяющиеся стрессовые ситуации, психическое перенапряжение, умственное переутомление, социально-экономический статус, уровень социальных связей и межличностных отношений, нездоровый стиль жизни, информированность о своем здоровье и отношение к нему [9,10].

Больные с ИБС нередко связывают начало своего заболевания с нервно-эмоциональным перенапряжением, обусловленным острыми, либо длительно действующими нервно-эмоциональными раздражителями в профессиональной сфере [13]. ИБС может развиваться в течение 6 месяцев или раньше после различных сложных психологических ситуаций (утраты близкого человека, потери работы, переезда на новое место жительства). Иногда больные вспоминают не

одно крупное событие, а длительный период нарушения сна и лишения покоя в связи с возникшими проблемами.

Среди психологических и поведенческих ФР ИБС можно отметить: повышенную стрессовую реактивность, враждебность, а также поведенческий тип А, характеризующий лиц с легковозбудимой нервной системой, неудержимым стремлением к конкурентной борьбе, постоянному психоэмоциональному напряжению [11,12]. Данный тип сопряжен с увеличением числа флюктуаций различных ситуаций, нарастанием эмоционального напряжения, а на физиологическом уровне – с хронической симпатико-адреналовой активацией и вытекающими из нее последствиями для сердечно-сосудистой системы. При типе А повышено количество липопротеидов низкой плотности, холестерина сыворотки крови, триглицеридов, 17-гидроксикортикостероидов – биологических ФР ИБС.

Повторяющиеся мощные психоэмоциональные переживания, сопровождающиеся тревожно-фобическим и танатофобическим синдромами, являются важными ФР в развитии ИБС [2,7]. Одним из дополнительных, предрасполагающих к возникновению ИБС, ФР может служить алекситимия, которая выявляется более, чем у половины больных ИБС [1].

В условиях социально-экономической напряженности, тенденции к увеличению заболеваемости и смертности от ИБС в России представляется актуальным проведение исследований, посвященных разработке алгоритмов, определяющих вероятность риска развития ИБС для организации профилактических мероприятий.

Целью нашего исследования явилась разработка алгоритма прогноза риска развития ишемической болез-

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска ИБС (%)

№	Фактор	Частота встречаемости (%)	№	Фактор	Частота встречаемости (%)
1	Стресс	97,6	8	Избыточный вес	36,5
2	Артериальная гипертония	70,4	9	Гиподинамия	33,9
3	Климакс (женщины)	65,5	10	Наследственность	28,1
4	Возраст (старше 50 лет)	53,9	11	Пол (мужской)	26,9
5	Вегетососудистая дистония по кардиал. типу	45,5	12	Курение	19,1 (64,5 у муж)
6	Поведенч. тип А	43,8	13	Сахарный диабет	11,3
7	Дислипидемия	37,4	14	Заболевания щитовидной железы	4,5

Таблица 2

Структура факторов риска ишемической болезни сердца

Номер фактора	Факторы риска	Факторные нагрузки	Общая дисперсия, %
Фактор I	Курение	-0,84	18,5
	Пол	-0,83	
	Артериальная гипертония	0,77	
Фактор II	Гормональные изменения (климакс)	0,79	17,9
	Стресс	0,73	
Фактор III	Стресс	0,73	15,3
Фактор IV	Гиперхолестеринемия	0,77	11,2
	Сахарный диабет	0,74	
Фактор V	Поведенч. тип А	0,78	9,9
Всего			72,8

ни сердца и изучение роли психического стресса в возникновении заболевания.

Материалы и методы

Нами проведено обследование 99 пациентов (57 лиц женского и 42 – мужского пола) с ИБС, проходивших стационарное лечение в больницах г. Архангельска (средний возраст – $52,72 \pm 0,91$ лет).

Обследование включало выявление специфических ФР, предшествующих возникновению ИБС. Последние оценивались по рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [5,9].

Для определения места психоэмоционального стресса в генезе ИБС была создана модель прогнозирования риска возникновения заболевания на основе стандартной линейной регрессионной модели. Для разработки модели использованы данные обследования 52 пациентов, не имеющих ИБС: 30 больных – с

острой пневмонией (средний возраст – $44,1 \pm 1,21$ года) и 22 – с соматоформными расстройствами (средний возраст – $42,9 \pm 0,98$ года).

Структура стрессовых факторов, предшествующих дебюту АГ, исследовалась по результатам опроса пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проведена на IBM с использованием программы STATISTICA 6.0. Применялись дискриптивный, корреляционный, факторный и регрессионный анализы.

Результаты и обсуждение

При анализе частоты встречаемости ФР ИБС было выявлено, что наиболее часто имел место психоэмоциональный стресс (табл.1).

У 2/3 больных заболевание возникло уже на фоне существующей АГ, что довольно закономерно в связи с общеизвестным фактом, что осложнением АГ может служить развитие ИБС. На момент манифестации ИБС у 2/3 пациенток наблюдалась возрастная гормональная перестройка. Немногим более, чем у 1/2 больных, заболевание возникло в возрасте старше 50 лет. Почти у половины обследованных до ИБС наблюдались явления вегетативно-сосудистой дистонии. Поведенческий тип А, характеризующийся напористым поведением со стремлением к соперничеству, также наблюдался почти у половины пациентов. Явления дислипидемии, избыточного веса и гиподинамии отмечались у каждого третьего пациента. Почти у 1/3 обследуемых имела место наследственная предрасположен-



Рис. 1. Структура психоэмоциональных стрессов, предшествующих манифестации ИБС (%).

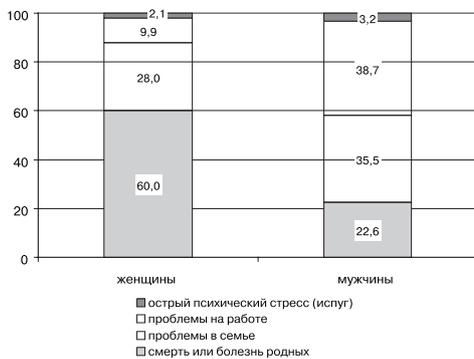


Рис. 2. Половые различия в частоте встречаемости психотравмирующих факторов, предшествующих дебюту ИБС (%)

ность к ИБС. У 2/3 обследованных мужчин важным ФР было курение.

В ходе факторного анализа риска ИБС выявлено 5 факторов, в общей сумме включающих 72,8% выборки (табл. 2). Из 14 переменных факторы риска составили только 8: I фактор (18,5%) включал такие переменные, как курение, мужской пол и АГ; II фактор (17,9%) относился к лицам женского пола и был связан с гормональной перестройкой; III фактор (15,3%) – эмоциональный стресс – был в равной степени характерен для лиц обоего пола; IV фактор (11,2%) включал нарушения обмена веществ, дислипидемию и СД, V фактор (9,9%) – поведенческий тип А. В то же время, не были выделены в качестве факторов риска такие переменные, как возраст менее 50 лет, наследственность, наличие вегетососудистой дистонии, избыточный вес, гиподинамия и заболевания щитовидной железы, не являющиеся ведущими в факторной структуре.

В ходе выполнения множественного регрессионного анализа нами был разработан алгоритм прогноза риска развития ИБС, позволяющий определять величину риска по наличию ФР у обследуемых. Алгоритм прогноза риска развития ИБС имеет вид:

$$A = 0,043 \pm 0,631 \cdot \text{стресс} \pm 0,129 \cdot \text{АГ} \pm 0,154 \cdot \text{возраст (старше 50 лет)} \pm 0,077 \cdot \text{дислипидемия} \pm 0,234 \cdot \text{повед. тип А}$$

Наличие каждого из признаков у обследуемого оценивается как 1 балл, а отсутствие – 0 баллов.

Коэффициент множественной регрессии (R) = 0,889. Уравнение объясняет 79,1% (R² = 0,791) вариации зависимой переменной. Все коэффициенты уравнения значимы на уровне $p \leq 0,034$. Ограничение модели – возраст от 30 до 79 лет.

При значениях 0,043-0,451 баллов риск оценивается как низкий; 0,452-0,859 – средний; 0,860-1,268 – высокий.

Нами выявлено, что стрессовый фактор предшествовал ИБС в 97,3% случаев. При анализе структуры стрессовых факторов перед дебютом заболевания установлено, что ведущее место принадлежало смерти или

болезни родных, в 1,5 раза реже – проблемам в семье и в 2 раза реже – проблемам на работе (рис.1). У части лиц с ИБС в качестве провоцирующего фактора отмечался острый психический стресс (смерть человека на глазах или гибель многих людей).

Имели место существенные отличия в психоэмоциональных ФР в гендерном аспекте (рис. 2). Так, у женщин ведущее место занимали смерть или болезнь родных (60,0%) и в 2 раза реже – проблемы в семье (нарушение взаимоотношений со взрослыми детьми, алкоголизм мужа), а у мужчин ведущее место принадлежало проблемам, связанным с работой (конфликты с начальством, административные взыскания, увольнение), – в 38,7% случаев, и несколько реже – проблемам семьи (конфликты с детьми, алкоголизм детей, конфликты с женой).

Данные корреляционного анализа показали, что такой фактор, как смерть или болезнь родных при ИБС, имел связь с возрастом ($r=0,56$), полом ($r=-0,34$), семейным положением ($r=0,62$). Данная взаимосвязь может объясняться тем, что чаще данный фактор присутствовал у женщин, его значимость увеличивалась с возрастом, он существенно изменял семейную ситуацию. Фактор проблем в семье был связан с семейным положением ($r=0,39$), что говорит о существенном влиянии последнего на семейное положение. Отрицательная корреляционная взаимосвязь между тремя основными факторами стресса (смертью или болезнью родных, проблемами в семье и на работе) ($p < 0,001$) может указывать на тот факт, что на возникновение болезни влиял один, а не несколько факторов, а при повышении значимости одного снижалась значимость другого.

Выводы

1. Предложенный алгоритм прогноза риска ИБС позволяет оценить вероятность развития заболевания у здоровых людей по наличию ФР. К числу ведущих ФР ИБС относятся: психоэмоциональный стресс, наличие АГ, возраст (старше 50 лет), дислипидемия и поведенческий тип А.

2. Стрессовым факторам принадлежит одно из значимых мест в возникновении ИБС. Ведущими стрессорами, предшествующими заболеванию, являются смерть или болезнь родных и проблемы в семье. У женщин стрессы больше связаны с семейной сферой, а у мужчин – с профессиональной.

3. Наличие стрессовых факторов в генезе ИБС говорит о необходимости оказания пациентам ранней и своевременной психологической и психотерапевтической помощи. Использование прогностического алгоритма позволяет предсказать вероятность возникновения ИБС, что можно использовать при разработке более эффективных профилактических программ для людей трудоспособного возраста.

Литература

1. Винокур В.А., Клинецко О.А., Симаненков В.И. Взаимосвязь биоритмологических типов работоспособности и алекситимии у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца: психосоматическое значение // Кардиология. – 2001. – т.41, №9. – С.29.
2. Гарганеева Н.П. Панические расстройства в клинической картине ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. – 2002. – т.80, №8. – С.29-33.
3. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Инфаркт миокарда, потребление алкоголя и психосоциальные факторы // Кардиология. – 2001. – т.41, №3. – С.49.
4. Гафаров В.В., Гагулин И.В. Популяционное исследование социально-психологических факторов риска ишемической болезни сердца в мужской популяции Новосибирска // Терапевтический архив. – 2000. – т.72, №4. – С.40-43.
5. Лупанов В.П. Стабильная стенокардия: тактика лечения и ведения больных в стационаре и амбулаторных условиях // Русский медицинский журнал. – 2003. – т.11, №9. – С.556-562.
6. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей – М., 2001. – 463с.
7. Новикова И.А., Соловьев А.Г., Сидоров П.И. Психологические особенности больных с сердечно-сосудистой патологией // Российский кардиологический журнал. – 2004. – т.45, №1. – С.28-32.
8. Сидоров П.И. А.Г. Соловьев, И.А. Новикова. Психосоматическая медицина (руководство для врачей). – М.: МЕДпресс-инфо, 2006. – 568с.
9. Abbey S.E. D.E. Stewar. Gender and psychosomatic aspects of ischemic heart disease // J. Psychosom. Res. – 2000. – Vol.48, N4-5. – P.417-423.
10. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // Circulation, 2003, Vol.107. – P.149-158.
11. Ambros O. Cardiological – psychosomatic primary prevention of coronary heart disease // Wien. Med. Wochenschr. – 2001. – Vol.151, N1-2. – P.18-21.
12. Billing E., Eriksson S.V., Hjemdahl P. et al. Psychosocial variables in relation to various risk factors in patients with stable angina pectoris // J. Intern. Med. – 2000. – Vol.247, N.2. – P.240-248.
13. Tennant C. Work stress and coronary hearth disease // J. Cardiovasc. Risk. – 2000. – Vol.7, N4. – P.273-276.

Abstract

The authors propose the algorithm for predicting coronary heart disease (CHD) prognosis in healthy people. The principal CHD risk factors include: psycho-emotional stress, arterial hypertension, age over 50 years, dyslipidemia, and type A behavior. Stress factor was observed in more than 90% of the cases observed.

Prognostic CHD algorithm could be used for development of effective preventive programs aimed at working-age population.

Keywords: Coronary heart disease, risk factors, risk prognosis algorithm, epidemiological study.

Поступила 28/06-2007

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ

Дергачев А.В., Лантева И.М., Спринджук М.В.

Республиканский научно-производственный центр «Кардиология» – Белоруссия, Минск

Бронхолегочные осложнения остаются ведущей причиной послеоперационной заболеваемости и удлиняют пребывание пациента в стационаре, повышая стоимость лечения. В трех исследованиях послеоперационных аутопсий отмечается от 5% до 8% респираторных причин смерти – таких, как легочная эмболия и РДСВ. В исследовании групп из 51, 351 пациента, перенесших АКШ (аортокоронарное шунтирование), пневмонии отмечались в 0,78%, РДСВ – в 4,86% и в 2,96% имели место другие бронхолегочные осложнения [18].

По данным М.Д. Князева, Р.А. Стегайло (1978) такие осложнения как плеврит, бронхит, пневмоторакс и пневмония после АКШ составляли 7,3% случаев, протекали без каких-либо особенностей, лечение проводилось по общепринятому плану [1].

Учитывая различия в формулировке послеоперационных бронхолегочных осложнений и опираясь на современные публикации по этой теме [18, 22], мы предлагаем относить к послеоперационным бронхолегочным осложнениям следующие патологические состояния:

- пневмонию, плеврит, трахеит, требующие антибактериальной терапии;
- ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром);
- ателектаз;
- плевральные эффузии;
- диафрагмальную дисфункцию;
- легочную эмболию;
- пневмоторакс и сегментарный коллапс легкого;
- медиастинит и инфекцию грудины;
- отек легкого.

Медиастинит и стерильная инфекция отнесены к респираторным осложнениям по причине их значительного разрушающего вклада в функцию дыхания.

К проблеме бронхолегочных осложнений после кардиохирургических операций у детей имеют отношение случаи расхождения грудины после операций артериального переключения Jatene у новорожденных и хилоторакса, а также пластического бронхита [plastic bronchitis – редкое, потенциально жизнеугрожающее состояние, приводящее к острой легочной недостаточности, при котором имеет место закупорка бронхов протеиновыми слепками из фибрина и плотного клеточного эозинофильного инфильтрата (тип 1) или муцина (тип 2)] и легочных артериовенозных мальформаций после операций гемо-

динамической коррекции одножелудочкового сердца Фонтена, Гленна [20].

У пациентов с послеоперационным параличом голевой складки легочные осложнения встречаются чаще [16]. Легочные осложнения развиваются и у реципиентов трансплантированного сердца – у 31,3% выживших в течение первых 6 месяцев [3].

Сравнительно высокая частота встречаемости респираторных осложнений объясняется тесной связью между сердцем – местом операции – и легкими, а также распространенностью сопутствующих бронхолегочных заболеваний – таких, как ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких) и вторичной по отношению к сердечному заболеванию дисфункции легких (ЗСН – застойной сердечной недостаточности). Недавние исследования также связывают риск развития легочной дисфункции с полиморфизмом локуса фактора некроза опухолей и промотором гена интерлейкина-6. Кардиохирургические вмешательства в зависимости от типа торакотомии и цели вмешательства могут быть весьма травматичны для легких, легочных артерий, диафрагмального нерва. Разнообразные побочные эффекты имеет кардиопульмонарный байпас. Он вносит значительный вклад в вероятность развития системного воспалительного ответа.

Следующие факторы на разных этапах лечебного процесса могут обуславливать и взаимно усугублять бронхолегочные осложнения [5, 9, 11, 13, 14, 15, 18]:

- 1) пережатие аорты;
- 2) кардиоплегия;
- 3) местное охлаждение сердца;
- 4) отсутствие периодического раздувания легких во время операции;
- 5) механическая вентиляция;
- 6) дисфункции почек и ЖКТ (желудочно-кишечного тракта);
- 7) боль;
- 8) нарушения баланса жидкостей и электролитов;
- 9) дренажи;
- 10) сниженная подвижность после операции;
- 11) невыявленные неадекватно санированные очаги хронической инфекции;
- 12) неадекватно компенсированные хронические заболевания;
- 13) предоперационное применение бронхоспастических препаратов (например, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и миорелаксантов (панкурония);

- 14) угнетение дыхательного центра опиоидами; употребление алкоголя; курение перед операцией;
- 15) ГЭР (гастроэзофагеальный рефлюкс) и послеоперационная рвота с возможной аспирацией;
- 16) перегрузка продуктами переливания крови;
- 17) реакции сенсибилизации.

Значительное нарушение легочной функции более вероятно у пациентов, имеющих:

- любое хроническое заболевание, вовлекающее легкие;
- историю курения, упорный кашель и/или хрипы;
- деформации грудной клетки и позвоночника;
- тяжелое ожирение;
- потребность в однолегочной анестезии или реэкциии легкого;
- тяжелое нейромышечное заболевание.

Rady M.Y. с соавторами исследовал факторы риска после кардиоторакальной хирургии и состояния, ассоциируемые с легочной дисфункцией [15]. Дооперационные показатели:

- 1) возраст ≥ 75 лет;
- 2) индекс массы тела ≥ 30 кг/м²;
- 3) среднее давление в легочной артерии ≤ 30 мм рт.ст.;
- 4) низкий альбумин плазмы;
- 5) история цереброваскулярного заболевания;
- 6) неотложная операция;
- 7) тотальное время кардиопульмонарного байпаса ≥ 140 минут.

Послеоперационные показатели:

- 1) гематокрит (непосредственно после операции) $\geq 30\%$;
- 2) среднее системное артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст.;
- 3) сердечный индекс ≥ 3 л /мин/ м².

Легочная дисфункция ассоциируется с:

- 1) послеоперационным повышением креатинина в плазме;
- 2) неврологическими осложнениями;
- 3) нозокомиальной инфекцией;
- 4) продленной механической вентиляцией;
- 5) продолжительным нахождением в сердечно-сосудистом ОИТР;
- 6) смертью.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), диабет, гиперазотемия, применение иммунодепрессивных средств и нарушения нутриентного статуса также повышают риск развития легочных осложнений [5, 11].

Общая распространенность легочных осложнений после операций на сердце (у взрослых пациентов) представляется следующим образом [18]:

- 1) пролонгированная механическая вентиляция – 6%-58%;
- 2) паралич диафрагмального нерва – 30%-75%;

- 3) диафрагмальная дисфункция – 2%-54%;
- 4) ателектаз – 16,6%-88%;
- 5) пневмония – 2%-22%;
- 6) плевральные эффузии – 27%-95%;
- 7) легочная эмболия – 0,3%-9,5%;
- 8) РДСВ – 0,4%-2,5 %;
- 10) пневмоторакс – 0,7%-1,7%.

Данный обзор литературы является дополнением существующих работ и посвящён двум из бронхолегочных осложнений: пневмонии и легочной эмболии.

Пневмония

Известная частота пневмонии после Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) – обходного графтинга (пересадки) коронарных артерий и клапанной хирургии варьирует от 2% до 22%. Эти значительные колебания существуют благодаря различиям в исследуемых группах и определениях, используемых для диагностики пневмонии.

Патогенез пневмонии, как и ателектаза, включает ряд факторов, которые способствуют задержке секреции [17]:

- 1) уменьшенный калибр дыхательных путей;
- 2) сниженный альвеолярный размер и стабильность;
- 3) измененный дыхательный паттерн и потеря дыхания;
- 4) увеличение и/или сухость секретов;
- 5) уменьшение эффективности кашля;
- 6) сниженная/измененная мукоцилиарная активность.

Многие пациенты, подвергающиеся оперативному лечению в кардиохирургии, имеют явное или скрытое хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), так как курение сигарет является значительным фактором риска болезни коронарных артерий. Warner M.A. et al (1989) обнаружили, что пациенты, которые прекратили курить менее 2-х месяцев до CABG, имели уровень легочных осложнений почти в четыре раза больший, чем пациенты, которые бросили курить более, чем за 2 месяца до вмешательства (57,1% в сравнении с 14,5 %). Пациенты, которые прекратили курение более чем за 6 месяцев до операции, имели уровень осложнений ~11%, подобно тем, кто никогда не курил. Аналогично Ngaage D.L. et al (2002) отметили, что послеоперационные осложнения были в два раза чаще у курящих (29,5 %), чем у некурящих (13,6%) и экскурящих (14,7%) [18].

Кроме предшествующих состояний, которые предрасполагают к развитию послеоперационной пневмонии, сами послеоперационные состояния также имеют значение. Они включают регулярную встречаемость ателектазов после сердечной хирургии вместе с плохим откашливанием по причине боли,

повышенный уровень легочной жидкости из-за сердечной недостаточности и пожилой возраст. Посткардиохирургические, неврологические и когнитивные нарушения также могут способствовать развитию пневмонии из-за содействия пассивной аспирации, вторичной по отношению к глоточной дисфункции. Послеоперационная пневмония вызывает ряд проблем от лихорадки и продуктивного кашля до острой респираторной декомпенсации, требующей продленной механической вентиляции. Диагностика пневмонии с помощью рентгеновских снимков может осложняться сопутствующими ателектазами и плевральными эффузиями. Таким образом, оправдана необходимость подозревать пневмонию у пациентов с продуктивной мокротой и лихорадкой.

Продленная послеоперационная интубация и механическая вентиляция могут привести к вентилятор-ассоциированной пневмонии (VAP – ventilator associated pneumonia), как и реинтубация для реоперации, респираторная недостаточность или острая сердечная недостаточность. VAP имеет частоту встречаемости от 9% до 21% среди пациентов с респираторной недостаточностью. Ассоциированная смертность может достигать 75%, вероятно, по склонности к развитию полиорганной недостаточности. В проспективном страховом исследовании риск пневмонии повышался на 1% с каждым днем механической вентиляции. Среди кардиохирургических пациентов 8% имели, по меньшей мере, один эпизод VAP, в то время как у 44% интубированных в течение более 7 дней развивалась VAP.

Пневмония – самая морбидная и смертельная инфекция, которая встречается после сердечной хирургии. В одном исследовании пневмония имела место в среднем через 4 дня после операции и ассоциировалась с 27%-й смертностью. Риск включал историю ХОЗЛ, назначение H₂-гистамин блокирующих агентов и послеоперационную механическую вентиляцию в течение 2-х или более дней. В другом исследовании ХОЗЛ не было доказано как фактор риска. Тем не менее, реинтубация, присутствие назогастральной трубки, трансфузия 4-х и более единиц крови и лечение антибиотиками широкого спектра действия ассоциировались с повышенным риском. Взаимосвязь продуктов переливания крови с развитием послеоперационных инфекций хорошо описана и, думается, что это обусловлено более распространенным хирургическим повреждением, анемией и иммуносупрессивными эффектами продуктов крови. В группе кардиохирургических пациентов риск пневмонии повышался на 5% на единицу полученных эритроцитов или тромбоцитов. Кроме того, имелся повышенный риск развития пневмонии при увеличении срока хранения крови, свидетельствуя в пользу того факта, что иммуносупрессивные эффекты повышают риск пневмонии. Большинство пневмоний после опера-

ций на сердце у взрослых приписываются Грам-негативным организмам. Тем не менее, недавнее проспективное исследование обнаружило, что пневмония, имеющая место в течение 3-х дней после САВГ, вероятней всего, вызывается Грам-положительными организмами, которые присутствовали в мокроте до вмешательства. Факторы риска для развития такой пневмонии включают:

- 1) курение перед операцией;
- 2) позитивный преоперативный трахеальный аспират;
- 3) низкий сердечный выброс;
- 4) и трансфузию более 4-х единиц упакованных красных клеток крови.

Пневмонии, имеющее место в более позднем послеоперационном периоде, возникают благодаря Грам-негативным организмам. Пациенты, особенно получающие механическую вентиляцию, колонизируются патогенными Грам-отрицательными бактериями – такими, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* и *Enterobacter*, которые постепенно развивают устойчивость к антибиотикам. Предполагается, что источником этих бактерий является микроаспирация небольшого количества орофарингеальных выделений – «гастро-легочная гипотеза». Риск выше у пациентов с явными цереброваскулярными заболеваниями, но также повышен у пациентов с сахарным диабетом, ХОЗЛ, предшествующим инфарктом миокарда, пренесенной цереброваскулярной болезнью и возрастом 75 лет и старше.

У механически вентилированных пациентов манжеты эндотрахеальной трубки эффективны для предупреждения прохождения в нижнюю трахею больших объемов жидкости, но не предупреждают микроаспирацию.

Факторы риска, которые повышают шансы микроаспирации орофарингеальных выделений, включают позицию супинации и наличие назогастральной трубки. Блокаторы-H₂ гистаминовых рецепторов, которые используются для профилактики желудочно-кишечного кровотечения, влекут за собой повышение колонизации желудочной жидкости многими Грам-негативными бактериями, которые затем могут быть микроаспирированы.

Специфические мероприятия, которые были предложены для предупреждения VAP, включают использование закрыто-системных многоцветных отсасывающих катетеров, продолжающееся подглоточное отсасывание, поддержание полулежачего положения, избегание H₂-блокаторов и раннее энтеральное питание. Тем не менее, большое (1200 пациентов) многоцентровое исследование показало, что H₂-блокаторы незначительно повышают риск VAP и смертность в сравнении с сукральфатом агентом, который не воздействует на внутрижелудочный pH и обладает неко-

торой самостоятельной антибактериальной активностью. Продолжающаяся аспирация подглоточных выделений осуществима благодаря использованию специальных эндотрахеальных трубок. Тем не менее, эти методики не рекомендованы для рутинного использования по той причине, что они не снизили частоту VAP, а лишь отсрочили её появление, как было показано в исследовании [18].

Наиболее важным для предупреждения пневмонии, по мнению Arnuf H. Holscher, является продолжающийся послеоперационный контроль боли посредством перидурального катетера во избежание рестриктивного дыхания и недостаточного кашля. Кроме того, автор считает, что предоперационная тренировка дыхания показана всем пациентам с нарушением функции легких и что им должны быть назначены все необходимые медикаменты для оптимизации легочной функции. Также, ссылаясь на рандомизированное испытание, он сообщает о неэффективности назначения гранулоцитарного колонестимулирующего фактора для предупреждения послеоперационной пневмонии [8].

Легочная эмболия

Проблематичным осложнением после всех типов хирургии является развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) с эмболизацией тромботическим материалом легких. Как известно, состояниями, ассоциированными с повышенным риском ТГВ, являются [9,13]:

- 1) пожилой возраст;
- 2) ожирение;
- 3) предшествующий тромбоз эмболизм;
- 4) операции;
- 5) травма;
- 6) активный рак;
- 7) острое заболевание – например, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, инфекции;
- 8) воспалительные заболевания кишечника;
- 9) антифосфолипидный синдром (артериальные и венозные тромбозы с иммунной тромбоцитопенией – патологией, характеризующей наличием аутоантител к клеточным фосфолипидам);
- 10) дислипидопропротеинемия;
- 11) нефротический синдром;
- 12) пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- 13) миелопролиферативные заболевания;
- 14) синдром Бехчета (системный васкулит, язвы слизистых, артрит, увеит, неврологическая патология, аритмии);
- 15) варикозные вены;
- 16) тромбоз поверхностных вен;
- 17) врожденные венозные мальформации;
- 18) длительные поездки;
- 19) длительный постельный режим / иммобилизация;

- 20) парез конечностей;
- 21) хроническое нахождение в медицинском учреждении;
- 22) беременность/роды;
- 23) оральные контрацептивы;
- 24) заместительная гормональная терапия;
- 25) гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- 26) другие медикаменты: химиотерапия, тамоксифен, талидомид, антипсихотики;
- 27) центральный венозный катетер;
- 28) фильтры полой вены;
- 29) злоупотребление внутривенными лекарствами.

Процент легочной эмболии после хирургии сердца варьирует от 0,3% до 9,5%. Смертность после легочной эмболии была высокой (18,7%) в сравнении с 3,3% для пациентов без эмболии, хотя процент фатальной легочной эмболии составлял 0,5%. Процент ниже после хирургии клапанов, чем после CABG, возможно потому, что большинство пациентов первой группы получали антикоагулянты вскоре после хирургии.

Уровень ТГВ после CABG варьировал от 17% до 46%, хотя в большинстве случаев не отмечалось значительных симптомов. Самые высокие уровни наблюдались в исследованиях, в которых обследовали всю популяцию с помощью УЗИ нижних конечностей. ТГВ имел место не только на ногах, откуда выделялись графты большой подкожной вены, но и на контрлатеральных нижних конечностях. Необходимо отметить, что после CABG многие пациенты получают аспирин для предупреждения тромбоза графтов, так же, как и другую профилактику ТГВ – например, регулируемые эластические чулки. Пациенты (n=270), поступившие в отделение реабилитации после CABG, все прошли УЗИ нижних конечностей. ТГВ выявился у 17%, и у 2-х пациентов в последующем развилась легочная эмболия. Возраст более 65 лет, женский пол и послеоперационные осложнения предсказывали развитие ТГВ. При исключении прикованных к постели пациентов, профилактика гепарином, начатая сразу после хирургии до перевода в отделение реабилитации и продолжавшаяся более трех дней, снизила процент ТГВ по сравнению с профилактикой менее трех дней после сердечной хирургии. Из 147 аутопсий после хирургии сердца в 4% смерть приписывалась легочной эмболии.

Современные рекомендации для ТГВ профилактики – это аспирин и регулируемые эластические чулки у CABG пациентов, которые передвигаются через 2-3 дня после операции, и низкомолекулярный гепарин с последующими компрессионными чулками у пациентов, прикованных к постели в течение длительного периода. Эти рекомендации основываются на рандомизированном исследовании, где профилактика с последующей пневматической компрес-

сией чулками не выявила дополнительной защиты против ТГВ у передвигающихся CABG пациентов, леченных аспирином и эластическими с градиентом (регулируемыми) компрессионными чулками.

При хирургических операциях без подключения к аппарату искусственного кровообращения возник вопрос, может ли у таких пациентов развиться гиперкоагуабельное состояние, подобное такому при общей негрудной хирургии. Уровень антикоагуляции при таких операциях ниже, чем у операций с КПБ. В исследовании, которое сравнивало 500 «безнасосных» (pump-off) и 1476 «насосных» операций (pump-

on) было 5 (1%) и 8 (0,5%) венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений в каждой из двух групп. Тем не менее, различия не достигли статистического значения. Авторы также рекомендуют пациентам, перенесшим «безнасосные» операции, антикоагулянтную профилактику [18].

Таким образом, для снижения бронхолегочных осложнений после кардиохирургических вмешательств необходимо целенаправленное предупреждение и адекватное лечение вышеописанных патологических состояний, а также исключение перечисленных факторов риска.

Литература

1. Князев М.Д., Стегайлов Р.А. Реконструктивная хирургия прединфарктной стенокардии и острого инфаркта миокарда. Москва «Медицина» 1978. 248 с.
2. Abid Q., Nkere U.U., Hasan A. et al. Mediastinitis in heart and lung transplantation: 15 years experience. // *Ann Thorac Surg.* – 2003. Vol. 75, №5. – P.1565-1571.
3. Atasever A., Bacakoglu F., Uysai F.E. et al. Pulmonary Complications in Heart Transplant Recipients. // *Transplantation Proceedings.* – 2006. - №38. – P. 1530–1534.
4. De la Rosa Vivian A. Risk Factors of Mediastinitis After Cardiovascular Surgery: A case Control Study. // *Phil J Microbiol Infect Dis.* 2001. – Vol. 30, №3. – P.81-88.
5. Eagle Kim A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary and Recommendations.// *Circulation.* – 1999. – №100. – P. 1464–1480.
6. Gardlund B., Bitkover C.Y., Vaage J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery – microbiology and pathogenesis. // *Eur. J. Cardio-thorac. surgery.* – 2002. - №21. – P. - 825-830.
7. Goldhaber Samuel Z. Pulmonary Embolism. // *N. Eng. Med. J.* – 1998 - Vol. 339, №2. – P. 93–104.
8. Holscher Arnulf H., Vallbohmer Daniel, Brabender Jan. The prevention and management of perioperative complications// *Best Practice & Res. Clin. Gastroenter.* – 2006. – Vol. 20, №5. – P. 907-923.
9. Kulik A, Ruel M, Bourke ME et al. Postoperative naproxen after coronary bypass surgery: a double blind randomized controlled trial. // *Eur. J. Cardio-thorac. surgery.* - 2004. – №26. – P. 694–700.
10. Kyrle Paul A. Deep vein thrombosis. // *Lancet.* – 2005. - Vol. 365, №9465. – P. 1163–1174.
11. Lawrence Valerie A., Cornell J.E., Smetana G.W. Strategies To Reduce Postoperative Pulmonary Complications after Noncardiothoracic Surgery: Systemic Review for the American College of Physicians. // *Annals (clinical guidelines).* – 2006. - Vol. 144, №8. – P. – 596–608.
12. Losanoff Julian E., Richman B.W., Jones J.W. Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review. // *Eur. J. of Cardiothorac. surgery.* - 2002. – №21. – P. 831–839.
13. Mace Lisa An audit of post-operative nausea and vomiting following cardiac surgery: scope of the problem// *Nursing in Clinical Care.* – 2003 – Vol.8, №5. – P. 187–196.
14. Ohrl Sunil K, Velissaris Theo. Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery. // *Perfusion.* – 2006. - №21. – P. 215–223.
15. Smetana Gerald. Preoperative Pulmonary Evaluation. // *N. Eng. Med. J.* – 1999. - Vol. 340, №12. – P. 937–944.
16. Schneider B., Bigenzahn W., End A, et al. External vocal fold medialization in patients with recurrent nerve paralysis following cardiothoracic surgery. // *Eur. J. cardio-thorac. Surgery.* – 2003. - №23. – P. 477-483.
17. Wahba R.W.M. Perioperative functional residual capacity // *Can J Anaesth.* – 1991. – Vol.38, №3. – P. 384-400.
18. Weissman Charles. Pulmonary Complications After Cardiac Surgery. // *Seminars Cardiothorac. Vascul. Anesthesia.* – 2004. –Vol. 8, №3. – P. 185–211.
19. Westerdahl E., Lindmark B., Brynglessin I. et al. Pulmonary function 4 months after coronary artery bypass graft surgery. // *Respirat. Med.* – 2003. – Vol. 97. – P. 317-322.
20. Wilson J., Russell J., Williams W. et al. Fenestration of Fontan Circuit as Treatment for Plastic Bronchitis. // *Pediatr. Cardiol.* – 2005. - №26. – P.717-719.
21. Wouters R., Wellens F., Venermen H. et al. Sternititis and Mediastinitis after Coronary Artery Bypass Grafting. // *Texas Heart Instit. J.* – 1994. – Vol.21, №5. – P. 183-188.
22. Wynne Rochelle. Variable definitions: Implications of pulmonary complications after adult cardiac surgery. // *Eur. J. of Cardiovasc. Nursing.* - 2004 – №3. – P. 43–52.

Поступила 02/06-2007

РОЛЬ И МЕСТО БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

За последнее десятилетие взгляды на происхождение, диагностику и лечение артериальной гипертензии (АГ) претерпели весьма существенные изменения, основные из которых нашли отражение в Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ, 2003г. Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость ее рассмотрения не только как болезни хронически повышенного АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических, нейрогуморальных нарушений. Практическая значимость этой несомненной взаимосвязи — в сложности подбора единственного, даже самого современного препарата, корригирующего нарушения во всех этих механизмах. В патогенезе эссенциальной АГ или гипертонической болезни наиболее документирована роль генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, ангиотензиногена и его рецептора, что, несомненно, обосновывает эффективное использование блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БАТ) в лечении АГ.

Серьезная проблема современности — «эпидемия» метаболического синдрома (МС), известного также как «смертельный квартет» или «синдром современного образа жизни» [6]. МС представляет собой симптомокомплекс, включающий висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет типа 2, артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушение гемостаза.

Считается, что в основе патогенеза МС и его осложнений лежит инсулинорезистентность (ИР). Генетическая предрасположенность к ИР при наличии сопутствующих факторов риска — низкой физической активности и избыточного питания, определяет развитие ожирения и тканевой ИР. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину приводит к нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и формированию МС [8]. Существует другая гипотеза, согласно которой центральный тип ожирения является причиной развития ИР, гиперинсулинемии (ГИ) и других метаболических нарушений.

Важным механизмом, инициирующим развитие МС, является длительное существование у больного АГ, приводящей к постепенному развитию ИР и компенсаторной ГИ [2, 6, 13].

Инсулин повышает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, при которой растёт

сердечный выброс, а на сосудистом уровне развивается спазм и повышается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Как митогенный фактор, инсулин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, сужая их просвет и еще более повышая ОПСС [5]. Увеличение ОПСС снижает почечный кровоток, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и формированию АГ [15, 17].

Требования к современным антигипертензивным препаратам, применяемым у лиц с МС, должны, несомненно, исключать негативное влияние на все метаболические процессы [1].

На сегодняшний день недостаточно выяснено состояние различных аспектов нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у лиц с АГ при МС под действием различных применяемых у них гипотензивных средств. Препараты данного действия пациенты принимают длительно и поиск гипотензивных препаратов, снижающих риск сосудистых тромбозов, которые считаются основной причиной инвалидизации и гибели больных АГ при МС является актуальной проблемой современной медицины. Необходимость оценки влияния гипотензивных средств на первичный гемостаз у лиц с АГ при МС является важнейшей задачей, т. к. применяющиеся годами средства, понижающие давление, безусловно, влияют на текучесть крови по сосудам.

Большое внимание врачи и ученые во всем мире уделяют блокаторам рецепторов к ангиотензину II (АТ II), как метаболически индифферентным препаратам, не оказывающим отрицательного влияния на обмен веществ, понижающим клинические эффекты ангиотензина II.

Больные МС составляют до 50% пациентов кардиологических стационаров, занимают до 30% мест в отделениях различного профиля. Причиной разворачивающейся катастрофы являются так называемые поздние сосудистые осложнения МС: ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, атеросклероз периферических артерий, в генезе которых важную роль играет активация РАС.

Органы и ткани (почки, головной мозг, сердце, половые железы, эндотелий сосудов) имеют свои локальные РААС. Клетки этих тканей, с одной стороны, способны сами продуцировать или захватывать ренин и ангиотензиноген, с другой — содержат ангиотензинпревращающий фермент и рецепторы к АТ II. Следовательно, эти клетки являются одновременно источником образова-

ния АТ II и мишенью его действия. Такие локальные РААС не зависят от концентрации циркулирующего ренина плазмы и могут проявлять высокую активность даже при его низком содержании в крови, что нередко происходит при АГ с МС [14].

Ангиотензин II оказывает мощное патогенное воздействие на те органы, в которых высока его тканевая активность (почки, сердце, эндотелий сосудов). Установлено, что локальная почечная концентрация АТ II в тысячи раз превышает его содержание в плазме [7]. Механизм действия АТ II обусловлен мощным вазоконстрикторным эффектом, пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью [9].

Спектр патологических воздействий АТ II на ткань почек, сердца и сосудов чрезвычайно широк. Поэтому в лечении сосудистых осложнений МС, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и профилактике атеросклероза при МС на первый план выходят препараты, блокирующие действие РААС, именно БРА.

Эти препараты открыли в клинической практике новые перспективы в лечении АГ при МС в связи с эффективным торможением активности РААС на уровне рецепторов к АТ II [3, 12].

В настоящее время наиболее изучены функции 3 типов рецепторов АТ II, каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. Так, через воздействие на АТ₁-рецепторы (рецепторы 1-го типа) реализуются негативные эффекты АТ II – такие, как вазоконстрикция, рост и пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1. Стимуляция АТ₂-рецепторов (рецепторов 2-го типа) ведет, наоборот, к вазодилатации, торможению пролиферации клеток, увеличению выработки NO и натрийурезу. С воздействием на АТ₃-рецепторы связывают ингибирование активатора плазминогена [16].

Принципиальные отличия БРА от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) заключаются в том, что они

- дают альтернативный путь воздействия на РААС на рецепторном уровне,
- не влияют на систему брадикинина и других пептидов,
- селективно воздействуют только на АТ₁-рецепторы и тем самым блокируют негативные эффекты АТ II, не подавляя функции АТ₂-рецепторов.

Таким образом, прямо механизм антигипертензивного действия БРА связан с блокадой АТ₁-рецепторов, а косвенно – со стимуляцией АТ₂-рецепторов, что делает эти препараты весьма предпочтительными при МС.

БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ₁-рецепторов симпатических нейронов, которые ре-

гулируют высвобождение норадреналина. Поэтому нельзя исключить наличие также и центральных механизмов антигипертензивного действия БРА.

Эти механизмы обеспечивают основные эффекты БРА, которые имеют много общего с эффектами иАПФ.

Общими для этих классов препаратов являются антигипертензивное действие и органопротективные эффекты, уменьшение продукции альдостерона корой надпочечников, уменьшение выработки адреналина и норадреналина.

В то же время между ними есть и отличия: для иАПФ характерно подавление активности АПФ, снижение содержания АТ II и повышение содержания брадикинина и простагландинов в плазме крови, а для БРА – влияние на рецепторы АТ II и отсутствие влияния на брадикининовую систему.

Длительное применение иАПФ может приводить к активации альтернативных путей образования АТ II, не связанных с действием АПФ. В результате иАПФ не в состоянии полностью устранить действие АТ II, что может быть причиной их недостаточной эффективности. В таких ситуациях безусловным преимуществом будут обладать БРА, обеспечивающие более полную блокаду РААС.

Одно из важных различий между иАПФ и БРА заключается в том, что иАПФ блокируют образование АТ II и тем самым ослабляют как его негативные, опосредуемые через АТ₁-рецепторы, так и физиологические, опосредуемые через АТ₂-рецепторы, эффекты. Напротив, БРА, селективно блокируя АТ₁-рецепторы, тормозят пролиферацию и вызывают вазодилатацию, стимулируют АТ₂-рецепторы.

По химической структуре БРА можно разделить на четыре группы:

- 1) бифениловые производные тетразола: лозартан, ирбесартан, кандесартан;
- 2) небифениловые производные тетразола: телмисартан;
- 3) небифениловые нететразолы: эпросартан;
- 4) негетероциклические соединения: вальсартан.

Телмисартан, эпросартан, вальсартан и ирбесартан являются активными лекарственными формами. Кандесартан и лозартан представляют собой пролекарства и становятся активными после ряда метаболических превращений в печени. У лозартана есть активные метаболиты, которые обладают более сильным и продолжительным действием, чем сами препараты.

Фармакодинамические эффекты БРА заключаются в системной вазодилатации, снижении ОПСС, натрийуретическом эффекте, антипролиферативном действии и органопротективном эффекте.

В крупных исследованиях показано, что все БРА обладают одинаковой антигипертензивной эффективностью, которая составляет в среднем 56-70% при монотерапии и возрастает 80-85% при комбинировании с дру-

гими гипотензивными средствами, чаще — с диуретиками (гидрохлортиазидом, индапамидом).

Все БРА при приеме 1 раз в сутки равномерно снижают АД на протяжении 24 ч. Кандесартан обладает весьма длительным антигипертензивным действием — до 36-48 ч [10]. Максимальный антигипертензивный эффект БРА достигается не ранее 4-8 нед после начала терапии.

Гипотония после приема первой дозы для этих препаратов нехарактерна. Внезапная отмена БРА не сопровождается развитием рикошетной АГ.

При длительном применении БРА вызывают реверсию (обратное развитие) гипертрофированного желудочка у больных АГ, увеличивают почечный плазмоток. Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии. БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина, что делает их весьма предпочтительными при МС.

Снижение сердечно-сосудистого риска у больных с АГ на фоне лечения БРА показано в ряде крупномасштабных исследований, таких как LIFE, RENAAL, IRMA-2, VALUE и др. Это позволило включить БРА в список основных групп лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения больных АГ [4, 11].

В 2004 г. завершилось первое крупномасштабное исследование вальсартана — VALUE, в котором сравнивали антигипертензивную эффективность БРА вальсартана

и антагониста кальция дигидропиридинового ряда амлодипина при длительном применении, их влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском. При применении вальсартана было отмечено достоверное снижение частоты возникновения новых случаев сахарного диабета (СД), что подтверждает положительное влияние БРА на метаболизм глюкозы [11]. Эти данные имеют большое практическое значение, так как известно, что СД в несколько раз увеличивает сердечно-сосудистый риск. Благоприятные метаболические эффекты вальсартана, в частности в отношении углеводного обмена, являются предметом продолжающихся исследований этого препарата. Так, в исследовании NAVIGATOR изучается эффективность вальсартана, натеглинида и их комбинации у больных с НТГ.

Данными крупных международных исследований показана эффективность БРА также в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза жизни у больных с различными патологическими состояниями. Так, в исследовании ELITE показано преимущество лозартана перед каптоприлом у пожилых больных ХСН, в исследовании RENAAL — эффективность лозартана при СД, в исследованиях Val He-FT, CHARM и VALIANT — эффективность БРА у больных хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, новая группа гипотензивных средств (БРА) способна эффективно стабилизировать АГ и позитивно воздействовать на составные части МС, что делает ее весьма перспективной в лечении данной группы пациентов.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная В.А., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. С.Пб.: Изд-во Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та, 1999. — 203с.
2. Медведев И.Н. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в формировании артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Медицинская экология региона КМА.- Москва, 2004.- Т.4.- с.49-52.
3. Ольбинская Л.И. Современные лекарственные средства в лечении артериальной гипертензии. Новые или хорошо известные? // Врач. 2004.-№ 1.-с. 4-8.
4. Ольбинская Л.И. Влияние лозартана на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией по результатам исследования LIFE. // Врач. 2004.-№ 1.- 1-4.
5. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Овчинников Ю.В. Течение артериальной гипертензии на фоне атеросклероза брахиоцефальных артерий // Военно-медицинский журнал 2004.-Т.СССХХV, №4.-с.42-44.
6. Чазова И.Е., Мычка И.Е. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — №2(3). — с. 32-37.
7. Anderson, S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — p. 107-110.
8. Ferrenini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — p. 370-377.
9. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells // Circ. Res. -1994. — Vol.74.- p.1141-1148.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hyperts 2003.-№ 21.-p. 1011-1053.
11. Julius S, Kjeldsen S, Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomized trial // Lancet 2004.-№ 363.-p. 2022-2031.
12. Mimran A., Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significans // J Am Soc Nephrol 1999.-№ 10.-p. 273-277.
13. Ogawa Y. CNS mediators of leptin action / Presented at the 60 th scientific sessions of the American Diabetes Assotiation (June 13, 2000; San-Antonio, Texas). — San-Antonio, 2000.
14. Perez G.O., Lespier L., Jacobi J. Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. — 1977. — Vol. 137. — P. 652-855.
15. Reaven G.M. Insulin Resistance. Compensatory hyperinsulinemia and coronary heart disease // Diabetologia. — 1994. — Vol. 5. — p. 274-289.
16. Timmermans PB, Smith RD, Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonist and functional correlate // Eur Heart J 1994.-№ 15.-p. 79-87.
17. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor-determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // Am. J. Clin. Nutr.-1956.-Vol. 4, №2.-p. 20-34.

Поступила 25/11-2006



Мирсаиду Мирхамидовичу МИРРАХИМОВУ – 80 лет

27 марта 2007 года исполнилось 80 лет выдающемуся учёному-кардиологу, клиническому физиологу, основоположнику и создателю нового направления в науке — высокогорной медицины и кардиологии, академику РАМН и НАН Кыргызской Республики Мирсаиду Мирхамидовичу Миррахимову. Его имя, прежде всего, связано с фундаментальными научными исследованиями в области высокогорной физиологии и медицины. Глубоко понимая значение гор для будущего человечества и необходимость проведения масштабных разработок по изучению процессов адаптации человека к экстремальным условиям высокогорья, М.М.Миррахимов ещё в 1967 году создаёт при руководимой им кафедре медицинского института проблемную лабораторию «Физиология и патология организма человека в условиях высокогорья», организует научно-практические экспедиции в высокогорье Памира и Тянь-Шаня, выступает инициатором создания уникальной научно-практической базы на перевале Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря).

Как физиолог, он обосновал основные пути адаптации человека к экстремальным условиям высокогорья, сформулировал положение о фазности процесса индивидуальной адаптации к высокогорной гипоксии (начальная, переходная, стабильная), выдвинул представление о контурах функционирования физиологических систем организма в процессе приспособления к высокогорной гипоксии и о формировании «биологической» памяти, разработал критерии адаптированности организма к высокогорью и классификацию вертикальной поясности гор, установил границы экстремальных регионов (высота местности, выше которой выявляются первые признаки вовлечения правого желудочка сердца как органа-мишени), подчеркнул роль индивидуальных (конституциональных) особенностей человека в реакции приспособления к природной гипоксии.

Как учёный-клиницист и врач, М.М.Миррахимов впервые описал клинику, лечение и меры профилактики так называемых дизадаптационных болезней (острая горная болезнь, высокогорный отёк лёгких, острое утомление миокарда, высотная лёгочная гипертензия и др.), изучил модифицирующее влияние горного климата на течение обычных внутренних болезней (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический бронхит и др.), разработал принципы использования высокогорной адаптации для лечения ряда внутренних болезней. Результаты его разносторонних исследований, в том числе на генетическом и молекулярно-клеточном уровнях, нашли широкое применение.

В частности, на основе выработанных им критериев в настоящее время производится отбор людей для проживания и работы в горных условиях, по его рекомендации адаптация к высотной гипоксии используется для лечения ряда внутренних болезней (гипо- и апластические формы анемии, бронхиальная астма и др.), а также для повышения

выносливости организма к воздействию экстремальных нагрузок (подготовка космонавтов, спортсменов).

М.М.Миррахимов — инициатор создания и совершенствования кардиологической службы в Кыргызской Республике (организация сети кардиологических отделений, кабинетов, реабилитационных центров, открытие в 1977 году НИИ кардиологии, внедрение новых технологий диагностики, лечения и профилактики основных болезней сердца), что повлияло на снижение в 80-х годах смертности населения от болезней сердца на 15%. НИИ кардиологии, ныне — Национальный центр кардиологии и терапии (НЦКТ), — основанный и возглавляемый по сей день М.М.Миррахимовым, за короткое время превратился в оплот республиканской медицинской науки. Оснащённый современным оборудованием и укомплектованный высококвалифицированными кадрами, НЦКТ сегодня — научный центр международного уровня, высшее научное и лечебное, а также учебно-производственное медицинское учреждение Кыргызской Республики в области кардиологии, внутренней и горной медицины, сердечно-сосудистой хирургии и молекулярной биологии.

Академик М.М.Миррахимов внёс значительный вклад в развитие медицинского образования и подготовку медицинских кадров. Им подготовлено более 100 докторов и кандидатов наук, создана школа кардиологов, включая специалистов по горной медицине. Его перу принадлежат более 700 научных трудов, 30 из которых — монографии. Он — автор 19 изобретений.

Родина и международное сообщество высоко оценили подвижнический труд М.М.Миррахимова. За заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки, подготовку научных и медицинских кадров он награждён Золотой Звездой Героя Социалистического Труда, двумя орденами Ленина, двумя орденами «Знак Почёта», орденами Октябрьской революции, орденом «Манаса» I и III степени, многочисленными медалями и грамотами, в том числе Почётной золотой медалью Президента Кыргызской Республики «За выдающиеся научные достижения в XX столетии», золотой медалью им. Е.И.Чазова «За выдающийся вклад в кардиологию» и золотой медалью «За защиту мира». Учёный удостоен почётных званий «Заслуженный врач Кыргызской Республики (1962)», «Заслуженный деятель науки Кыргызской Республики (1972)», лауреат Государственной премии Кыргызской Республики (1978, 1984) и СССР (1981) в области науки и техники.

Коллеги, ученики и соратники Мирсаида Мирхамидовича выражают ему признание от имени народа Кыргызстана и от всей души поздравляют его с юбилеем!!

Желаем Вам, дорогой Мирсаид Мирхамидович, здоровья, счастья и новых творческих побед на ниве кардиологии Кыргызстана!!

Редколлегия РКЖ присоединяется к поздравлениям уважаемого Мирсаида Мирхамидовича и желает ему дальнейшего благополучия и радости жизни!!

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ МАСТЕР-КУРС

по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску (Москва, 12-13 октября 2007 года)

Европейское общество по артериальной гипертензии проводит новый цикл образовательного Мастер-курса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску 2007-2008 года при поддержке компании Berlin-Chemie Menarini.

Заседания Мастер-курсов проходят в течение второй половины 2007 г. и первой половины 2008 г. в европейских странах. Их цель — ознакомление с последними достижениями в диагностике и лечении артериальной гипертензии, а также в профилактике общего сердечно-сосудистого риска и обмен мнениями между специалистами. Основная тема для выступлений и дискуссий — «Рекомендации по лечению артериальной гипертензии», подготовленной с участием Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, которые были представлены в июне 2007 г.

12–13 сентября 2007 г. в Москве прошло очередное заседание образовательного Мастер-курса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску, в котором приняли участие: заведующий кафедрой внутренних болезней, член Совета Европейского общества гипертензии Э. Амброзиони (Италия), академик РАН Е.И. Чазов, руководитель Центра исследований сердечно-сосудистых заболеваний Великобритании Э. Хагерти, академик РАМН Р.Г. Оганов, д.м.н., профессор И.Е. Чазова, д.м.н., профессор С.А. Бойцов, д.м.н., профессор А.И. Мартынов и другие известные ученые.

Программа по борьбе с артериальной гипертензией

Е.И. Чазов

д.м.н., профессор, академик РАН, Генеральный директор РКНПК, Москва

Акад. Е.И. Чазов в своем докладе рассказал о ситуации, сложившейся с лечением артериальной гипертензии (АГ) в нашей стране.

В 2001 г. правительство приняло специальную программу по борьбе с АГ. Ее итог — в 2004–2006 г. снижена смертность от ишемической болезни сердца и от инсульта. В 2006 г. сохранена жизнь 23,2 тыс. больным ишемической болезнью сердца и 31,6 тыс. больным цереброваскулярными болезнями. Тем не менее в 2006 г. умерло от ишемической болезни 602 тыс. человек и от цереброваскулярных заболеваний — 433 тыс.

Е.И. Чазов задал вопрос: «Что делать, как активизировать усилия, какие условия обеспечат активное снижение смертности и улучшение ситуации?»

Как показывает опыт, существует целый ряд мероприятий, которые обуславливают успех в борьбе с АГ. Основа борьбы с АГ — это профилактика. Затем следует эффективное лечение АГ по современным рекомендациям. Последнее условие диктует необходимость повышения квалификации врачей различных уровней, и, в первую очередь, — первичного звена здравоохранения. Кроме того, в борьбе с артериальной гипертензией важная роль принадлежит обучению больных и информированности населения. В этом направлении работа ведется совместно с союзом журналистов России (в частности, в 2006 г. в СМИ было опубликовано 5 тыс. статей о необходимости борьбы с АГ).

Отдельно Е.И. Чазов остановился на вопросах эффективности лечения АГ, где, безусловно, есть успехи. Эффектив-

ность лечения за 2001–2006 гг. увеличилась в два раза — с 12% до 20%. Тем не менее эти 20% не должны устраивать кардиологов.

Евгений Иванович подчеркнул, что в США на пике успеха уровень эффективности лечения достигал 35–40%. По его мнению, к этой планке мы и должны стремиться. При этом, речь идет об эффективности лечения в стране в целом, а не в определенных клиниках или больницах.

Е.И. Чазов отметил положительную работу Общества кардиологов России по созданию стандартов лечения, по обучению врачей, в первую очередь первичного звена, наиболее эффективным методам лечения. Эти усилия (не только Общества кардиологов, но и региональных институтов, кафедр) позволили изменить частоту использования различных лекарственных препаратов. Так, например, в 1999 г. 37% больных лечились устаревшими, мало активными препаратами. Сегодня в России 66% больных получают ингибиторы АПФ, 30% — бета-адреноблокаторы, 12% — антагонисты кальция, 40,4% — диуретики.

Евгений Иванович напомнил, что используя стандарты лечения, специалисты не должны игнорировать индивидуальные особенности каждого патологического процесса, наличие ассоциированных заболеваний, индивидуальную чувствительность к тем или иным препаратам.

Эпидемиология артериальной гипертензии

Р.Г. Оганов

д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, главный кардиолог России

Свой доклад Р.Г. Оганов начал с напоминания, что повышенное артериальное давление (АД), нормальное АД, являются, в определенной степени, условными понятиями. Однако зависимость между АД и сердечно-сосудистыми осложнениями имеет прямолинейный характер — чем выше АД, тем хуже, тем чаще возникают осложнения. А если учесть, что риск больного с АГ зависит не только от уровня АД, но и от сопутствующих заболеваний, других факторов риска, то становится еще более очевидным условность деления «нормальное — повышенное» давление. В настоящее время все чаще используется термин «оптимальное АД» и не используется термин «нормальное давление».

Распространенность АГ нарастает с возрастом. В среднем 40% взрослого населения России можно причислить к лицам, страдающим АГ. Это высокая распространенность заболевания. Но в этом наша страна мало отличается от стран Европы и США, где распространенность АГ также высока. Главное отличие от западных стран заключается в уровне контроля АД, т. е. в доведении повышенного АД до нормы. В России до 2004 г. этот показатель был на уровне 11–12%. И только за последние годы произошли определенные изменения. По подсчетам ВОЗ в преждевременной смертности населения Российской Федерации АГ занимает первое место. Около 20 лет назад было показано, что если привлечь пациентов к регулярному лечению и попытаться контролировать АД, то это может привести к снижению смертности от мозгового инсульта на 48%. АГ остается фактором риска и после того, как пациент уже перенес мозговой инсульт и транзиторную ишемию

ческую атаку. Имеется ряд исследований, которые показывают, что если среди лиц, перенесших мозговой инсульт, проводить активное лечение по снижению АД, то это приводит к снижению риска повторного инсульта на 28%.

Р.Г. Оганов отметил, что когда мы говорим о борьбе с АГ, мы все время подчеркиваем важность лечения этого заболевания. Но лечение не приводит к снижению распространенности, потому что число новых случаев не уменьшается.

Поэтому хочется улучшить не только контроль АГ, но и сократить ее распространенность. Таким образом, необходима профилактика первичной АГ. Возникает вопрос: «Что же для этого предпринять?»

Во-первых, нужно заниматься обучением врачей. Затем, организовать работу по выявлению больных АГ, привлечь их к регулярному лечению. Не менее важная роль принадлежит обучению больных АГ методам измерения АД, основам лечения. Но этого недостаточно. Нужно обучать все население страны методам первичной профилактики АГ, необходимо обеспечить население современными лекарствами и аппаратами для измерения АД.

Р.Г. Оганов обратил внимание на популяционную стратегию, т. к. АГ – заболевание массовое и стратегия борьбы с ним должна быть также массовой. Если в популяции снизить уровень АД на 10% и уровень общего холестерина на 10%, то это приведет к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 45%.

Проблема лечения артериальной гипертензии в России

И.Е. Чазова

д.м.н., профессор, руководитель отдела системных гипертензий РКНПК

Частота АГ среди женского населения России составляет 40,1%, у мужчин – 37,2%. Эти значения выше, чем уровень заболеваемости АГ в развитых странах, который сейчас составляет 37%, и значительно выше, чем этот показатель в развивающихся странах – 22,9%. Планируется рост числа больных с АГ. В 2025 г. в развивающихся странах будет 1,5 млрд. больных с АГ, в развитых странах – 413 млн. пациентов. Цифры впечатляющие. Но АГ привлекает внимание не только своей распространенностью, но и из-за того, что является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в наибольшей степени, мозгового инсульта. Наша страна занимает одно из лидирующих мест в мире по риску возникновения мозгового инсульта. Во многом это обусловлено тем, что в нашей стране АГ достаточно плохо лечится. Например, по данным НИЦ профилактической медицины в последнее время произошло увеличение числа больных с АГ, которые знают о наличии у них заболевания. Для мужчин эти цифры увеличились с 37% до 75% к 2005 г., у женщин рост был менее заметный, и сейчас не 58, а 80% женщин, имеющих АГ, знают о наличии болезни. И, несмотря на то, что пациенты стали чаще лечиться, и медикаментозно, и немедикаментозно, эффективность лечения еще очень мала. Сейчас только 9,4% мужчин с АГ лечится эффективно, у женщин эти значения составляют 13%. Трудно объяснить это одной причиной. Очевидно, это связано с тем, что пациенты в нашей стране лечатся, может быть, не совсем качественными препа-

ратами, не всегда соблюдают режим приема лекарственных средств и часто не понимают, что отмена лекарственных препаратов может привести к самым печальным последствиям. В пожилом возрасте, несмотря на то, что частота назначаемых лекарственных препаратов растет, охват лечения увеличивается, эффективность лечения с возрастом снижается. Это обусловлено и большей распространенностью систолической АГ, которая труднее контролируется, чем диастолическая. К сожалению, пожилые пациенты не имеют возможности покупать качественные эффективные лекарства, а должны довольствоваться более дешевыми, но не всегда безопасными и эффективными лекарственными препаратами.

И.Е. Чазова ответила на вопрос: «Есть ли у нас в России возможности лечить больных с АГ? Да, теоретически, у нас есть все возможности для лечения больных с этой патологией. Первой линией для лечения больных с АГ является семь классов лекарственных препаратов: диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, альфа-адреноблокаторы и др. Все они активно назначаются. Какие же препараты чаще используют наши врачи? По данным фармако-эпидемиологического исследования Пифагор, которое было проведено несколько лет назад, в нашей стране наиболее часто, в 32% случаев, назначаются ингибиторы АПФ. На втором месте стоят бета-адреноблокаторы – 27%. Далее следуют диуретики – 21% и антагонисты кальция – 15%. Отрадно то, что препараты центрального действия, которые не имеют доказательной базы и вызывают очень частые побочные эффекты, назначаются у нас все меньше и меньше. И.Е. Чазова выразила надежду, что процент назначения препаратов центрального действия будет и в дальнейшем сокращаться.

Значение международных контактов для решения проблемы лечения артериальной гипертензии в России

С.А. Бойцов

д.м.н., профессор, первый заместитель Генерального директора РКНПК

С.А. Бойцов отметил значимость международных контактов для решения проблем АГ в России: «Если бы не было этих контактов, понимание самой проблемы, правильных подходов к диагностике и лечению АГ было бы крайне затруднительным. В течение последних двух десятилетий сформировалась устойчивая международная система, которая предполагает последовательность документов и порядка действий – сначала рождается международный документ как результат анализа большого количества международных исследований и реальной клинической практики, и затем эти международные документы являются основой для формирования национального документа.

Существуют и другие примеры – когда национальные рекомендации рождаются по своему пути, например, так было в Великобритании. Процесс создания российских национальных рекомендаций должен проходить с учетом мнения наших зарубежных коллег, в первую очередь, членов консультативного совета по АГ, и соответствующих специалистов, которые принимали участие в разработке европейского документа»