



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Аникин В.В. (Тверь)
Арлеевский И.П. (Казань)
Бобров В.А. (Киев)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Калев О.Ф. (Челябинск)
Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лешинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитов А.И. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
V. Ruthishaar (Женева, Швейцария)
Sime Mihator (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 4 (48)

2004

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией

Подписные ИНДЕКСЫ каталога Роспечати: 79210 — для индивидуальных подписчиков, **81196** — для предприятий и организаций

Подписные ИНДЕКСЫ Российского медицинского каталога: полугодовой для медработников — **KM2927**, полугодовой для медучреждений — **KM2928**.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica» directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 281-91-37; 281-97-63; fax. +7 (095) 281-37-98, e-mail: info@periodicals.ru ,
<http://www.periodicals.ru>

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5** Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Шатунова И. М., Стеценко Т. М., Скавронская Т. В.
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии

- 5** Preobrazhensky D. V., Sidorenko B. A., Shatunova I. M., Stetsenko T. M., Skavronskaya T. V.
Thiazide and thiazide-like diuretics as a principal choice of modern antihypertension treatment

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 14** Говорин А. В., Горбунов В. В., Зайцев Д. Н., Алексеев С. А.
Прогнозирование аритмий методом временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца у больных с тяжелым отравлением алкоголем
- 18** Киселев А. Р., Гриднев В. И., Колижирин О. М., Киричук В. Ф.
Использование показателей чувствительности и устойчивости низкочастотной компоненты спектра вариабельности сердечного ритма в клинической практике
- 23** Бабуныц И. В., Мириджанян Э. М., Ивченко Н. В., Магазинюк Т. П.
Использование показателей вариабельности сердечного ритма при количественной оценке структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы
- 27** Джанашия П. Х., Селиванова Г. Б.
Анализ степени тяжести артериальной гипертензии и состояния липидного спектра крови при тиреотоксикозе и гипотиреозе
- 34** Иванов С. Ю., Бурова Н. Н., Бондаренко Б. Б.
Особенности механизмов пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с синдромом слабости синусового узла
- 39** Туев А. В., Желобов В. Г.
Некоторые показатели атерогенеза у больных с гемобластомами

- 14** Govorin A. V., Gorbunov V. V., Zaitsev D. N., Alexeev S. A.
Arrhythmias' prognosis with temporal and spectral heart rate variability analysis in patients with severe alcohol intoxication
- 18** Kiselev A. R., Gridnev V. I., Kolizhirina O. M., Kirichuk V. F.
Sensitivity and persistency of low-frequency component of heart rate variability: their use in clinical practice
- 23** Babunts I. V., Miridzhanyan E. M., Ivchenko N. V., Magazinyuk T. P.
Parameters of heart rate variability in quantitative analysis of structural and functional cardiovascular disturbances
- 27** Dzhanashiya P. Kh., Selivanova G. B.
Arterial hypertension severity and blood lipid profile in thyrotoxicosis and hypothyrosis
- 34** Ivanov S. Yu., Burova N. N., Bondarenko B. B.
Mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome
- 39** Tuev A. V., Zhelobov V. G.
Some characteristics of atherogenesis in haemoblastosis patients



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 45** Евдокимова А. Г., Радзевич А. Э., Терещенко О. И., Коваленко Е. В., Пичугина Т. А.
Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью
- 45** Yevdokimova A.G., Radzevich A.E., Tereshchenko O.I., Kovalenko E.V., Pichugina T.A.
Nebivolol in complex therapy of patients with coronary heart disease and chronic heart failure
- 49** Алимova Е. В., Марцевич С. Ю., Горбунов В. М., Деев А. Д., Хирманов В. Н., Соколова Л. А., Подзолков В. И., Карпов Ю. А.
Изучение эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией
- 49** Alimova E.V., Martsevich S.Yu., Gorbunov V.M., Deev A.D., Khirmanov V.N., Sokolova L.A., Podzolkov V.I., Karpov Yu.A.
New, long-acting form of nifedipine: efficacy and safety in patients with mild to moderate arterial hypertension
- 53** Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Алимova Е.В., Семенова Ю.Э.
Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования
- 53** Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D., Alimova E.V., Semenova Yu.E.
Therapeutic equivalence of two amlodipine preparations (original and generic) in patients with arterial hypertension. Results of a double-blind, randomized cross-over study

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION

- 58** Шиман И.Г., Мазаев В.П., Попов Ю.М., Рязанова С.В., Кузнецова Г.В.
Зависимость отдаленного прогноза течения ИБС от содержания в жировой ткани больных с острым инфарктом миокарда липофильных антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот
- 58** Shiman I.G., Mazaev V.P., Popov Yu.M., Ryazanova S.V., Kuznetsova G.V.
Long-term prognosis of CHD depends on fat tissue levels of lipophilic antioxidants and polyunsaturated fatty acids in patients with acute myocardial infarction
- 65** Турсалиева Д.К., Романова Т.А., Джумагулова А.С.
Эффективность применения дифференцированных обучающих программ для вторичной профилактики эссенциальной гипертензии
- 65** Tursalieva D.K., Romanova T.A., Dzhumagulova A.S.
Efficacy of targeted educational programs in secondary prevention of essential hypertension

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

DIAGNOSTIC METHODS

- 69** Козинский Н.А., Люсов В.А., Странин В.Г.
Апекскардиография в диагностике безболевой ишемии миокарда
- 69** Kozinsky N.A., Lusov V.A., Stranin V.G.
Apex cardiography in silent myocardial ischemia diagnostics



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 74** *Васляева С.Н., Люсов В.А., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.*
Безболевая ишемия миокарда: патогенетические и патофизиологические механизмы. Традиционные и метаболические аспекты терапии

- 74** *Vaslyayeva S.N., Lusov V.A., Zygankova O.V., Gordeev I.G., Volov N.A.*
Painless myocardial ischemia: pathogenetic and pathophysiologic mechanisms. Traditional and metabolic aspects of treatment

- 84** *Рагино Ю. И.*
Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез

- 84** *Ragino Yu.I.*
Small dense subfractions of low-density lipoproteins and atherogenesis

ЮБИЛЕИ

IUBILEES

- 91** Колпаков Евгений Васильевич

- 91** Kolpakov E. V.

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ КАК КРАЕУГОЛЬНЫЙ КАМЕНЬ СОВРЕМЕННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Шатунова И. М., Стеценко Т. М., Скавронская Т. В.

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития мозгового инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), а также сердечной и почечной недостаточности. Она встречается у 20–40% взрослого населения многих промышленно развитых стран мира. Среди лиц пожилого возраста частота АГ превышает 50%. В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной, по существу пожизненной, медикаментозной терапии АГ, учитывая, что даже при снижении артериального давления (АД) всего на 13/6 мм рт. ст., можно достигнуть уменьшения риска развития мозгового инсульта, в среднем, на 40% и риска инфаркта миокарда (ИМ) — на 16% [1].

Выбирая антигипертензивный препарат для длительной терапии, следует учитывать не только его эффективность, но и переносимость и безопасность. По возможности рекомендуется отдавать предпочтение таким антигипертензивным препаратам, которые не вызывают существенного ухудшения качества жизни и которые можно принимать 1 или, в крайнем случае, 2 раза в день. Важное значение также имеет доступность антигипертензивного препарата (в первую очередь, по стоимости) для данного больного.

В настоящее время всего пять классов антигипертензивных препаратов рекомендуется использовать для начальной терапии АГ: (1) тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики; (2) β -адреноблокаторы; (3) антагонисты кальция; (4) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); и (5) блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов [2–5].

Среди названных пяти классов антигипертензивных препаратов диуретики, несомненно, являются препаратами первого ряда для лечения неосложненных форм АГ, учитывая их низкую стоимость и бесспорные доказательства способности улучшать отдаленный прогноз. Не случайно, что именно диуретики эксперты США (2003) рекомендуют использовать для начальной терапии у большинства больных гипертонической болезнью (ГБ), у которых нет особых показаний для назначения других классов антигипертензивных препаратов [5].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики используются в клинической практике дольше, чем все другие классы антигипертензивных препаратов — с конца 50-х годов прошлого века. В 1956 г. был создан

первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь — хлортиазид. В 1958 г. был создан более мощный тиазидный диуретик — гидрохлортиазид, который быстро вытеснил хлортиазид из клинической практики. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. — индапамид.

Для лечения ГБ наиболее широко используются гидрохлортиазид и другие производные «бензотиадиазина (бендрофлюметиазид, политиазид и др.), которые известны под общим названием тиазидные диуретики». Наряду с бензотиадиазинами умеренным натрий- и диуретическим действием обладают некоторые гетероциклические соединения — производные фталимидина (хлорталидон) и хлорбензамида (индапамид, клопамид, ксипамид и др.). Все эти гетероциклические соединения по химической структуре отличаются от производных бензотиадиазина, но имеют одинаковое место приложения действия — на уровне дистальных почечных канальцев; поэтому их часто называют тиазидоподобными (thiazide-like, thiazide-type) диуретиками.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики условно можно разделить на два поколения, учитывая особенности их почечных эффектов. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе поколение — производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). Второе поколение тиазидоподобных диуретиков отличается от первого поколения тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности. Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам индапамид, ксипамид и метолазон больше напоминают петлевые, чем типичные тиазидные диуретики.

Среди диуретиков второго поколения в первую очередь выделяется индапамид, который по химической структуре представляет собой производное хлорбензамида, содержащим метилиндолиновую группу. Уникальный спектр фармакологических свойств индапамида позволяет отнести его к третьему поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [2, 3, 6, 7].

Несомненным преимуществом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является их низкая стои-

Таблица 1

**Влияние диуретиков, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ
на основные исходы гипертонической болезни.
Данные мета-анализов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований
[B. Psaty et al., 1997, и B. Neil et al., 2000]**

Исходы	Относительный риск события				
	Низкие дозы диуретиков	Высокие дозы диуретиков	Бета-адрено- блокаторы	Антагонисты кальция	Ингибиторы АПФ
Мозговой инсульт	0,66 (0,55-0,78)	0,49 (0,39-0,62)	0,71 (0,59-0,86)	0,61 (0,44-0,85)	0,70 (0,57-0,85)
Ишемическая болезнь сердца	0,72 (0,61-0,85)	0,99 (0,83-1,18)	0,93 (0,80-1,09)	0,79 (0,59-1,06)	0,80 (0,72-0,89)
Сердечная недостаточность	0,58 (0,44-0,76)	0,17 (0,07-0,41)	0,58 (0,40-0,84)	0,72 (0,48-1,07)	0,84 (0,68-1,04)
Сердечно-сосудистая смертность	0,76 (0,65-0,89)	0,78 (0,62-0,97)	0,89 (0,76-1,05)	0,72 (0,62-0,98)	0,74 (0,64-0,85)
Общая смертность	0,90 (0,81-0,99)	0,88 (0,75-1,03)	0,95 (0,84-1,07)	0,87 (0,70-1,09)	0,84 (0,76-0,94)

Примечание: высокими считали дозы гидрохлортиазида и хлорталидона не менее 50 мг/сут, бендрофлуметиазида и метиклотиазида — не менее 5,0 мг/сут, трихлорметиазида — не менее 2,0 мг/сут и хлортиазида — не менее 500 мг/сут.

мость, по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Расчеты показывают, что, например, в Великобритании средняя стоимость терапии бендрофлуазидом составляет 0,004 фунта стерлингов в сутки, тогда как стоимость однодневной терапии амлодипином, атенололом, верапамилом, дилтиаземом, каптоприлом, лизиноприлом, метопрололом, нифедипином, рамиприлом и эналаприлом колеблется от 0,12 до 0,46 фунтов стерлингов [8]. В США стоимость месячного курса лечения ГБ тиазидными диуретиками составляет всего 1-3 доллара. Это значительно ниже, чем стоимость месячного курса лечения β-адреноблокаторами (от 5 до 24 долларов), антагонистами кальция (от 18 до 56 долларов) и ингибиторами АПФ (от 19 до 46 долларов). По расчетам K. Pearce et al. [9], стоимость пятилетнего курса лечения диуретиками (25 мг гидрохлортиазида в день) составляет всего 55 долларов. Намного выше стоимость антигипертензивной терапии при использовании других антигипертензивных препаратов. Например, стоимость пятилетнего курса лечения β-адреноблокаторами колеблется от 637 до 1212 долларов, антагонистами кальция — от 1495 до 4026 долларов, ингибиторами АПФ — от 1095 до 1820 долларов, α1-адреноблокаторами — от 1758 до 2260 долларов.

Таким образом, тиазидные диуретики — самые доступные по цене из современных антигипертензивных препаратов. Это обстоятельство имеет немаловажное значение в тех случаях, когда приходится выбирать антигипертензивный препарат для длительной терапии больных с низкими доходами.

Другое достоинство тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, заключается в том, что их способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений и, в особенности, мозговой инсульт у больных ГБ установлена в многочисленных рандомизированных исследованиях и в настоящее время не вызывает никаких сомнений в отли-

чие, например, от некоторых β-адреноблокаторов или антагонистов кальция [3, 6, 7, 10].

Мета-анализ результатов длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных до 1995 г., показал, что при длительной терапии диуретиками у больных ГБ достоверно снижается риск развития мозгового инсульта (в среднем, на 34–51%) и застойной сердечной недостаточности (на 42–83%), а также смертность от сердечно-сосудистых причин (на 22–24%) [11]. В то же время, лишь диуретики, назначаемые в низких дозах, способны предотвратить развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и снизить общую смертность (табл. 1).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики особенно эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных пожилого возраста, у которых ГБ часто протекает с преимущественным повышением систолического АД. Наиболее убедительные доказательства высокой эффективности диуретиков у пожилых больных с изолированной систолической гипертензией были получены в крупном плацебо-контролируемом исследовании SHEP (1991). В этом исследовании показано, что длительная терапия, основанная на применении хлорталидона (12,5–25 мг/сут), снижает риск развития мозгового инсульта, в среднем, на 36%. Риск развития ИБС снижается, под влиянием хлорталидона, на 27%, а смертность от всех причин — на 13%.

Другие классы антигипертензивных препаратов (за исключением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда) менее эффективны, чем хлорталидон и другие диуретики, при изолированной систолической гипертензии. Это объясняется тем, что диуретики и дигидропиридиновые антагонисты кальция, в отличие от β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, способны значительно снижать не только диастолическое, но и систолическое АД.

Тиазидные диуретики, по-видимому, более эффективно, чем β-адреноблокаторы, предупреждают

развитие не только первого, но и повторного нарушения мозгового кровообращения. В четырех рандомизированных исследованиях по вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения показано, что риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения у больных ГБ достоверно снижается при лечении тиазидными диуретиками (в одном исследовании — на 66%, в другом — на 29%), но не изменяется при лечении β_1 -селективным гидрофильным β -адреноблокатором атенололом (снижение на 0% и 16%). Комбинация резерпина с тиазидным диуретиком по профилактической эффективности превосходила атенолол и достоверно снижала риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения (в среднем, на $27 \pm 20\%$) [12].

В крупном рандомизированном исследовании PATS (1998), включавшем 5665 больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, в сравнении с плацебо, изучали эффект индапамида (2,5 мг/сут) на риск развития повторного инсульта [13]. Наблюдение за больными продолжалось, в среднем, 2 года. В группе больных, леченных индапамидом, уровни АД были, в среднем, на 5/2 мм рт. ст. ниже, чем в контрольной группе, что сопровождалось снижением риска развития повторного инсульта на 29%. Это указывает на предотвращение 29 случаев инсульта за 3 года на 1000 леченных больных. Польза от антигипертензивной терапии была одинаковой у больных с АГ и с нормальным АД.

Таким образом, диуретики являются самым эффективным антигипертензивным препаратом для вторичной профилактики мозгового инсульта. При лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками риск развития повторного инсульта снижается, примерно, на 30%.

Можно думать, что диуретик сыграл ключевую роль в значительном снижении риска повторного инсульта, которое наблюдалось в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS (2001). Результаты исследования PROGRESS обычно трактуют как доказательство церебропротективной эффективности ингибитора АПФ периндоприла. Однако при назначении периндоприла в качестве монотерапии не отмечалось ни снижения АД, ни риска развития повторного инсульта (снижение АД, в среднем, на 6/2 мм рт. ст. и частоты инсульта — на 5%). Но когда к периндоприлу добавляли диуретик индапамид, комбинация периндоприла и индапамида вызывала значительное снижение как АД (в среднем, на 12/5 (от 30 до 54%)), так и риска развития повторного нарушения мозгового кровообращения (на 43%).

В отличие от диуретиков, терапия β -адреноблокаторами, по-видимому, не снижает повышенного риска развития ИБС и не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность

(табл. 1). Это объясняется тем, что кардиопротективным действием обладают далеко не все β -адреноблокаторы. В частности, таким действием, по-видимому, не обладает гидрофильный β -адреноблокатор атенолол, который широко использовался в рандомизированных исследованиях. Кроме того, как было сказано, β -адреноблокаторы (в отличие от диуретиков) не оказывают существенного влияния на уровень систолического АД, значение которого как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений столь же велико, как и значение уровня диастолического АД, и увеличивается с возрастом.

В крупном рандомизированном исследовании HARPHY (1989) сравнивались эффекты трех β -адреноблокаторов (атенолола, метопролола и пропранолола) и двух тиазидных диуретиков (бендрофлуометиазида и гидрохлортиазида) у 6569 мужчин с ГБ в возрасте 40–64 лет. В целом, не было значительных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах больных. Однако при ретроспективном анализе результатов исследования HARPHY (1989) обнаружено, что по сравнению с диуретиками смертность снижается лишь при лечении липофильным кардиоселективным β -адреноблокатором метопрололом. Напротив, более высокая смертность отмечается среди больных гипертонической болезнью, получавших гидрофильный кардиоселективный β -адреноблокатор атенолол или липофильный неселективный β -адреноблокатор пропранолол [14].

Высокая профилактическая эффективность метопролола была продемонстрирована в рандомизированном исследовании MAPHY, в котором сравнивались эффекты метопролола и тиазидного диуретика у мужчин с ГБ [15]. Несколько более высокая профилактическая эффективность липофильного β -адреноблокатора ацебутолола (по сравнению с хлорталидом) отмечена у больных с мягкой формой ГБ в сравнительном рандомизированном исследовании TOMHS [16].

За исключением ацебутолола и метопролола, нет убедительных доказательств того, что β -адреноблокаторы способны предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений и, в частности, развитие ИБС у больных ГБ [14–16]. Правда, высокая профилактическая эффективность бисопролола, карведилола и метопролола-ретард при хронической сердечной недостаточности, в том числе у больных с сопутствующей АГ, может служить косвенным доказательством профилактической эффективности этих трех β -адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью без сердечной недостаточности.

В отличие от некоторых β -адреноблокаторов, которые более эффективны у мужчин среднего возраста, диуретики одинаково эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных ГБ

Таблица 2

Влияние диуретиков и бета-адреноблокаторов на основные исходы гипертонической болезни у больных пожилого возраста (60 лет и старше)

Исходы	Относительный риск события при лечении диуретиками	Относительный риск события при лечении бета-адреноблокаторами
Цереброваскулярные события	0,61 (0,51-0,72)	0,74 (0,57-0,98)
Смертность от мозгового инсульта	0,67 (0,49-0,90)	0,76 (0,48-1,22)
Ишемическая болезнь сердца	0,74 (0,64-0,85)	1,01 (0,80-1,29)
Сердечно-сосудистая смертность	0,75 (0,64-0,87)	0,98 (0,78-1,23)
Общая смертность	0,86 (0,77-0,96)	1,05 (0,88-1,25)

как среднего, так и пожилого возраста.

F. Messerli et al [17] провели мета-анализ результатов 10 рандомизированных исследований, в которых диуретики и β -адреноблокаторы применялись для лечения гипертонической болезни у больных 60 лет и старше. Они обнаружили, что у пожилых больных диуретики и β -адреноблокаторы в равной мере эффективно предотвращают развитие цереброваскулярных осложнений, но по-разному влияют на риск развития ИБС и летальные исходы (табл. 2). Вместе с тем, лишь диуретики предотвращали развитие ИБС и снижали смертность от сердечно-сосудистых и всех причин у пожилых больных ГБ. Это дает основание считать диуретики (но не β -адреноблокаторы!) препаратами первого ряда для начальной терапии АГ у пожилых больных.

Таким образом, в отличие от β -адреноблокаторов, тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут назначаться для лечения ГБ без учета возраста больных, хотя у мужчин они, по-видимому, менее эффективны, чем липофильные β -адреноблокаторы с кардиопротективными свойствами. К тому же, как мы видели, диуретики — более однородная по своим кардиопротективным эффектам группа лекарственных средств, чем β -адреноблокаторы или антагонисты кальция. Поэтому для лечащего врача выбор среди диуретиков гораздо шире, чем среди β -адреноблокаторов, о которых известно, что лишь некоторые препараты оказывают кардиопротективное действие при ГБ.

Антагонисты кальция и ингибиторы АПФ также продемонстрировали высокую профилактическую эффективность у больных ГБ в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (табл. 1).

Однако в сравнительных исследованиях эти два класса антигипертензивных средств оказались неспособными превзойти диуретики по профилактической эффективности. Наиболее убедительные доказательства профилактической эффективности при ГБ были получены в рандомизированных исследованиях, в которых, в сравнении с диуретиками, оценивалась эффективность ингибиторов АПФ (исследования ANBP-2, ALLHAT).

Так, в проспективном рандомизированном исследовании ANBP-2 (2003) по открытому протоколу оце-

нивали эффективность ингибиторов АПФ в сравнении с тиазидными диуретиками у 6083 больных ГБ в возрасте от 65 до 84 лет (средний возраст — 72 года). В качестве начальной терапии рекомендовалось использовать эналаприл или гидрохлортиазид, однако выбор конкретного ингибитора АПФ и диуретика оставляли на усмотрение лечащего врача.

Частота всех изучавшихся сердечно-сосудистых событий или случаев смерти в группе больных, получавших ингибитор АПФ, была недостоверно меньше, чем в группе больных, получавших тиазидный диуретик (относительный риск — 0,89).

Ингибитор АПФ эналаприл значительно превосходил диуретик лишь в отношении профилактики ИМ. Относительный риск развития ИМ, связанный с применением эналаприла, составлял 0,68 (95%-й доверительный интервал — от 0,47 до 0,98; $p=0,04$). В то же время, эналаприл явно уступал гидрохлортиазиду в отношении профилактики мозгового инсульта — в особенности, фатального (относительный риск — 1,91; $p=0,04$).

Следовательно, можно предположить, что у пожилых больных ГБ тиазидные диуретики больше подходят для профилактики инсульта, в то время как ингибиторы АПФ — для профилактики ИМ.

Обнаружены значительные различия в профилактической эффективности эналаприла и гидрохлортиазиды между мужчинами и женщинами. Наиболее эффективным ингибитор АПФ был среди мужчин — достоверное снижение частоты как любого сердечно-сосудистого события, так и первого сердечно-сосудистого события на 17%, по сравнению с тиазидным диуретиком ($p=0,02$ для обоих показателей). Среди женщин профилактическая эффективность ингибитора АПФ эналаприла и диуретика гидрохлортиазиды была одинаковой (относительный риск составлял 1,00 для любого сердечно-сосудистого события и первого сердечно-сосудистого события).

В самом крупном рандомизированном исследовании ALLHAT (2002) показано, что профилактическая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла и диуретика хлорталидона примерно одинаковая, если принять во внимание некоторые различия между группами больных в достигнутых уровнях систолического АД. Обращала внимание большая

частота инсульта и сердечной недостаточности в группе больных, получавших ингибитор АПФ лизиноприл, по сравнению с получавшими хлорталидон. По крайней мере, отчасти эти различия можно объяснить разницей в достигнутом уровне систолического АД, который среди получавших лизиноприл был, в среднем, на 2 мм рт. ст. выше, чем среди получавших хлорталидон.

В то же время, отмечено меньше новых случаев сахарного диабета у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с получавшими хлорталидон, что можно объяснить как диабетогенным действием диуретика, так и антидиабетическим действием ингибитора АПФ.

Как и в исследовании ANBP-2 (2003), в исследовании ALLHAT (2003) профилактическая эффективность ингибитора АПФ и диуретика в значительной мере зависела от пола больных. Так, протективные эффекты лизиноприла были более выражены у мужчин по сравнению с женщинами. По сравнению с хлорталидоном, относительный риск развития ИБС, связанный с применением лизиноприла, составил 0,94 (0,85-1,06) для мужчин и 1,06 (0,92-1,23) для женщин; относительный риск развития инсульта составил 1,10 (0,94-1,52) для мужчин и 1,22 (1,01-1,46) для женщин. Выявлены также различия в кардиопротективной эффективности лизиноприла и хлорталидона в зависимости от возраста и расы больных. По сравнению с хлорталидоном, относительный риск развития любых коронарных событий, связанный с применением лизиноприла, составил 0,94 (0,84-1,05) для больных моложе 65 лет и 1,11 (1,03-1,20) для больных более старшего возраста, 1,15 (1,02-1,30) — для негров и 1,01 (0,93-1,09) — для больных нечерных рас.

Учитывая результаты исследования ALLHAT (2003), а также исследования ANBP-2 (2003), можно заключить, что диуретики больше подходят для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных старше 65 лет, особенно у женщин и негров. Напротив, ингибиторы АПФ особенно показаны для лечения АГ и первичной профилактики ИБС у белых мужчин не старше 65 лет с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Как известно, среди больных ГБ преобладают лица пожилого и старческого возраста, у которых распространенность артериальной гипертензии превышает 60%. У негров АГ встречается чаще, чем у белых больных. Поэтому приведенные данные о более высокой профилактической эффективности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у больных пожилого возраста, а также у негров означают, что диуретики могут использоваться для начальной терапии у гораздо более широкого круга больных ГБ, чем β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ.

В отличие от ингибиторов АПФ, перед назначением диуретиков для лечения АГ, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, нет необходимости оценивать функцию почек и, в частности, определять скорость клубочковой фильтрации. К тому же, тиазидные и тиазидоподобные диуретики гораздо дешевле, чем ингибиторы АПФ.

В отличие от диуретиков, β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, есть основания сомневаться в полной безопасности антагонистов кальция при длительном применении у больных ГБ. В особенности это касается антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, причем не только короткого действия. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о существенных различиях в кардиопротективной эффективности кардиоселективных и вазоселективных антагонистов кальция. Так, например, в сравнительных исследованиях кардиоселективный антагонист кальция верапамил столь же эффективно, как и диуретик, предупреждал развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. В рандомизированном исследовании VHAS (1997) не было различий в частоте фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений между больными, получавшими верапамил и хлорталидон, хотя отмечалась тенденция к уменьшению риска развития ИМ и инсульта среди больных, получавших верапамил.

В рандомизированном исследовании NORDIL (2000) оценивалась профилактическая эффективность кардиоселективного антагониста кальция — дилтиазема у больных ГБ в сравнении с тиазидными диуретиками или β -адреноблокаторами. В целом, не было различий между сравниваемыми группами в частоте сердечно-сосудистых осложнений. В то же время, отмечалась тенденция к увеличению риска развития ИМ и тенденция к снижению риска развития инсульта среди больных, получавших дилтиазем.

Таким образом, из двух кардиоселективных антагонистов кальция кардиопротективное действие можно предполагать лишь у верапамила.

У вазоселективных антагонистов кальция кардиопротективное действие, по-видимому, вообще отсутствует. Так, в рандомизированном исследовании MIDAS (1996) общая частота сердечно-сосудистых осложнений в группе больных, получавших антагонист кальция исрадипин, была достоверно выше, чем в группе больных, получавших гидрохлортиазид.

В крупном рандомизированном исследовании STOP-Hypertension-2 (1999) оценивались профилактические эффекты вазоселективных антагонистов у больных ГБ в сравнении со стандартной терапией и ингибиторами АПФ. В зависимости от применявшихся антигипертензивных препаратов, 6614 больных в возрасте 70-84 лет (средний возраст — 76 лет), были разделены на три основные группы: (1) боль-

ные, получавшие стандартную терапию, которая включала β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол или пиндолол) или гидрохлортиазид в комбинации с амилоридом; (2) больные, получавшие антагонисты кальция (фелодипин или исрадипин); и (3) больные, получавшие ингибиторы АПФ (эналаприл или лизиноприл).

Не было значительных различий между тремя группами больных в частоте изучавшихся сердечно-сосудистых осложнений, однако обращала внимание недостоверно большая частота нефатальных инфарктов миокарда в группе больных, получавших фелодипин или исрадипин, по сравнению с группой больных, получавших β -адреноблокатор или тиазидный диуретик (в среднем, на 19%).

В другом крупном рандомизированном исследовании INSIGHT (2000) оценивались профилактические эффекты ретардной формы нифедипина у больных ГБ в сравнении с фиксированной комбинацией гидрохлортиазида и амилорида. Не было значительных различий между сравниваемыми группами больных в частоте изучавшихся сердечно-сосудистых осложнений, однако обращала внимание недостоверно большая частота ИМ в группе больных, получавших нифедипин, по сравнению с группой больных, получавших диуретики (в среднем, на 26%). Более того, отмечено достоверное повышение риска развития фатальных ИМ среди больных, получавших ретардную форму нифедипина (относительный риск — 3,2; 95%-й доверительный интервал от 1,2 до 8,7).

В другом сравнительном рандомизированном исследовании SHELL (2001), которое проводилось в Италии, оценивались профилактические эффекты вазоселективного антагониста кальция лацидипина пожилых больных с изолированной систолической гипертензией в сравнении с хлорталидоном.

Не было значительных различий между сравниваемыми группами больных в частоте изучавшихся сердечно-сосудистых осложнений, хотя обращала внимание большая частота случаев внезапной смерти и сердечной недостаточности среди больных, получавших лацидипин (в среднем, на 22% и 20%, соответственно). Кроме того, нельзя не отметить более высокую общую смертность, которая в исследовании была вторичной конечной точкой, в группе больных, получавших лацидипин (относительный риск — 1,23; 95%-й доверительный интервал от 0,97 до 1,57).

В уже упоминавшемся исследовании ALLHAT (2002) антагонист кальция амлодипин снижал риск развития ИБС и инсульта у больных ГБ в той же мере, что и диуретик хлорталидон. Обращала внимание недостоверно меньшая частота развития инсульта при лечении амлодипином (относительный риск — 0,93; 95%-й доверительный интервал от 0,82 до 1,06), особенно в подгруппах женщин и больных сахарным

диабетом (относительный риск — 0,84 и 0,90, соответственно).

В то же время, отмечалась достоверно большая частота сердечной недостаточности среди больных, получавших амлодипин, по сравнению с получавшими хлорталидон (относительный риск — 1,38; 95%-й доверительный интервал от 1,25 до 1,52). Это согласуется с результатами других рандомизированных исследований, в которых больным ГБ назначались различные антагонисты кальция: например, исследование MIDAS (1996), VHAS (1997), STOP-Hypertension-2 (1999), INSIGHT (2000), NORDIL (2000) и SHELL (2001).

В нескольких контролируемых исследованиях (за исключением исследования ALLHAT) отмечался значительно более высокий риск развития ИМ при лечении АГ у больных сахарным диабетом 2 типа такими антагонистами кальция, как амлодипин, дилтиазем, исрадипин и нифедипин, по сравнению с лечением тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

Обобщая результаты различных длительных рандомизированных исследований, в которых оценивалась профилактическая эффективность антагонистов кальция в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, можно заключить, что антагонисты кальция не совсем подходят для лечения АГ у больных сахарным диабетом 2 типа, а также у больных с повышенным риском развития сердечной недостаточности, т.е., в первую очередь, с систолической дисфункцией левого желудочка. За исключением верапамила, антагонисты кальция, по-видимому, менее эффективно предупреждают развитие инфаркта миокарда у больных ГБ, чем тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы или ингибиторы АПФ. У больных без сахарного диабета для первичной профилактики инфаркта миокарда, наряду с верапамилом, по-видимому, можно использовать амлодипин и дилтиазем.

Таким образом, для использования антагонистов кальция в качестве антигипертензивных средств, существует гораздо больше ограничений, чем для использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В противоположность антагонистам кальция, перед назначением диуретиков не требуется проводить дополнительного лабораторного и инструментального обследования для исключения сахарного диабета и систолической дисфункции левого желудочка. К тому же, диуретики значительно дешевле, чем антагонисты кальция.

Блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов сравнимы по антигипертензивной эффективности с диуретиками, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами АПФ, но переносятся значительно лучше. До настоящего времени нет убедительных доказательств, что блокаторы AT_1 -ангиотен-

зиновых рецепторов способны предупреждать развитие сердечных осложнений у больных ГБ, хотя, они, несомненно, оказывают церебропротективное действие. Дело в том, что при ГБ профилактическая эффективность блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов в сравнении с диуретиками никогда не оценивалась.

Единственное сравнительное рандомизированное исследование, в котором оценивались длительные эффекты АТ₁-блокатора у пожилых больных ГБ, это — исследование LIFE (2001), в котором сравнивались эффекты лозартана и β -адреноблокатора атенолола. В исследовании LIFE (2001) общее число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин или развития нефатального острого ИМ или инсульта в группе больных, получавших АТ₁-блокатор лозартан (козар), было достоверно меньше (в среднем, на 13%), чем среди получавших атенолол. Под влиянием лозартана достоверно снизился риск развития инсульта (в среднем, на 25%) и недостоверно — смертность от сердечно-сосудистых причин (на 11%) и смертность от любой причины (на 10%).

Результаты LIFE не могут служить убедительным доказательством способности блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Ведь в качестве препарата сравнения использовался гидрофильный β -адреноблокатор атенолол, о котором известно, что он предупреждает развитие ИБС и не снижает сердечно-сосудистой смертности у пожилых больных с АГ (табл. 2).

Таким образом, тиазидные и тиазидоподобные диуретики — единственный класс среди пяти основных классов антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны улучшать отдаленный прогноз у больных ГБ. В отличие от диуретиков, данные литературы о влиянии β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов на отдаленный прогноз у больных ГБ разноречивы.

Диуретики усиливают антигипертензивное действие β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, а также α_1 -адреноблокаторов, агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов и агонистов центральных α_2 -адренергических рецепторов. Остаются сомнения лишь в аддитивности антигипертензивного эффекта комбинации диуретиков и антагонистов кальция [18]. Поэтому диуретики больше подходят для комбинированной терапии, чем другие классы антигипертензивных препаратов. Например, в отличие от диуретиков, нерационально комбинировать β -адреноблокаторы с ингибиторами АПФ, а также с верапамилом, дилтиаземом и агонистами центральных α_2 -адренергических рецепторов, антагонисты кальция дигидропири-

динового ряда — с α_1 -адреноблокаторами, ингибиторы АПФ — с β -адреноблокаторами и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

Наряду с натрий- и диуретическим действием тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и калийсберегающих препаратов) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальций-сберегающее действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков делает их особенно полезными при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом. Остеопороз, как известно, часто встречается у женщин после наступления менопаузы, а также у пожилых больных, ведущих малоподвижный образ жизни, и предрасполагает к переломам костей и, в частности, к перелому шейки бедренной кости. По некоторым наблюдениям, переломы костей гораздо реже наблюдаются у больных ГБ, леченных тиазидными диуретиками, по сравнению с больными, получавшими другие антигипертензивные препараты.

Учитывая кальций-сберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время их считают антигипертензивными препаратами первого ряда у больных ГБ в сочетании с остеопорозом, а также с мочекаменной болезнью (нефролитиазом).

Кальций-сберегающий эффект тиазидных диуретиков может быть полезным также при некоторых формах мочекаменной болезни. Следует помнить, что кальций-сберегающее действие тиазидных диуретиков усиливается при ограничении потребления натрия с пищей, но ослабевает при употреблении больших количеств поваренной соли.

Принимая во внимание все эти обстоятельства, а также результаты длительных рандомизированных исследований, считается, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики особенно полезны в качестве антигипертензивных средств у лиц пожилого возраста, а также у больных с систолической дисфункцией левого желудочка, остеопорозом и нефролитиазом. Тиазидные диуретики не рекомендуются использовать при лечении артериальной гипертензии у больных с подагрой и гипокалиемией. Бессимптомная гиперурикемия не является противопоказанием для назначения тиазидных диуретиков, поскольку, повышая уровни мочевой кислоты в крови, они редко провоцируют развитие подагры. Высокие дозы тиазидных диуретиков противопоказаны при сахарном диабете, в особенности 1 типа.

В небольших дозах тиазидные и тиазидоподобные диуретики отличаются хорошей переносимостью. Из побочных эффектов наиболее часто встречается гипокалиемия; из других — атерогенная дислипидемия и снижение чувствительности тканей к действию инсулина.

Среди диуретиков особое место занимает индапамид (индап, акрипамид, арифон, флюдекс, лозол,

натриликс), который, в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, не вызывает существенных нарушений липидного и углеводного обмена.

Индапамид обычно описывается среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, с позиции того, что он вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Между тем, в дозах до 2,5 мг/сут, которые рекомендуются для лечения ГБ, индапамид действует, в основном, как артериальный вазодилатор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилатором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие.

Общее периферическое сосудистое сопротивление при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут снижается на 10-18%. Предполагают следующие механизмы вазодилатирующего действия индапамида: (1) блокада кальциевых каналов; (2) стимуляция синтеза простагландина I₂ (простагличина), простагландина E₂, обладающих вазодилатирующими свойствами; и (3) агонизм в отношении калиевых каналов [3, 7, 19, 20].

Антигипертензивный эффект индапамида, по-видимому, более выражен, чем у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В дозе 2,5 мг/сут индапамид снижает систолическое АД, в среднем, на 9–53 мм рт. ст. и диастолическое АД — на 3–43 мм рт. ст. Выраженность антигипертензивного действия индапамида зависит от тяжести АГ. В многоцентровом исследовании у больных с мягкой, умеренной и тяжелой формами ГБ индапамид снижает АД на 23/14, 35/25 и 53/43 мм рт. ст., соответственно.

У больных с мягкой и умеренной формами ГБ монотерапия индапамидом позволяет получить хороший антигипертензивный эффект примерно в 70% случаев, что выше, чем эффективность других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Более, чем у 60% больных, высокая эффективность индапамида сохраняется при его длительном назначении [19, 20].

В отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона индапамид оказывает антигипертензивное действие у больных, как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек.

Влияние индапамида на качество жизни изучалось в нескольких крупных исследованиях. Результаты этих исследований свидетельствуют о хорошей переносимости индапамида при длительном применении. В крупном многоцентровом исследовании, включавшем 1202 амбулаторных больных с АГ, всего в 1,3% случаев индапамид пришлось отменить из-за развития побочных эффектов. В британском исследовании те или иные побочные эффекты встречались всего у 1,4% больных ГБ, леченных индапамидом, по сравнению

с 13% больных, получавших другие антигипертензивные препараты.

В недавнем итальянском многоцентровом исследовании особое внимание обращалось на изучение переносимости индапамида и его влияния на показатели, характеризующие качество жизни больных ГБ. В течение 2 лет 248 больных с мягкой и умеренной формами ГБ получали индапамид (2,5 мг/сут) в виде монотерапии. Переносимость препарата оценивали с помощью специальных анкет. Терапия индапамидом привела к значительному уменьшению числа больных, которые жаловались на головную боль, головокружение и слабость. Физическое состояние улучшилось у 15% больных, не изменилось — у 79% и ухудшилось — у 6%. Общее самочувствие улучшилось у 25% больных, не изменилось — у 64% и ухудшилось — у 11%. Половая функция не изменилась у 88% больных и улучшилась в остальных случаях. Следовательно, в отличие от других тиазидных диуретиков, индапамид не вызывает нарушений половой функции.

Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что он оказывает минимальное влияние на содержание мочевой кислоты и глюкозы в крови и на липидный состав крови. По данным литературы, при лечении индапамидом плазменные уровни мочевой кислоты повышаются, примерно, на 50 мкмоль/л, хотя в отдельных работах сообщалось об их незначительном снижении. В крупном исследовании гиперурикемия была причиной отмены индапамида у 4 из 311 (1,3%) больных; у всех этих больных уровни мочевой кислоты до лечения были повышены.

Индапамид в дозе 2,5 мг/сут оказывает незначительное влияние на базальные уровни глюкозы. В отдельных исследованиях отмечалось как незначительное повышение плазменных концентраций глюкозы (в среднем на 2-10 мг/дл), так и их незначительное снижение (на 2-10 мг/дл). Ни в одном из пяти исследований индапамид в дозе 2,5-5,0 мг не оказывал существенного влияния на содержание глюкозы в крови у больных с сахарным диабетом 2 типа [19, 20].

Индапамид не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина, поэтому он является наиболее безопасным диуретиком для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом.

В отличие от тиазидных диуретиков, индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов и несколько увеличивает содержание в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (в среднем, на $5,5 \pm 10,9\%$). Способность индапамида повышать плазменные уровни холестерина антиатерогенных липопротеидов высокой плотности является уникальной среди всех диуретических препаратов.

В отличие от других тиазидных диуретиков, индапамид обладает ренопротективными эффектами. Так, по данным двухлетнего исследования, у больных с АГ и нарушенной функцией почек терапия индапамидом сопровождалась увеличением скорости клубочковой фильтрации, в среднем, на 28%, тогда как терапия гидрохлортиазидом привела к ее снижению на 17%. У больных с диабетической нефропатией индапамид значительно уменьшает экскрецию альбуминов с мочой, в отличие от гидрохлортиазида, который не оказывает существенного влияния на микро- и макроальбуминурию. Индапамид оказывает столь же выраженное антиальбуминурическое действие у больных с сахарным диабетом 2 типа, как и ингибитор АПФ каптоприл [19, 20].

Следовательно, индапамид более пригоден, чем другие диуретики, для начальной терапии АГ у больных не только с сахарным диабетом, но и с недиабетическими заболеваниями почек.

Итак, анализ данных литературы свидетельствует о том, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики в настоящее время являются единственным классом антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны предупреждать развитие ле-

тальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Они эффективны как средства не только первичной, но и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. В рандомизированных исследованиях наиболее хорошо проявились эффекты длительного применения гидрохлортиазида и хлорталидона.

Тиазидные диуретики усиливают эффективность других антигипертензивных препаратов и поэтому хорошо подходят для комбинированной терапии ГБ.

Важнейшее преимущество тиазидных диуретиков перед другими классами антигипертензивных препаратов — их низкая стоимость, которая делает возможным широкое использование диуретиков для начальной терапии ГБ у больных с низкими доходами. Среди диуретиков препаратом выбора, несомненно, является индапамид, который превосходит другие диуретики по антигипертензивной эффективности, лучше переносится и не вызывает существенных нарушений пуринового, углеводного и липидного обмена. В отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, индапамид безопасен у больных с сахарным диабетом и сохраняет свою эффективность при различных степенях почечной недостаточности.

Литература

1. Moser M., Hebert P., Hennekens C.R. An overview of the meta-analysis of the hypertension treatment trials // *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151: 1277-1279.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии — Москва, 1999.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Краткий справочник по лечению гипертонической болезни — Москва, 1997.
4. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 2413-2446.
5. Chobanian A. N., Bakris G. L., Black H. R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // *JAMA*, 2003; 289: 2560-2571.
6. Kaplan N.M. Diuretics: Cornerstone of antihypertensive therapy // *Amer. J. Cardiol.*, 1996; 77: 3B-5B.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ч. II, — М., 2000.
8. Hughes D., McGuire A. The direct costs to the NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension // *J. Human Hypertens.*, 1998; 12: 533-537.
9. Pearce K.A., Furberg C.D., Psaty B.M., Kirk J. Cost-minimization and number needed to treat in uncomplicated hypertension // *Amer. J. Hypertension*, 1998; 11: 618-629.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Пересыпко М.К. Принципы и цели антигипертензивной терапии при гипертонической болезни // *Кардиология*, 1999, № 9, стр. 80-90.
11. Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis // *JAMA*, 1997; 277: 739-745.
12. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinical's manual on blood pressure and stroke prevention. — London, 1997.
13. Liu L., Liu G. (on behalf of PATS Cooperative Group). Preventive effect of antihypertensive treatment on stroke in patients with a history of cerebrovascular disease: Preliminary results of Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) // *JACC*, 1998; 31 (suppl. C): 200C (abstract No 1645).
14. Wikstrand J., Berglund G., Tuomilehto J. et al. Beta-blockade in the primary prevention of coronary heart disease in hypertensive patients // *Circulation*, 1991; 84 (suppl. VI): VI-93-VI-100.
15. Olsson G., Tuomilehto J., Wikstrand J. et al. MAPHY and the two arms of HAPPHY // *JAMA*, 1989; 262: 3272-3274.
16. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results // *JAMA*, 1993; 270: 713-724.
17. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // *JAMA*, 1998; 279: 1303-1307.
18. Opie L.H. Combination drug therapy for hypertension — Philadelphia — New York, 1997.
19. Materson B.J., Epstein M. Thiazide diuretics and derivatives / In: F. Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. 2th edition. — Philadelphia, 1996 pp. 412-420.
20. Ames R.P., Kuritsky L. Indapamide: Does it differ from low-dose thiazides? / In: F. Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. 2th edition. — Philadelphia, 1996 pp. 420-434.

Поступила 02/08—2004

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АРИТМИЙ МЕТОДОМ ВРЕМЕННОГО И СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЕМ

Говорин А.В., Горбунов В.В., Зайцев Д.Н., Алексеев С.А.

Читинская государственная медицинская академия

Резюме

Проводилось исследование спектральных и временных показателей вариабельности ритма сердца по коротким участкам ЭКГ и при суточной записи у больных с тяжелым отравлением алкоголем.

Выявлено, что у пациентов с острым алкогольным поражением сердца с желудочковыми нарушениями ритма снижены показатели вариабельности ритма сердца по сравнению с больными без жизнеопасных аритмий, причем наиболее прогностически значимыми, в плане развития нарушений ритма сердца, по коротким участкам ЭКГ были спектральные показатели, а при суточной записи — временные параметры ВРС.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, алкогольное поражение сердца, нарушения ритма, прогноз.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является алкогольное поражение сердца (АПС) [1-2]. Данное некоронарогенное заболевание развивается у лиц, злоупотребляющих алкоголем и характеризуется преимущественным поражением миокарда, которое может проявляться болевым синдромом, нарушениями ритма и проводимости, кардиомегалией, а морфологически — дистрофическими изменениями кардиомиоцитов, микроангиопатией и миокардиосклерозом [3]. Необходимо отметить, что, кроме лиц с хроническим алкоголизмом, кардиальные осложнения могут развиваться и на этапе бытового пьянства у людей без грубых морфологических изменений в сердечной мышце [4]. В этом случае единственным проявлением АПС являются нарушения ритма сердца, которые могут быть причиной внезапной смерти у данного контингента больных [5, 6]. В механизме развития аритмий любого происхождения, в том числе и при АПС, особую роль отводят вегетативным нарушениям [7]. Количественно же оценить уровень вегетативных влияний на сердечную деятельность и оценить риск аритмических осложнений позволяет неинвазивный инструментальный метод анализа ВРС [8-10]. Рядом авторов изучено прогностическое значение отдельных показателей ВРС у больных ИБС и показано, что наибольшей чувствительностью и специфичностью в плане стратификации нарушений ритма сердца по коротким участкам обладают спектральные показатели, а при суточной записи — временные параметры ВРС [11]. В доступной нам литературе мы не обнаружили подобных сведений при АПС.

В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение прогностических возможностей спектральных и временных показателей вариабель-

ности ритма сердца у больных с тяжелым отравлением алкоголем.

Материалы и методы

Обследовано 106 мужчин, из них 76 больных с тяжелым отравлением алкоголем (пациенты с клинической картиной алкогольной комы и уровнем алкоголя в крови 3-5‰, в моче 3,5-6‰); 30 мужчин составили контрольную группу (здоровые лица). Возраст больных колебался от 20 до 35 лет и, в среднем, составил $26 \pm 5,4$ лет.

Критериями исключения из исследования явились: блокада ножек пучка Гиса, постоянная форма мерцательной аритмии, эндокринная патология, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, тяжелая сопутствующая патология, возраст более 35 лет.

Всем больным, кроме общеклинического исследования, проводилось холтеровское мониторирование при помощи монитормного комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением. При автоматизированном спектральном анализе ВРС рассчитывались следующие показатели:

LF, мс^2 — мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) — маркер симпатических механизмов регуляции; HF, мс^2 — мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) — маркер вагусных влияний; LF/HF — показатель баланса симпатической и парасимпатической активности; VLF, мс^2 — мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) — маркер церебральной симпатико-адреналовой активности; Tr, мс^2 — общая мощность колебаний длительности интервалов R-R — интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таблица 1

Спектральные и временные показатели variability ритма сердца у больных АПС,
оцененные по коротким участкам ЭКГ

Показатель	Контроль (n=30)	Больные без желудочковых нарушений ритма (n=61)	Больные с желудочковыми нарушениями ритма (n=15)
Ln (Tp, мс ²)	7,84 ± 0,42	7,48 ± 1,07	6,75 ± 0,92 #
Ln (VLF, мс ²)	6,74 ± 0,62	6,19 ± 1,02	5,61 ± 0,75 #
Ln (LF, мс ²)	6,34 ± 0,32	6,02 ± 1,12	4,04 ± 0,65 *, #
Ln (HF, мс ²)	5,13 ± 0,51	4,36 ± 1,69 #	2,13 ± 0,29 *, #
Ln(LF/HF)	0,91 ± 0,41	1,65 ± 0,83 #	1,93 ± 0,63 #
MeanRR	805 ± 190,8	751 ± 148,5	555,6 ± 7,63 * #
SDNN, мс	73,33 ± 11,37	49,94 ± 36,48	40,33 ± 9,81 #
PNN50, %	10,14 ± 0,5	10,2 ± 18,58 #	0,29 ± 0,2 * #
RMSSD, мс	102,56 ± 8,38	26,7 ± 33,87 #	5,33 ± 2,08 *, #

Примечание: * – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с больными без желудочковых нарушений ритма, # – по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

Во временной области оценивались следующие параметры: Mean RR, мс – средняя длительность интервалов R-R; SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R – интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы; PNN50, % – доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс; RMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N. Значения двух последних показателей определяются, преимущественно, влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Исследование variability ритма сердца проводили по коротким участкам (ЭКГ регистрировалась в течение 10-15 мин в положении больного лежа на спине в покое, в состоянии бодрствования в тихой затемненной комнате, после 15 мин адаптации, натошак) и при суточной записи.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 5,0. Поскольку распределение показателей ВРС, выраженных в абсолютных единицах, было асимметричным, проводили логарифмическую трансформацию данных. Это позволило приблизить распределение данных к нормальному и применить методы параметрической статистики. Статистически значимыми при сравнении одной пары величин считали различия при значениях двустороннего p<0,05. Кроме того, проводился расчет показателей, характеризующих способность метода оценить риск возникновения нарушений ритма сердца:

- чувствительность – доля больных с измененной ВРС среди имеющих нарушения ритма;
- специфичность – доля больных с неизменной ВРС среди тех, у кого не отмечалось нарушений ритма;
- предсказуемая ценность положительного ре-

зультата – доля больных с нарушениями ритма среди имеющих измененную ВРС;

– предсказуемая ценность отрицательного результата – доля больных без нарушений ритма среди не имеющих измененной ВРС.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных с тяжелым отравлением алкоголем довольно часто (в 45% случаев) диагностируется острое алкогольное поражение сердца, клинически проявляющееся неприятными ощущениями в области сердца, приступами учащенного сердцебиения, перебоями в работе сердца. При инструментальном обследовании у них были выявлены следующие нарушения ритма: у 19 пациентов зарегистрированы частые наджелудочковые экстрасистолы, пароксизмы наджелудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий; у 15 – желудочковые нарушения ритма 3-5 класса по классификации Lown.

Поскольку у больных с наджелудочковыми аритмиями и в группе пациентов без нарушений ритма все составляющие ВРС достоверно не различались, данные больные были объединены в одну категорию. Таким образом, все пациенты с тяжелым отравлением алкоголем были разделены на две группы: больные с желудочковыми нарушениями ритма и пациенты без фатальных аритмий.

При изучении ВРС по коротким участкам ЭКГ выявлено, что в группе больных с желудочковыми нарушениями ритма достоверно снижены большинство временных и спектральных показателей: rMSSD, pNN50 и LF,HF-компоненты (табл. 1). Анализ ВРС при суточном мониторинге ЭКГ (табл.2) у больных с фатальными аритмиями показал аналогичные изменения со стороны спектральных показателей, однако снижение LF компонента не достигло достоверных границ. Во временной же области, наряду со снижением rMSSD и pNN50,

Таблица 2

Спектральные и временные показатели вариабельности ритма сердца у больных АПС, оцененные при суточной записи ЭКГ

Показатель	Контроль (n=30)	Больные без желудочковых нарушений ритма (n=61)	Больные с желудочковыми нарушениями ритма (n=15)
Ln(Tp, мс ²)	10,5 ± 0,17	9,24 ± 0,88 #	8,35 ± 1,24 *, #
Ln(VLF, мс ²)	7,69 ± 0,3	6,81 ± 0,86 #	6,13 ± 1,04 #
Ln(LF, мс ²)	7,68 ± 0,33	6,06 ± 1,01 #	5,46 ± 1,38 #
Ln(HF, мс ²)	6,99 ± 0,4	4,51 ± 1,33 #	3,59 ± 1,06 *, #
Ln(LF/HF)	0,67 ± 0,34	1,55 ± 0,66 #	1,73 ± 0,51 #
MeanRR	817,8 ± 119	795 ± 188	715 ± 110
SDNN, мс	189,2 ± 21,12	107,87 ± 39,2 #	84,37 ± 31,33 *, #
PNN50, %	21,53 ± 6,19	5,59 ± 8,14 #	0,59 ± 0,37 *, #
RMSSD, мс	58,4 ± 8,9	22,21 ± 14,5 #	14,62 ± 9,41 *, #

Примечание: * – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с больными без желудочковых нарушений ритма, # – по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

произошло достоверное уменьшение значений стандартного отклонения интервалов R-R (SDNN). Учитывая тот факт, что среди спектральных маркеров ВРС максимальное снижение произошло в области высоких частот, характеризующих вагальные влияния, а также аналогичные изменения во временной области (достоверное снижение только rMSSD и pNN50), можно предположить, что у больных АПС уязвимость миокарда к желудочковым аритмиям обусловлена, наряду с высоким уровнем симпатотонии, и значительным снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности.

Показатель соотношения LF/HF, оцененный как в стандартных условиях, так и при суточных записях ЭКГ (табл. 1 и 2), был выше в группе больных АПС с желудочковыми аритмиями (p<0,05).

В дальнейшем, в группе больных с тяжелым отравлением этанолом были изучены предсказующие возможности показателей ВРС в возникновении фатальных аритмий. Как видно из данных, представленных в табл.3, показатели ВРС, оцененные при суточной записи, в целом обладали более высокой чувствительностью, специфичностью, ПЦПР и ПЦОР, по сравнению с параметрами, зарегистрированными по коротким участкам ЭКГ. Следует отметить, что при суточной записи эти свойства были наиболее присущи временному показателю –

SDNN, а по коротким участкам ЭКГ – низкочастотному компоненту (HF).

Таким образом, изучение ряда спектральных и временных показателей ВРС, оцененных по коротким и длинным участкам ЭКГ, позволяет прогнозировать развитие фатальных нарушений ритма у больных с тяжелым отравлением алкоголем.

Выводы

У больных с тяжелым отравлением алкоголем при суточном мониторингировании ЭКГ довольно часто (в 45% случаев) выявляются нарушения ритма сердца.

В группе больных с желудочковыми нарушениями ритма достоверно снижены спектральные и временные показатели ВРС, по сравнению с аналогичными параметрами пациентов без аритмий.

Наибольшей прогностической значимостью в отношении развития желудочковых аритмий по коротким участкам ЭКГ обладает HF компонент, а при суточной записи – временной показатель SDNN.

Изучение спектральных показателей ВРС по коротким участкам ЭКГ у больных с тяжелым отравлением алкоголем может являться скрининговым методом для выделения пациентов с высоким риском развития нарушений ритма сердца, которым показано проведение суточного мониторингирования с изучением временных параметров с целью определения прогноза.

Таблица 3

Прогностическое значение показателей ВРС у больных острым алкогольным поражением сердца

Показатели	По коротким участкам ЭКГ				Суточная запись ЭКГ				
	Ln (LF, мс ²)	Ln (HF, мс ²)	pNN 50 %	RMSSD мс	Ln (Tp, мс ²)	Ln (HF, мс ²)	SDNN, мс	pNN 50, %	rMSSD мс
ПЦПР (%)	25	32	30	21	40	42	43	30	42
ПЦОР (%)	79	85	80	82	84	82	88	86	86
Чувствительность (%)	64	66	33	33	25	40	50	37	37
Специфичность (%)	47	58	53	24	46	25	59	28	46

Литература

1. Моисеев.В.С. Алкогольная кардиомиопатия (возможность кофакторов ее развития, чувствительность к алкоголю и генетические аспекты)// Кардиология.-2003.-№10.-С.4-9.
2. Кошкин.И.В., Букач.Т.А. Алкогольное поражение сердца. Практическое руководство / Управление здравоохранения администрации города Набережные Челны, 2001.-112 стр.
3. Klatsky A Alcohol and cardiovascular diseases. In: Alcohol in health and diseases/ Ed. Agarwal D., Seitz H. 2001; 517. M. Decker.
4. Kupari., Koskinen. P. Time of onset of supraventricular tachyarrhythmia in relation to alcohol consumption// Am. J. Cardiol. 1991;67:718-722.
5. Миллер.О.Н., Бондарева.З.Г., Анмут.Т.П. и др. Предикторы электрической нестабильности миокарда у больных с алкогольным поражением сердца//Кардиология .-2001.-№1.-С.63-66.
6. Lithell.H., Aberg.E., Selinus.I. et. Al. Alcohol intemperance and sudden death// Br. Med J. 1987;294:1456-1458.
7. Зорин.А.В и соавт. Нарушения вегетативной регуляции при ишемии миокарда. //Тер. Архив. 1999.-№9.С57-61.
8. Ad J. Van Boven, Harry J.G.M. et al. Depressed Heart Rate Variability Is Associated with Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Function//Am. Heart. J. 1998.-135(4):571-576.
9. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use//Circulation 1996; 93; 1043-1056.
10. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure// Heart 1998;80:214-231.
11. Явелов.И.С., Грацианский.Н.А., Зуйков.Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. Часть 1 и 2//Кардиология. №2. 1997. С.61-68.

Abstract

Spectral and temporal parameters of heart rate variability in patients with severe alcohol intoxication were analyzed in short-time ECG recording, as well as during 24-hour ECG monitoring.

Individuals with acute alcohol heart injury and ventricular arrhythmias had reduced heart rate variability, comparing with patients not demonstrating life-threatening ventricular arrhythmias. The most powerful predictors of heart rate variability disturbances were spectral parameters in brief ECG fragments, and temporal characteristics — in 24-hour ECG monitoring.

Keywords: heart rate variability, alcohol heart injury, arrhythmias, prognosis.

Поступила 15/02-2004

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И УСТОЙЧИВОСТИ НИЗКОЧАСТОТНОЙ КОМПОНЕНТЫ СПЕКТРА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Киселев А. Р., Гриднев В. И.*, Колижирина О. М., Киричук В. Ф.

Государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии человека; НИИ кардиологии МЗ РФ, Саратов*

Резюме

Исследовались характеристики компонент спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) у добровольцев разного возраста и состояния сократительной функции сердца в ходе проведения функциональной (с управляемым по частоте дыханием) и велоэргометрической пробы. Показана неоднородная чувствительность компонент спектра ВСР к периодическому дыханию на разных частотах, с максимальной реакцией в области 0,1 Гц при периоде дыхания 10 секунд. Степень чувствительности коррелирует с тяжестью сердечной патологии. Выявлена зависимость устойчивости плотности мощности 0,1 Гц-компоненты к повышению физической нагрузки от состояния сократительной функции сердца. Возможно применение показателей чувствительности и устойчивости 0,1 Гц-генерации для оценки тяжести поражения сердца.

Ключевые слова: вегетативное управление сердцем, параметры 0,1 Гц-компоненты вариабельности сердечного ритма.

В механизме вегетативного управления сердцем используется представление о том, что вариабельность сердечного ритма (ВСР) является выходным сигналом системы вегетативного управления сердцем (СВУС) [1-3]. Она создает собственные колебания в вариабельности сердечного ритма частотой около 0,1 Гц, обусловленные свойствами управления [6, 11], а не модулируемыми внешним гармоническим сигналом [10]. Модель вегетативного управления сердцем, созданная R. W. De Boer, отражает основные свойства системы вегетативного управления сердцем и изменчивости деятельности сердца [12]. Наличие собственных колебаний в системе управления сердцем позволяет использовать резонансный отклик в низкочастотном (LF) диапазоне спектра вариабельности сердечного ритма на внешнее возмущение периодом 10 сек, что, по модели R. W. De Boer, соответствует частоте данных колебаний системы, для изучения вегетативного управления сердцем и как индикатор достаточности вегетативной адаптации.

Применение периодического управляемого дыхания обеспечивает снижение влияния дополнительных нерегистрируемых факторов на вегетативную нервную систему, что невозможно в условиях спонтанного дыхания [1, 7, 9]. Периодическое дыхание является также мощным внешним фактором, оказывающим влияние на важнейшие параметры сердечной деятельности — такие, как динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровень систолического артериального давления посредством частотно-зависимого феномена [8], обусловленного, вероятно, воздействием на вегетативное управление сердцем. При этом выраженность феномена зависит от частоты пе-

риодического управляемого дыхания [8]. Таким образом, возможно применение управляемого дыхания в качестве источника внешнего возмущения для системы вегетативного управления сердцем.

Многие лекарственные средства оказывают прямое или косвенное воздействие на вегетативную нервную систему, изменяя при этом значения параметров ВСР. Так, блокада бета-адренорецепторов сопровождается увеличением ВСР и снижением мощности LF-компоненты спектра ВСР [5]. В то же время, достаточно противоречивы данные относительно эффекта бета-адреноблокаторов на ВСР у лиц, перенесших инфаркт миокарда, отсутствует четкое понимание связи механизма влияния лекарственных средств на вегетативную нервную систему и динамику показателей ВСР, а также нет критериев ВСР, позволяющих производить оценку эффективности действия данных медикаментов.

Целью данного исследования являлось изучение характеристик вариабельности сердечного ритма с позиции De Boer's модели и возможности их применения в клинической практике.

Материал и методы

Изучались частотные оценки компонент спектра ВСР у четырех групп испытуемых:

Группа А — 30 добровольцев (16 мужчин и 10 женщин) без признаков сердечной патологии, в возрасте $20,0 \pm 1,5$ лет.

Группа В — 30 пациентов с ИБС без нарушений сократимости (фракция выброса $> 65\%$), в возрасте $49,0 \pm 8,5$ лет.

Группа С — 30 пациентов с нарушенной систоли-

ческой функцией после перенесенного инфаркта миокарда, в возрасте $56,0 \pm 8,0$ лет.

Группа D — 20 спортсменов-разрядников в возрасте $20,0 \pm 3,0$ лет, физически развитые мужчины без признаков сердечной патологии.

Состояние систолической функции сердца оценивали при помощи эхокардиографического исследования на основе определения фракции выброса (ФВ).

Регистрация ритмограмм производилась при проведении следующих функциональных проб (обозначены в соответствии с исследуемыми группами):

А, В и С. Внешние возмущения для сердечно-сосудистой системы создавались функциональной пробой с управляемым по частоте дыханием; период дыхания задавался от 4 до 12 секунд по звуковой команде электронного метронома. Длительность каждого этапа управляемого дыхания составляла 3 минуты, после чего выполнялось измерение артериального давления (АД) по методу Короткова.

В, С и D. Изменение активности сердечно-сосудистой системы модулировалось в ходе велоэргометрической пробы с нагрузкой 25 и 50 Вт в течение шести минут на каждой ступени нагрузки. На этапах нагрузки у испытуемых выполнялось управляемое дыхание периодом 10 секунд, при этом первые 3 минуты этапа нагрузки регистрировались при спонтанном дыхании, а последние 3 минуты — в условиях управляемого дыхания.

Соотношение фаз вдоха и выдоха, а также глубина дыхания во время проведения всех функциональных проб с управляемым дыханием не отличались от таковых показателей при спонтанном дыхании.

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного RR-ряда на основе авторегрессионной модели до 14 порядка. Программа анализа спектра обеспечивала шаг вычисления спектральной плотности мощности по частоте порядка 0,01 Гц в диапазоне от 0,01 Гц до 0,5 Гц, период квантования массива RR-интервалов — 0,5 секунд. Для дальнейшего анализа выделялись три диапазона: высокочастот-

ный (HF: 0,15–0,4 Гц), низкочастотный (LF: 0,04–0,15 Гц) и сверхнизкочастотный (VLF: <0,04 Гц), в которых вычислялась частотная мощность спектра ВСР (в мс^2) [4].

Для спектрального анализа отбирались трехминутные ритмограммы, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

Статистические расчеты производились при помощи программного пакета «Statistica 6,0».

Результаты исследования

Анализ результатов функциональной пробы в группе А у добровольцев без признаков сердечной патологии при горизонтальном положении тела испытуемых показал существенное повышение плотности мощности компоненты спектра ВСР на частоте периодического дыхания (4, 6, 8, 10 и 12 сек) с более выраженной реакцией в LF-диапазоне ($p < 0,001$), при максимуме в области 0,1 Гц ($p < 0,01$) (рис. 1). В течение каждой серии ритмограмм функциональной пробы отмечалось относительное постоянство среднего уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления ($p=0,01$).

В группе В у пациентов с ИБС без нарушений сократимости (фракция выброса $> 65\%$) наблюдалось снижение исходных значений мощности отклика в LF-диапазоне спектра ВСР, относительно таковых показателей в группе А; достоверные различия в HF-диапазоне отсутствовали (табл.). Управляемое дыхание с периодом 8, 10 и 12 сек вызывало достоверно ($p < 0,02$) больший отклик спектральной плотности мощности на частоте дыхания в LF-диапазоне ВСР, нежели управляемое дыхание с периодом 4 и 6 секунд в HF-диапазоне; при этом сохранялось наибольшее значение отклика в области 0,1 Гц-компоненты спектра ВСР. В течение функциональной пробы отмечалось относительное постоянство среднего уровня ЧСС и АД.

В группе С у пациентов с нарушенной систолической функцией после перенесенных инфарктов миокарда достоверные отличия спектральных откликов в ответ на управляемое дыхание различного периода отсутствовали (табл.), при этом спектр ВСР характеризовался низкими абсолютными величинами плотности мощности своих компонент. В течение функциональной пробы отмечалось относительное постоянство среднего уровня ЧСС и АД.

В ходе велоэргометрической пробы в группе D у спортсменов-разрядников без признаков сердечной патологии при нагрузке в 25 Вт в условиях спонтанного дыхания наблюдалось уменьшение плотности мощности LF-компоненты в 4 раза, по сравнению с состоянием покоя. При дальнейшем увеличении нагрузки до 50 Вт мощность LF-компоненты умень-

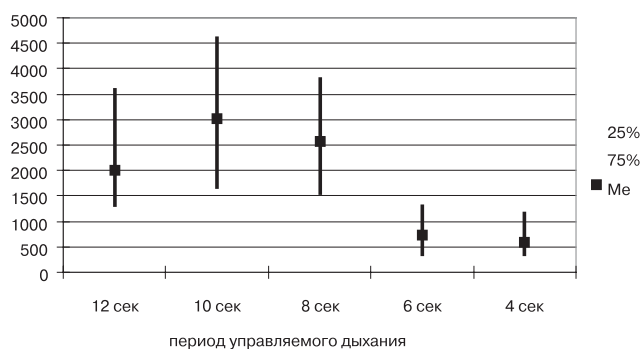


Рис. 1. Спектральная плотность мощности (Me) компонент спектра ВСР на частоте периодического дыхания в группе А

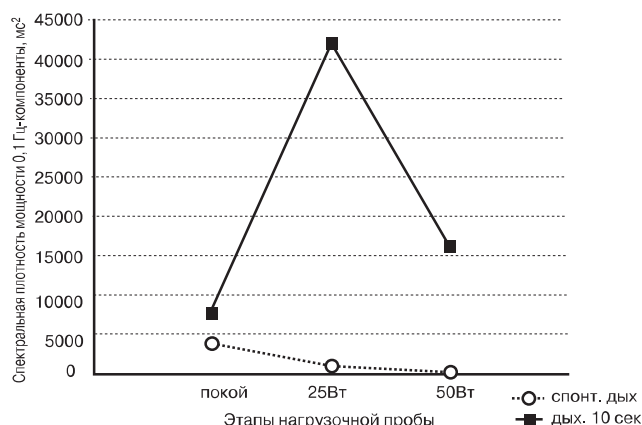


Рис 2. Динамика плотности мощности (Me) 0,1 Гц-компоненты спектра ВСР в группе D в ходе велоэргометрической пробы.

шалась еще в 2,5 раза, по сравнению с нагрузкой в 25 Вт. В условиях управляемого дыхания с периодом 10 секунд при нагрузке 25 Вт наблюдалось увеличение мощности LF-компоненты в 4 раза, по сравнению с состоянием покоя. При дальнейшем увеличении нагрузки до 50 Вт мощность LF-компоненты уменьшалась еще в 2,5 раза по сравнению с нагрузкой в 25 Вт (рис. 2). Необходимо отметить, что, по мере увеличения нагрузки, отмечалось повышение уровня ЧСС и АД.

У людей с нарушением кровоснабжения миокарда (группы В и С) увеличение нагрузки в условиях спонтанного дыхания сопровождалось значительным снижением (в 2-3 раза) мощности отклика в области 0,1 Гц спектра ВСР (рис. 3 и 4).

В условиях управляемого дыхания с периодом 10 секунд в группе В повышение нагрузки до 25Вт не сопровождалось достоверно значимой динамикой мощности 0,1 Гц-генерации, тогда как в группе С наблюдалось выраженное снижение (в 2-2,5 раза) мощности LF-диапазона. При дальнейшем повышении нагрузки до 50Вт наблюдалось снижение мощности спектра в обеих группах, при этом достигнутые абсолютные величины мощности LF-диапазона спектра ВСР не имели выраженных различий (рис. 3 и 4).

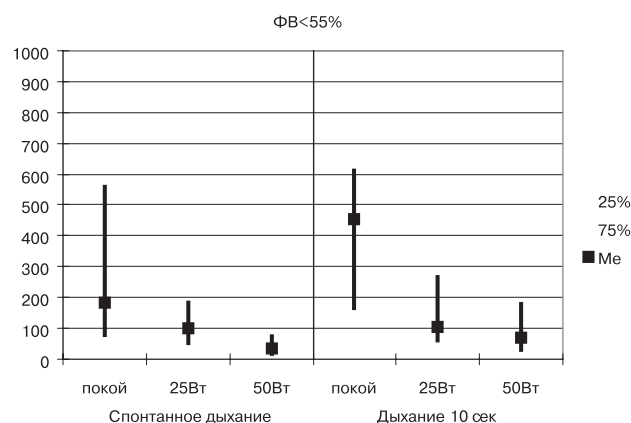


Рис 3. Динамика плотности мощности (Me) 0,1 Гц-компоненты спектра ВСР в группе С в ходе велоэргометрической пробы.

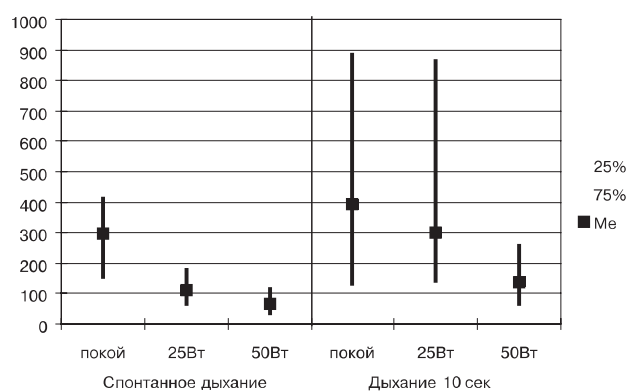


Рис 4. Динамика плотности мощности (Me) 0,1 Гц-компоненты спектра ВСР в группе В в ходе велоэргометрической пробы.

Обсуждение

Анализ полученных спектров ВСР показал неоднородную чувствительность системы вегетативного управления сердцем к периодическому дыхательному возмущению на различных частотах. Во всех наблюдениях определялось увеличение плотности мощности компонент спектра ВСР на частоте дыхания. Сравнивая абсолютные величины мощности откликов ВСР, можно отметить достоверно большие числовые значения в LF-диапазоне спектра ВСР, по сравнению с HF-диапазоном. Максимально выраженная реакция на дыхательное возмущение отмечалась в обла-

Таблица

Мощность компонент спектра ВСР на частоте периодического дыхания в положении лежа на спине, Me(25%; 75%), (мс²)

	Управляемое дыхание с периодом (в секундах)				
	4сек	6сек	8сек	10сек	12сек
Группа А (n = 30)	595 (351;1152)	721 (352;1296)	2575 (1546;3792)	3015 (1672;4597)	1996 (1316;3594)
Группа В (n = 30)	250 (127;1450)	339 (230;1108)	920 (483;1520)	1307 (820;2320)	537 (380;1416)
Группа С (n = 30)	137 (44;217)	101 (21;178)	113 (87;362)	146 (98;383)	136 (76;392)
РА-В	p = 0,02	p = 0,04	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
РВ-С	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

ти 0,1 Гц, что соответствует de Boer's модели и, таким образом, позволяет подтвердить резонансную природу 0,1 Гц-генераций.

Принимая во внимание, что, согласно модели de Boer's, 0,1 Гц- компонента спектра ВСР характеризует свойства системы вегетативного управления сердцем, изучение динамики мощности 0,1 Гц — генерации ВСР позволяет анализировать изменение чувствительности системы к внешним дыхательным возмущениям при изменении функционального состояния сердечно-сосудистой системы — например, при проведении различных функциональных проб.

В условиях спонтанного дыхания 0,1 Гц — компонента спектра ВСР часто не определяется или же ее мощность незначительна. Аналогичная ситуация наблюдается и при периодическом дыхании в HF-частотном диапазоне. Учитывая данные особенности чувствительности 0,1 Гц-генерации, можно говорить о необходимости прямого внешнего дыхательного возмущения на систему вегетативного управления сердцем на частоте 0,1 Гц (период 10 сек) с целью оценки параметров 0,1 Гц- компоненты спектра ВСР. Данная особенность 0,1 Гц-генерации может создать основу метода исследования ее свойств в ходе функциональных проб.

Таким образом, анализ характеристик 0,1 Гц-генерации системы вегетативного управления сердцем должен производиться в ходе функциональных проб в условиях прямого внешнего возмущения 0,1 Гц-генерации периодическим сигналом.

У людей старшей возрастной группы с нарушением кровоснабжения миокарда (коронарный кардиосклероз) наблюдалось снижение исходных значений мощности отклика в области 0,1 Гц, что может быть обусловлено как возрастными изменениями, так и тяжестью сердечно-сосудистой патологии. Показано, что управляемое дыхание с периодом 4, 6, 8, 10 и 12 сек вызывало достоверно ($p < 0,02$) больший отклик спектральной плотности мощности на частоте дыхания в LF-диапазоне ВСР, нежели в HF-диапазоне, у лиц с ненарушенной сократимостью миокарда. В группе со сниженной сократимостью миокарда (ФВ не более 40%) достоверный спектральный отклик на управляемое дыхание отсутствовал. Следовательно, снижение чувствительности 0,1 Гц-генерации системы управления сердцем коррелирует со степенью тяжести сердечно-сосудистой патологии. Поэтому анализ данной характеристики может быть использован с целью диагностики тяжести нарушения кровоснабжения миокарда.

Динамика плотности мощности 0,1 Гц — компоненты спектра ВСР в группе D на этапах нагрузки в условиях периодического дыхания на частоте 0,1 Гц происходила при значительных абсолютных величинах мощности компоненты. На основании этого можно говорить об относительной устойчивости к

внешним воздействиям 0,1 Гц — компоненты у здорового человека.

У людей старшей возрастной группы (группы В и С), по сравнению с молодыми испытуемыми (группа D), выявляется снижение абсолютных значений спектральной плотности мощности в покое и на всех этапах нагрузочной пробы. Это подтверждает тот факт, что с возрастом происходит снижение общей степени вариабельности сердечного ритма, в частности, LF-диапазона ее спектра. Сравнивая результаты велоэргометрических проб в группах В и С, мы обнаружили, что чувствительность 0,1 Гц-генерации спектра ВСР к внешним периодическим дыхательным возмущениям с периодом 10 секунд значимо выше в группе без нарушения сократительной функции миокарда (рис. 3 и 4), определяемой соотношением мощности данной компоненты спектра при управляемом дыхании с периодом 10 секунд к таковому при спонтанном дыхании на всех этапах нагрузочной пробы. Однако наибольший интерес представляет то, что в группе с нормальной сократительной функцией миокарда 0,1 Гц-компонента спектра ВСР характеризуется выраженной устойчивостью своей спектральной мощности к малым нагрузкам (25 Вт) (рис. 4) относительно резкого снижения ее мощности при повышении нагрузки до 25 Вт в группе с нарушенной сократительной функцией миокарда (рис. 3). При дальнейшем повышении уровня нагрузки до 50 Вт в группе с фракцией выброса более 60% отмечается значительное снижение спектральной мощности в области 0,1 Гц (рис.4), при этом отличия абсолютных значений мощности низкочастотного диапазона спектра ВСР в группах с нарушенной и ненарушенной сократительной функцией миокарда при нагрузке 50 Вт становятся незначительными. Таким образом, показатели чувствительности и устойчивости к малым нагрузкам 0,1 Гц-компоненты зависят не только от возрастных особенностей пациентов, но и от тяжести поражения сердечной функции.

Результаты проведенных исследований позволяют говорить о чувствительности и устойчивости 0,1 Гц-генерации как о важном показателе функционального состояния системы вегетативного управления сердцем. Изучая характеристики данной системы, можно косвенно оценивать функциональное состояние автономной системы регуляции сердца и определять тяжесть поражения сердца.

Выводы

1. Определение 0,1 Гц-генерации системы вегетативного управления сердцем с целью ее дальнейшего анализа должно осуществляться прямым внешним возмущением системы периодическим сигналом на частоте 0,1 Гц.
2. Устойчивость и чувствительность 0,1 Гц-гене-

рации спектра ВСР являются показателями функционального состояния системы вегетативного управления сердцем.

3. Возможно применение характеристик 0,1 Гц-генерации системы вегетативного управления сердцем для оценки тяжести поражения сердца.

Литература

1. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца - М: Изд-во «Оверлей», 2001 – 200 с.
2. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. // Med. Biol. Eng. Comput., 1985; Vol. 23, №4, p. 352-358.
3. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J.// Med. Biol. Eng. Comput., 1985; Vol. 23, №4, p. 359-364.
4. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use// Circulation. 1996; Vol. 93, p. 1043-1065.
5. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S. et al. // Circ. Res. 1986; Vol. 59, p. 178-193.
6. Pagani M., Malliani A //J. Hypertens. 2000; Vol. 18, №12, p. 1709-1719.
7. Patwardhan A., Evans J., Bruce E. et al. //Integr. Physiol. Behav. Sci. 2001; Vol.36, №2, p.109-120.
8. Pitzalis M.V., Mastropasqua F., Massari F. et al. // Cardiovasc. Res. 1998; Vol.38, № 2, p. 332-339.
9. Radhakrishna K.K.A., Dutt D.N., Yeragani V.K. Autonomic Neuroscience // Basic & Clinical, 2000; Vol. 83, №3, p. 148-158.
10. Ringwood J. V., Malpas S. C. Regulatory Integrative and Comparative Physiology // Am. J. Physiol. 2001-Vol. 280, №4, p. 1105-1115.
11. Sleight P., La Rovere M. T., Mortara A. et al.// Clin. Sci. (Lond) 1995; Vol. 88, №1, p. 103-109.
12. Whittam A. M., Claytont R. H., Lord S. W. et al//Physiol Meas. 2000; Vol.21-№2-p. 305-318.

Abstract

In volunteers of various age and with varying myocardial contractility, parameters of heart rate variability (HRV) were assessed during functional test with controlled breathing (frequency control) and bicycle stress test. HRV spectral components had different sensitivity to periodical breathing of varying frequencies, with maximal reaction to 0.1 Hz diapason and 10-second breathing period. Sensitivity level correlated with heart pathology's severity. During exercise test, density persistency of 0.1 Hz component capacity depended on myocardial contractility. Sensitivity and consistency parameters of generated 0.1 Hz component can be used in assessment of heart disease severity.

Keywords: autonomic heart regulation, parameters of heart rate variability 0.1 Hz component.

Поступила 14/10-2003

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Бабуц И. В., Мириджанян Э. М., Ивченко Н. В., Магазинюк Т. П.

Ставропольская государственная медицинская академия

Резюме

Проведены эхокардиография с доплеровским исследованием кровотока и анализ variability сердечного ритма у 53 обследуемых. Создана система количественной оценки выраженности органической патологии сердца с вычислением интегрального показателя эхокардиографии. Установлены закономерности динамики функционального состояния организма при увеличении выраженности органической патологии сердца. Продemonстрировано наличие средней степени корреляционной связи между показателями variability сердечного ритма, интегральным показателем эхокардиографии и возрастом.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, эхокардиография, количественная оценка изменений сердечно-сосудистой системы.

Анализ variability сердечного ритма (ВСР) является перспективным методом неинвазивной диагностики функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 2, 7, 12]. Метод позволяет количественно оценить влияние каждого из звеньев регуляции сердечного ритма на синусовый узел путем измерения интервалов между сердечными сокращениями с последующей математической обработкой [1, 2, 12]. Установлена высокая прогностическая значимость показателей ВСР в определении риска сердечно-сосудистых осложнений и внезапной кардиальной смерти [10, 11, 12]. В литературе до сих пор нет единого мнения в вопросе о возможности использования метода анализа ВСР для оценки степени выраженности органической патологии сердца. Некоторые исследователи считают, что только единичные показатели ВСР у пациентов с тяжелой органической патологией сердца могут коррелировать с показателями, отражающими состояние гемодинамики [4].

Эхокардиография с доплеровским анализом кровотока (ЭхоКГ) в настоящее время является ведущим методом исследования органической патологии сердечно-сосудистой системы [6, 9]. Она позволяет оценивать анатомические образования (размеры, структуру) и их функционирование в различные фазы сердечного цикла, а также движение потоков крови внутри сердца. Сформированный результат обследования содержит информацию о каждом отдельном структурном элементе сердца, а при наличии патологических изменений — о степени выраженности отклонений. У подавляющего большинства пациентов обнаруживаются разнообразные изменения показателей ЭхоКГ. Диагностическое заключение содержит интерпретацию каждого патологического элемента в отдельности. Однако при проведении научных исследований и для прогноза заболевания очень часто возникает не-

обходимость в суммарной количественной оценке выявленных методом Эхо-КГ изменений.

Целью исследования являлось определение корреляционных взаимоотношений между выраженностью органической патологии сердца, показателями ВСР и возрастом.

Материал и методы

Обследовано 53 человека в возрасте от 12 до 69 лет (средний возраст — $31,2 \pm 2,9$ лет). Обязательным условием включения в исследование являлось наличие у пациентов синусового ритма. Пациенты были разбиты на 3 группы. Первую группу составили больные с серьезной кардиальной патологией (гипертоническая болезнь II-III стадии, ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца) и выраженными изменениями на ЭхоКГ (11 женщин и 8 мужчин). Во вторую группу включались пациенты с минимальными жалобами и умеренными органическими изменениями — дисфункции клапанов, пролапс митрального клапана, аномально расположенные хорды в полости левого желудочка и т. д. (8 женщин и 10 мужчин). В третью (контрольную) группу вошли практически здоровые обследуемые, не предъявляющие жалоб, с нормальной эхокардиографической картиной (8 женщин и 8 мужчин).

Исследование ВСР проводилось с помощью аппаратно-программного комплекса «Кардиомонитор» у пациентов, прошедших полное клинико-инструментальное обследование с обязательным проведением эхокардиографии с доплеровским анализом кровотока на аппарате Aloka 2200. Производилась запись 15 минут ЭКГ после 10 минут отдыха в горизонтальном положении в одно и то же время суток, не менее, чем через 1,5-2 часа после приема пищи. Анализировалась дифференциальная электрокардиографическая кри-

вая, полученная с точностью оцифровки 32 разряда, частотой дискретизации 2756 Гц и диапазоном среза от 0 до 95 Гц. Из записей удаляли артефакты и эпизоды нарушения ритма и проводимости. Полученные R-R интервалы обрабатывались математически для получения общепринятых показателей ВСП, среди которых для оценки отобраны наиболее информативные. Показатели временного анализа: RRNN – среднее значение всех R–R интервалов в выборке, SDNN – среднее квадратическое отклонение, rMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных R–R интервалов, PNN50 – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50 мс, HRV – триангулярный индекс; показатели вариационной пульсометрии по Р. М. Баевскому [2]: АМо – амплитуда моды – количество R-R интервалов, соответствующих диапазону моды, выраженное в процентах от общего количества кардиоинтервалов, ВР – вариационный размах – разница значений максимального и минимального кардиоинтервала, ИН – индекс напряжения регуляторных систем; показатели спектрального анализа: ТР – общая мощность спектра, HF – мощность волн высокой частоты в диапазоне от 0,4 до 0,15 Гц, LF – мощность волн низкой частоты в диапазоне от 0,15 до 0,04 Гц, VLF – мощность волн очень низкой частоты в диапазоне от 0,04 до 0,0033 Гц; показатели купола гистограммы по Л. Н. Лютиковой [5]: WAM 5 и WAM 10 – ширина основного купола гистограммы при срезе на уровне 5% и 10%, соответственно, от абсолютного значения амплитуды моды. ВСП оценивалась согласно общепринятым стандартам [12].

Таблица 1

Средние значения показателей ВСП и ИП ЭХО

Показатели ВСП	1-я группа	2-я группа	3-я группа
АМо, %	48,9 ± 2,4***	43,7 ± 3,0**	30,2 ± 2,1
ИН	139,9 ± 21,5***	124,7 ± 21,5**	47,6 ± 4,9
ВР, мс	250 ± 20***	300 ± 22**	410 ± 26
SDNN, мс	41,9 ± 3,5*	47,4 ± 12,3*	72,6 ± 8,6
rMSSD, мс	31,1 ± 4,2*	40,0 ± 4,4	70,5 ± 13,0
HRV, мс	9,73 ± 0,56*	11,3 ± 0,77*	15,3 ± 1,41
PNN50, %	11,6 ± 3,4**	19,8 ± 3,8*	40,7 ± 6,0
ТР, мс ²	1959,2 ± 427,6*	2417,7 ± 350,9	5286,5 ± 1187,7
HF, мс ²	386,4 ± 112,5	710,0 ± 139,7	2170,1 ± 884,4
LF, мс ²	676,6 ± 141,5	877,8 ± 171,7	1325,0 ± 274,5
VLF, мс ²	802,5 ± 136,4	640,1 ± 73,6	1044,8 ± 169,2
HF, %	17,3 ± 2,7*	29,3 ± 3,4	37,1 ± 6,8
LF, %	31,4 ± 2,9	32,4 ± 3,3	26,1 ± 2,9
VLF, %	46,4 ± 3,9**	29,7 ± 2,8	22,2 ± 4,5
LF/HF, ед.	3,6 ± 1,0**	1,9 ± 0,6	0,8 ± 0,2
ИЦ, ед.	10,1 ± 2,7**	3,7 ± 1,1	1,6 ± 0,4
WAM 5, мс	250,6 ± 19,0**	294,7 ± 20,3*	429,3 ± 35,7
WAM 10, мс	219,4 ± 18,5**	262,5 ± 18,0*	394,2 ± 39,1

Примечание: * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Создан реестр общепринятых эхокардиографических показателей, определены и выписаны их нормативные значения с учетом пола, возраста и других параметров (вес, рост и площадь тела). Проведена клиническая и прогностическая оценка каждого показателя и величины его отклонения от нормы. Создана система количественной оценки степени выраженности патологических изменений ЭхоКГ показателей. Количественно степень выраженности органической патологии сердца вычислялась с помощью интегрального показателя эхокардиографии (ИП ЭХО), который рассчитывался как сумма баллов всех, отклоненных от нормы, ЭхоКГ показателей.

Статистическая обработка производилась с помощью программы Microsoft Excel XP [3]. Показатели ВСП и ЭхоКГ заносились в сводные таблицы и анализировались для определения коэффициентов корреляции. Средние значения исследуемых показателей представлены с их стандартными ошибками ($M \pm m$). Достоверность различия средних значений показателей в независимых группах оценивались с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Средние значения показателей ВСП. В контрольной группе значения всех анализируемых показателей ВСП соответствовали общепринятым нормативам (табл. 1). По данным спектрального анализа структура регуляции в порядке уменьшения влияния на сердечный ритм выглядела следующим образом: HF%, LF% и VLF%. В остальных группах определялось другое соотношение регуляторных компонентов: в первой – VLF%, LF% и HF%, во второй – LF%, HF% и VLF%. Во второй группе пациентов показатели ВСП имели промежуточные значения по отношению к показателям обследуемых первой и контрольной групп. По большинству анализируемых показателей ВСП получены достоверные отличия между первой и контрольной группами пациентов. Представители второй группы достоверно отличались от обследуемых контрольной группы по следующим показателям ВСП: АМо, ИН, ВР, SDNN, HRV, PNN50, WAM 5, WAM 10 и не отличались по показателям спектрального анализа.

Корреляционные взаимоотношения показателей ВСП с ИП ЭХО. Фактически сравнивалась степень выраженности органической патологии сердца с параметрами ВСП (табл. 2). У 8 показателей ВСП (44,4%) выявлено наличие средней степени корреляционной связи с ИП ЭХО. Между остальными показателями ВСП и ИП ЭХО выявлены нелинейные взаимоотношения.

Наибольшую корреляционную связь с ИП ЭХО проявили следующие показатели ВСП: индекс цент-

Таблица 2

Корреляционные взаимоотношения между показателями ВСР, ИП ЭХО и возрастом

Показатели ВСР	ИП ЭХО	возраст	Показатели ВСР	ИП ЭХО	возраст
АМо, %	0,162	0,396*	LF, мс ²	0,330*	0,262
ИН	0,014	0,253	VLF, мс ²	0,386*	0,387*
BP, мс	-0,266	-0,473*	HF, %	-0,470*	-0,638*
SDNN, мс	-0,176	-0,400*	LF, %	0,383*	0,410*
rMSSD, мс	-0,242	-0,450*	VLF, %	0,402*	0,605*
HRV, мс	-0,260	-0,460*	LF/HF, ед.	0,471*	0,629*
PNN50, %	-0,314*	-0,490*	ИЦ, ед.	0,501*	0,699*
TP, мс ²	0,213	0,144	WAM 5, мс	-0,191	-0,424*
HF, мс ²	-0,102	-0,210	WAM 10, мс	-0,222	-0,436*

Примечание: * – средняя степень корреляционной связи, $(0,3 < [r] < 0,7)$.

рализации (ИЦ), коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF), относительное значение мощности волн высокой частоты (HF%) и относительное значение мощности волн очень низкой частоты (VLF%).

Корреляционные взаимоотношения с возрастом. Определялась зависимость выраженности органической патологии сердца, вычисленной по ИП ЭХО, и показателей ВСР от возраста пациентов.

ИП ЭХО продемонстрировал среднюю степень корреляционной связи с возрастом пациентов ($r=0,67$). У большинства исследуемых показателей ВСР также определялась средняя степень корреляционной связи с возрастом.

Созданная система количественной оценки степени выраженности патологических изменений показателей ЭхоКГ позволила произвести сравнение показателей ВСР не с одним из показателей ЭхоКГ, а с целым комплексом параметров, характеризующих состояние сердца. Представление всех эхокардиографических отклонений в виде ИП ЭХО значительно упростило задачу оценки корреляционных взаимоотношений с анализируемыми показателями ВСР и возрастом.

Полученные данные подтверждают обоснованность предположения о влиянии органических изменений сердца на ВСР. Причины ухудшения ВСР при органической патологии сердца на сегодняшний день окончательно не выяснены. Предполагают, что это обусловлено нарушением вагосимпатического баланса или снижением чувствительности клеток синусового узла к нервно-гуморальным воздействиям [8]. Некоторые исследователи считают необходимым производить анализ ВСР преимущественно для опре-

деления функционального состояния ССС. Вместе с тем, тяжелая органическая патология сердца также сопровождается выраженным ухудшением ВСР. Это позволяет предположить наличие органической патологии сердца при значительном отклонении значений показателей ВСР от нормы и проводить более детальное обследование пациентов.

При анализе полученных данных нами установлены закономерности нейро-гуморальных сдвигов при увеличении выраженности органической патологии сердца: происходит переход от преобладания парасимпатических к гуморально-метаболическим влияниям на сердечный ритм. Преобладание активности симпатической нервной системы, по всей видимости, характеризует переход к состоянию дезадаптации организма, коррелируя с ухудшением структурного состояния сердца.

Продemonстрирована корреляционная зависимость показателей ВСР с возрастом. Данный факт подтверждает ухудшение состояния ССС в процессе старения. С возрастом сердечный ритм становится менее динамичным (более стабильным), обуславливая уменьшение общей variability.

Выводы

1. Значения показателей ВСР коррелируют со степенью тяжести органической патологии сердца, оцененной при проведении эхокардиографии с доплеровским анализом кровотока.

2. Созданная таблица количественной оценки эхокардиографических показателей может применяться для количественного определения выраженности органической патологии сердца.

Литература

1. Бабунц И. В., Мириджанян Э. М., Машаев Ю. А. Азбука анализа variability сердечного ритма. Ставрополь: Принт-мастер, 2002, 112 с.
2. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984, 220 с.
3. Гельман В. А. Медицинская информатика. С.-Пб.: Питер, 2001, 480 с.
4. Жемайтис Д. И., Кепеженас А., Мартинкенас А., и др. Зависимость характеристик сердечного ритма и кровотока от возраста у здоровых и больных заболеваниями сердечно-сосудистой системы//Физиология человека. 1998; 24(6):56-66.

5. Лютикова Л. Н., Салтыкова М. М., Рябыкина Г. В. Методика анализа суточной variability ритма сердца//Кардиология 1995; 1:45-50.
6. Митьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар, 1998, 298 с.
7. Михайлов В. М. Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002, 290 с.
8. Рябыкина Г. В., Соболев А. В. Variability ритма сердца. М.: Оверлей, 2000, 200 с.
9. Фейгенбаум Х. Эхокардиография./Пер. с англ. Под ред. Митькова В. В. М.: Видар, 1999, 512 с.
10. Явлов И. С., Травина Е. Е., Грацианский Н. А. Факторы, связанные с низкой variability ритма сердца, оцененные за короткое время в покое в ранние сроки инфаркта миокарда//Кардиология. 2001. 8:4-10.
11. Bigger J. T., Steinman R. C., Rolnitzky L. M., et al. Power Law Behavior of RR-Interval Variability in Healthy Middle-Aged Persons, Persons With Recent Acute Myocardial Infarction and Patients With Heart Transplants// Circulation. 1996; 93:2142-2151.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use// Circulation. 1996; 93:1043-1065.

Abstract

Echocardiography, Doppler sonography, and heart rate variability assessment were performed in 53 subjects. A system for quantitative analysis of organic heart pathology's severity, with calculation of integral echocardiography index, has been developed. Principles of functional status dynamics, in progression of organic heart pathology, have been proposed. Moderate correlation between heart rate variability parameters, integral echocardiography index, and age, was demonstrated.

Keywords: heart rate variability, echocardiography, quantitative analysis of cardiovascular disturbances.

Поступила 17/10-2003

M E D I . R U

ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Ведущий русскоязычный Web-сайт о лекарствах для профессионалов здравоохранения.
Постоянно обновляемый массив полнотекстовой профессиональной информации, снабженный развитой навигацией и контекстным поиском.

- Подробные иллюстрированные описания, подборки статей о препаратах.
- Монографии ведущих специалистов — полный текст в электронном виде.
- Самая свежая информация от 80 компаний-производителей.
- Развернутая информация о новых лекарствах к моменту выхода на рынок.
- 30 медицинских журналов on-line. Полнотекстовые статьи.
- Календарь выставок и конференций.
- Тематические разделы для врачей — специалистов.
- Анонсы новой медицинской техники и оборудования.

Адрес в Интернет — <http://medi.ru>

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

- Фармацевтические компании
- Организаторов медицинских конференций и конгрессов
- Медицинские общества и ассоциации
- Издателей медицинской периодики

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru

АНАЛИЗ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ И ГИПОТИРЕОЗЕ

Джанашия П. Х., Селиванова Г. Б.

Российский государственный медицинский университет, факультет усовершенствования врачей, кафедра терапии, Москва

Резюме

Проведено исследование структуры степени тяжести АГ при гипотиреозе и тиреотоксикозе с учетом возрастного диапазона обследованных пациентов. Показано, что АГ при дисфункции щитовидной железы представлена в двух этиологических формах: эндокринного генеза (связанной с дисфункцией щитовидной железы) и смешанного (при наличии в анамнезе ГБ и присоединении эндокринного компонента повышения АД). АГ гипотиреоидного генеза имеет более высокую степень тяжести, чем тиреотоксического, что, возможно, связано с более молодым контингентом больных тиреотоксикозом. Общая структура АГ у лиц с гипотиреозом представлена большим числом лиц с АГ смешанного генеза при наличии в анамнезе гипертонической болезни, что можно объяснить более старшей возрастной структурой пациентов и изменениями липидного спектра крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, щитовидная железа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперхолестеринемия.

Проблеме патологии щитовидной железы с учетом ее высокой распространенности в последнее время придается большое значение.

По данным скрининговых исследований, частота гипотиреоза среди взрослого населения составляет 1,5-2% у женщин и 0,2% у мужчин, а среди лиц старше 60 лет — у 6% женщин и у 2,5% мужчин [2], в возрастной группе 40-60 лет явный тиреотоксикоз отмечается у 4,5 на 1000 женщин, у мужчин старше 60 лет ранее нераспознанный тиреотоксикоз — 1,3 из 1000 человек [19].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых осложнений как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза. Традиционно считается, что АГ вследствие гипотиреоза характеризуется преимущественным повышением диастолического АД (ДАД) как следствие выраженного увеличения ОПСС, при этом частота выявления диастолической АГ при гипотиреозе, по данным различных авторов, весьма варьирует [3, 5]. В противоположность этому, для тиреотоксикоза характерно повышение систолического АД по некоторым данным, до 160-170 мм рт.ст. при нормальном или даже сниженном диастолическом АД, что приводит к значительному увеличению пульсового давления [3, 18]. При этом в проанализированной нами литературе отсутствует информация о степени тяжести АГ с учетом общепринятой классификации АГ по степени тяжести.

О влиянии тиреоидных гормонов на липидный обмен известно очень давно. Возможные механизмы их влияния на обмен холестерина и триглицеридов были представлены в 1981 году в работах Abrams J.J. et al., которые, суммируя эффекты влияния тиреоидных гормонов на метаболизм холестерина, выделили их

способность влиять на липидный обмен за счет нарушения в синтезе, катаболизме и экскреции холестерина ЛПНП, стимуляции синтеза общего холестерина [6, 7].

Гипотиреоз является частой причиной гиперлипидемии, особенно среди женщин [12]. Так, по результатам проведенного исследования Carantoni M., et al. среди женщин с дислипидемиями нераспознанный ранее гипотиреоз выявлялся в 4% случаев, и в 14,1% — субклиническая форма заболевания. Пациенты с клинической формой заболевания имели высокий уровень триглицеридов (ТГ), и низкий — холестерина (ХС) ЛВП. При этом у пациентов с клинической формой гипотиреоза имелись сердечно-сосудистые заболевания или клинические проявления атеросклероза [12].

По данным ретроспективного исследования Diekman T. et al., среди 1509 пациентов с дислипидемией частота гипотиреоза составила 4,2%, необходимо отметить, что преобладание вновь выявленных случаев клинического гипотиреоза у пациентов с гиперлипидемиями примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции [14]. По мнению авторов, результаты данного исследования свидетельствуют о необходимости исследования уровня ТТГ у всех пациентов с гиперлипидемией. В клинических и эпидемиологических исследованиях давно установлена связь дислипидемии и АГ, которая рассматривается как один из основных факторов риска развития ИБС; с другой стороны, до половины лиц с повышенным уровнем ХС в крови имеют систолическую или диастолическую гипертензию [8].

Изменения липидного спектра крови у больных тиреотоксикозом традиционно характеризовались снижением уровня общего холестерина и триглице-

Таблица 1
Общая и клиническая характеристика обследованных больных (M±m, n)

Показатель	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
Общее кол-во	98	84
Возраст, лет	53-76	33-78
Муж/жен, (к-во, %)	16 (12,82%)/ 82 (83,67%)	12 (14,28%)/ 72 (85,71%)
Длит. заболевания	6 мес.-2,5 года	6 мес.-1,5 года
АГ эндокринного генеза		
Общее кол-во	44 (44,6%)	56 (66,7%)
Возраст, лет	53-76	33-78
Степень 1 (к-во, %)	-	26 (46,42%)
Ср. возраст, лет	-	55,28±2,27
Степень 2 (к-во, %)	28 (63,6%)	30 (53,57%)
Ср. возраст, лет	57,5±2,91	58,53±3,05
Степень 3 (к-во, %)	16 (36,4%)	-
Ср. возраст, лет	65,5±1,69	-
АГ смешанного генеза		
Общее кол-во	54 (55,4%)	28 (33,34%)
Возраст, лет	56-76	49-77
Степень 1 (к-во, %)	-	-
Ср. возраст, лет	-	-
Степень 2 (к-во, %)	20 (37%)	16 (57,14%)
Ср. возраст, лет	62,7±2,8 лет	64,5±2,8
Степень 3 (к-во, %)	34 (63,0%)	12 (42,85%)
Ср. возраст, лет	65,8±3,46 лет	66,32±3,71

ридов, а также холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеинов – В и А1 [3, 9, 10, 13], изменением активности транспортных белков эфиров холестерина плазмы, которые восстанавливаются по мере компенсации функции щитовидной железы.

Таким образом, состояние липидного спектра крови у больных с гипотиреозом и тиреотоксикозом явилось предметом изучения в целом ряде исследований вследствие большой ассоциации дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний у данных пациентов. Однако мы не встретили работ, в которых был бы представлен анализ липидного спектра крови при гипотиреозе, тиреотоксикозе и артериальной гипертензии, развившейся вследствие нарушенной функции щитовидной железы, а также у лиц с исходным наличием в анамнезе гипертонической болезни. Все это свидетельствует о необходимости исследований в данном направлении.

Целью настоящего исследования явился анализ структуры степени тяжести артериальной гипертензии и состояния липидного спектра крови при гипотиреозе и тиреотоксикозе.

Материал и методы

Обследовано 182 больных с нарушенной функцией щитовидной железы и артериальной гипертензией. Из них 98 больных с первичным гипотиреозом в

возрасте от 53 до 76 лет и 84 больных в возрасте от 33 до 78 лет с первичным тиреотоксикозом. Из обследованных больных с гипотиреозом было 16 (16,32%) мужчин и 82 (83,67%) женщин (табл. 1). По этиологии среди данных больных причиной пониженной функции щитовидной железы у 56 (57,14%) явился аутоиммунный тиреоидит, а у 42 (42,85%) – постоперационный гипотиреоз. Длительность гипотиреоза по анамнестическим данным составила от 6 месяцев до 2,5 лет.

Среди 84 больных с тиреотоксикозом было 12 (14,28%) мужчин и 72 (85,71%) женщин (табл. 1) в возрасте от 33 до 78 лет. По этиологии причиной тиреотоксикоза у 78 (92,85%) явился диффузный токсический зоб, а у 6 (7,14%) больных – аутоиммунный тиреоидит. Длительность тиреотоксикоза по анамнестическим данным составила от 6 месяцев до 1,5 лет.

При анализе данных медицинской документации изучалось наличие в анамнезе ранее до развития дисфункции щитовидной железы у всех пациентов артериальной гипертензии, уточнялся ее генез. Кроме того, исключалась возможность наличия АГ иного симптоматического генеза.

Группу сравнения составили 108 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, 1, 2, 3 степени, сопоставимые по возрасту и полу.

Наряду с общепринятым методом измерения АД по методу Короткова, для подтверждения диагноза АГ и изучения особенностей суточного профиля АД, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) при поступлении больных в стационар до назначения гипотензивной, гормонозаместительной или тиреостатической терапии на мониторе «Tonoport IV» немецкой фирмы «Hellege». Степень тяжести АГ устанавливалась на основании рекомендаций ВОЗ-МОГ, 1999 год.

Проводили анализ липидного спектра крови с определением общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, ферментативным методом. При этом нормой считали, согласно Европейским рекомендациям, общий холестерин – 3,5-5,2 ммоль/л, триглицериды – 0,5-2,0 ммоль/л, ЛВП – 0,9-1,9 ммоль/л, ЛНП – до 3,5 ммоль/л.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом Стьюдента, а также корреляционного анализа Пирсона.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с гипотиреозом и артериальной гипертензией, АГ эндокринного (гипотиреоидного) генеза диагностирована у 44 (44,6%) больных в возрасте от 53-х до 72-х лет. При этом, по данным медицинской документации, у них ранее отсутствовала гипертоническая болезнь в анамнезе и АГ иного симптоматического генеза. При анализе структуры АГ у

данных больных, в зависимости от степени тяжести, АГ 2 степени диагностирована у 63,6% (28 больных), средний возраст которых составил $57,5 \pm 2,91$ лет; АГ 3 степени — у 36,4% (16 больных), средний возраст — $65,5 \pm 1,69$ лет (табл. 1), что свидетельствует о преобладании количества пациентов с АГ 2 степени у лиц с АГ гипотиреотического генеза.

АГ смешанного генеза при наличии в анамнезе ГБ (табл. 1) диагностирована у 55,4% (54 больных). При этом АГ 2 степени выявлена у 37% (20 больных), средний возраст составил $62,7 \pm 2,8$ лет, АГ 3 степени — у 63,0% (34 больных), средний возраст — $65,8 \pm 3,46$ лет. Необходимо отметить, что при сравнении степени АГ у пациентов с наличием в анамнезе ГБ, произошло увеличение ее тяжести, преимущественно, за счет диастолического АД, что анамнестически совпало с развитием симптомов гипотиреоза. При сравнении с группой пациентов с АГ эндокринного (гипотиреотического) генеза преобладали пациенты с АГ 3 степени тяжести.

При анализе этиологической структуры АГ у больных с тиреотоксикозом, АГ тиреотоксического генеза выявлена у 56 (66,7%) больных в возрасте от 33 до 78 лет (табл. 1). При этом повышение АД, соответствующее АГ 1 степени, диагностировано у 26 (46,4%) больных, а АГ 2 степени — у 30 (53,6%) больных. У лиц с АГ тиреотоксического генеза АД не достигало повышения, соответствующего АГ 3 степени.

С учетом широкого возрастного диапазона АГ тиреотоксического генеза, проводилось также изучение структуры ее степени тяжести у лиц различных возрастных категорий (до 55 лет и после 55 лет), рис. 1.

По результатам анализа и по данным, представленным на диаграмме, наглядно видно, что среди пациентов до 55 лет (33-55 лет) АГ тиреотоксического генеза 1 степени выявлена у 53,8% (14 больных), а АГ 2 степени — у 46,2% (12 больных). У пациентов старшей возрастной группы (56-78 лет) АГ 1 степени диагностирована у 40% (12 больных), АГ 2 степени у 60% (18 больных). Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении, с возрастом, степени тяжести АГ у пациентов с тиреотоксикозом, что, вероятно, объясняется наличием возрастных изменений сосудистой системы и изменениями гемодинамики вследствие тиреотоксикоза.

АГ смешанного генеза, при наличии в анамнезе больных тиреотоксикозом гипертонической болезни, диагностирована у 33,3 % (28) обследованных больных. Возрастной состав больных — от 49 до 77 лет. По степени тяжести АГ больные распределились следующим образом, что также представлено в табл. 1: АГ 2 степени выявлена у 57,14% (16) больных с тиреотоксикозом; АГ 3 степени диагностирована у 42,85% (12) больных). Среди лиц с АГ смешанного генеза не было пациентов с АГ 1 степени. Необходимо отметить,

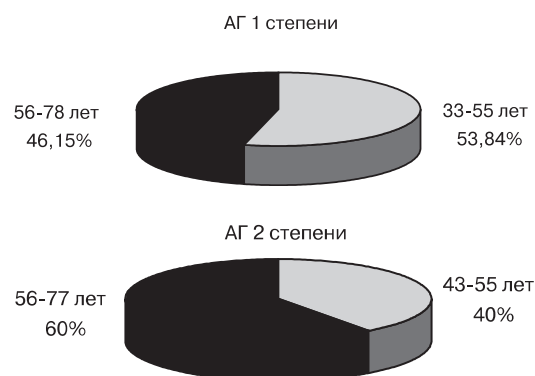


Рис. 1. Возрастная структура АГ тиреотоксического генеза в зависимости от степени тяжести.

что присоединение тиреотоксического компонента повышения АД при исходном наличии у больных гипертонической болезни привело к увеличению степени тяжести АГ, преимущественно за счет систолического АД, у пациентов с АГ смешанного генеза.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы об этиологии гипотиреоза, основными причинами которого считают аутоиммунный тиреоидит и постоперационный гипотиреоз, и тиреотоксикоза, основной причиной которого называют диффузный токсический зоб [1]. Половая структура обследованных пациентов свидетельствует о преобладании лиц женского пола, что также согласуется с ранее представленными данными [1, 5].

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что у больных с гипотиреозом возрастная структура АГ представлена лицами старшей возрастной группы (по данным исследования — от 53 до 76 лет), что еще раз свидетельствует об актуальности диагностики и лечения данного состояния в связи с наличием возрастных изменений сосудистой системы, предрасполагающих к развитию АГ и усугубляющих ее течение при возникновении гипотиреоза. У обследованных пациентов с гипотиреозом диагностирована АГ 2 и 3 степени. У данной возрастной категории, по данным исследования, в 55,12% случаев в анамнезе имела ГБ, и присоединение эндокринного компонента повышения АД привело к увеличению степени тяжести АГ, преимущественно за счет диастолического АД.

У лиц с тиреотоксикозом АГ тиреотоксического генеза достигает 1 и 2 степени тяжести и представлена более широким возрастным диапазоном, чем при гипотиреозе. АГ смешанного генеза, при наличии у пациентов в анамнезе гипертонической болезни, достигает 2 и 3 степени тяжести, но встречается реже, чем АГ тиреотоксического генеза, что, возможно, объясняется более широким возрастным диапазоном всех пациентов с АГ и тиреотоксикозом, независимо от этиологии АГ. Возможно, в данном случае немало-

Таблица 2
Характер липидного спектра крови при АГ 2,3 степени
вследствие гипотиреоза и ГБ II стадии 2,3 степени
($M \pm m$, n)

Показатель / ср. возраст, количество	АГ 2 степени		p
	Гипотиреоз 57,5±2,91 лет, n= 28	ГБ 61,25±3,48 года, n=24	
ХС, ммоль/л	6,81±0,47	6,08±0,34	>0,05
ЛВП, ммоль/л	0,93±0,13	1,21±0,18	>0,05
ЛНП, ммоль/л	4,49±0,2	4,32±0,06	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,24±0,32	2,36±0,5	>0,05
	АГ 3 степени		
	Гипотиреоз 65,5±1,69 лет n= 16	ГБ 57,63±2,36 лет, n=25	
ХС, ммоль/л	6,88±0,36	6,23±0,31	>0,05
ЛВП, ммоль/л	1,12±0,2	1,20±0,1	>0,05
ЛНП, ммоль/л	4,37±0,18	4,33±0,22	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,52±0,22	2,49±0,25	>0,05

важным является и тот факт, что хроническое течение тиреотоксикоза, нередко встречающееся у лиц пожилого возраста, приводит, вследствие повышенного метаболизма, к замедлению течения атеросклеротического процесса в сосудистой системе, участвующего в патогенезе гипертонической болезни.

Данные проведенного анализа свидетельствуют о неоднородности этиологии АГ при патологии щитовидной железы, сопровождающейся нарушением ее функции. С возрастом происходит увеличение числа пациентов, имеющих АГ смешанного генеза при наличии в анамнезе гипертонической болезни и присоединении, с развитием дисфункции щитовидной железы, гипотиреодного или тиреотоксического компонента повышения АД. В ранее проведенных исследованиях [11, 15, 16, 17] не приводились данные о структуре АГ при клинических формах дисфункции щитовидной железы в зависимости от степени повышения АД и возраста обследованных пациентов, хотя данные факторы могут выступать в роли важных критериев в индивидуальном подборе гипотензивной терапии.

Представленные нами данные сравнительного анализа АГ при гипотиреозе и тиреотоксикозе подчеркивают неоднородность структуры АГ в зависимости от возрастного диапазона и степени ее тяжести.

Так как вопрос взаимосвязи АГ при гипотиреозе и изменения липидного спектра крови до настоящего времени является дискуссионным, проводилось изучение характера изменений общего холестерина, холестерина ЛВП и ЛНП, а также триглицеридов крови у данных больных. Для выяснения роли гипотиреоза в характере изменений в липидном спектре крови проводилось сопоставление с таковыми при ГБ.

Как видно из результатов, представленных в табл.

2, в целом по группам достоверных различий при сопоставлении значений показателей липидного спектра крови при АГ 2,3 степени, вследствие гипотиреоза, и в сравнении с ГБ II стадии 2, 3 степени, не выявлялось. Повышение уровня общего ХС у больных АГ 2-й и 3-й степени, вследствие гипотиреоза, до 6,81 и 6,88 ммоль/л характеризуется как умеренная гиперхолестеринемия, что согласуется с данными других исследований [12]. Уровень ХС ЛВП находился на нижней границе нормы.

В контрольных группах больных с ГБ II стадии, АГ 2, 3 степени наблюдалась гиперхолестеринемия легкой степени с повышением общего ХС до 6,08±0,34 ммоль/л. Характер изменений липидного спектра был аналогичен таковому у больных с АГ вследствие гипотиреоза. Не наблюдалось различий в характере изучаемых показателей при гипотиреозе в зависимости от степени АГ, что может свидетельствовать о том, что уровень холестеринемии не связан со степенью АГ при данной патологии.

Между показателями липидного спектра крови и тиреоидными гормонами выявлены следующие взаимоотношения: отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем ЛВП и Т4 свободным ($r=-0,75$, $p<0,001$), ЛВП и Т3 общим ($r=-0,54$, $p<0,001$), ЛНП и Т4 свободным ($r=-0,48$, $p<0,01$), уровнем триглицеридов и Т3 общим ($r=-0,76$, $p<0,001$).

Для выявления влияния гипотиреоза на липидный спектр крови при наличии у больных в анамнезе ГБ проводился сравнительный анализ показателей липидного спектра этих пациентов с лицами с ГБ II стадии 2,3 степени в соответствующих возрастных группах, данные которого представлены в табл. 3.

У лиц с АГ вследствие гипотиреоза и ГБ в анамнезе, в целом по группам, концентрации общего холестерина и триглицеридов как при 2-й, так и при 3-й степени АГ превышали нормальные значения, что соответствовало умеренной гиперхолестеринемии; уровень холестерина ЛВП находился на нижней границе нормы; превышали норму также значения ХС ЛНП и ТГ. Достоверных различий в характере указанных показателей, по сравнению с больными ГБ II стадии не выявлено, но замечена тенденция к более высоким значениям ХС и ТГ при гипотиреозе. Показано также, что в зависимости от степени АГ нет различий в характере концентраций липидов у данных больных.

Среди выявленных корреляционных взаимосвязей необходимо отметить среднюю положительную корреляцию между концентрацией общего холестерина и Т4 свободным ($r=0,47$, $p<0,01$), сильную обратную – между концентрацией ЛНП, ТГ и Т3 общим ($r=-0,8$, $p<0,001$).

Таким образом, полученные данные позволяют

Таблица 3

Характер липидного спектра крови при АГ 2,3 степени вследствие гипотиреоза с ГБ в анамнезе и ГБ II стадии 2,3 степени ($M \pm m$, n)

Показатель / ср. возраст, к-во	АГ 2, 3 степени		р
	Гипотиреоз АГ+ГБ 62,7 $\pm$ 2,8 лет, n= 14	ГБ 61,25 $\pm$ 3,48 года, n=24	
ХС, ммоль/л	6,56 $\pm$ 0,37	6,08 $\pm$ 0,34	>0,05
ЛВП, ммоль/л	0,93 $\pm$ 0,12	1,21 $\pm$ 0,18	>0,05
ЛНП, ммоль/л	4,72 $\pm$ 0,2	4,32 $\pm$ 0,06	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,7 $\pm$ 0,36	2,36 $\pm$ 0,5	>0,05
АГ 3 степени			
	Гипотиреоз АГ+ГБ 65,8 $\pm$ 3,46 лет, n=30	ГБ 57,63 $\pm$ 2,36 лет, n=24	
ХС, ммоль/л	6,88 $\pm$ 0,27	6,23 $\pm$ 0,31	>0,05
ЛВП, ммоль/л	1,00 $\pm$ 0,12	1,20 $\pm$ 0,1	>0,05
ЛНП, ммоль/л	4,58 $\pm$ 0,56	4,33 $\pm$ 0,22	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,81 $\pm$ 0,52	2,49 $\pm$ 0,25	>0,05

сделать вывод, что недостаток тиреоидных гормонов, сопровождающийся изменениями липидного спектра крови при АГ вследствие гипотиреоза, а также при АГ смешанного генеза у данных больных не связан со степенью АГ. По уровню общего ХС, с учетом Европейских рекомендаций, у больных с АГ вследствие гипотиреоза и АГ смешанного генеза (при наличии в анамнезе ГБ) выявлена умеренная гиперхолестеринемия.

С целью выявления характера изменений липидного спектра крови у лиц с тиреотоксикозом и АГ в различных возрастных группах, а также при наличии в анамнезе ГБ, исследовался уровень общего холестерина, холестерина ЛВП и ЛНП, а также триглицеридов крови, что представлено в табл. 4.

Сравнительный анализ концентраций в крови общего холестерина, холестерина ЛВП и ЛНП, триглицеридов у лиц с АГ 1 и 2 степени, вследствие тиреотоксикоза, в различных возрастных группах выявил, что достоверно различались лишь концентрации ХС и ТГ у пациентов как при 1-й, так и при 2-й степени АГ в старших возрастных группах, в сравнении с молодыми. У пациентов старшего возраста с АГ 2-й степени уровень ТГ превышал норму. Достоверных различий в зависимости от степени тяжести АГ при сопоставлении в соответствующих возрастных категориях не выявлено.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что степень АГ у больных тиреотоксикозом не связана с изменениями в липидном спектре крови — различия определяются возрастом пациентов. По этой причине, дальнейшее сопоставление данных показателей с таковыми у лиц с ГБ II стадии 1 и 2 степени и АГ вследствие тиреотоксикоза 1 и 2 степени проводилось по возрастному принципу, без учета степени АГ.

Таблица 4

Состояние липидного спектра крови при АГ вследствие тиреотоксикоза в различных возрастных группах ($M \pm m$, n)

Показатель / ср. возраст, к-во	АГ 1 степени	
	44,25 $\pm$ 2,36 лет, n=14	66,32 $\pm$ 2,19 лет, n=12
ХС, ммоль/л	3,6 $\pm$ 0,41	4,8 $\pm$ 0,30 *
ЛВП, ммоль/л	0,92 $\pm$ 0,21	1,24 $\pm$ 0,33
ЛНП, ммоль/л	2,84 $\pm$ 0,37	2,8 $\pm$ 0,08
ТГ, ммоль/л	1,20 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,11 **
АГ 2 степени		
	48,52 $\pm$ 3,7 лет, n=12	68,54 $\pm$ 2,4 лет, n=18
ХС, ммоль/л	3,9 $\pm$ 0,43	5,2 $\pm$ 0,31*
ЛВП, ммоль/л	0,89 $\pm$ 0,18	0,94 $\pm$ 0,04
ЛНП, ммоль/л	2,4 $\pm$ 0,28	3,36 $\pm$ 0,4
ТГ, ммоль/л	1,42 $\pm$ 0,17	2,26 $\pm$ 0,28*

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

Как следует из табл. 5, достоверные различия в липидном спектре крови в сравнении ГБ и АГ при тиреотоксикозе выражаются в большей концентрации общего холестерина и ЛНП при ГБ II стадии в обеих возрастных группах, что, вероятнее всего, является следствием ускоренного метаболизма у больных тиреотоксикозом и, возможно, влияет на замедление течения атеросклероза, связанного с возрастом.

Среди корреляционных взаимосвязей между показателями тиреоидной системы и липидным спектром крови выявлена обратная корреляция средней

Таблица 5

Сравнительный анализ липидного спектра крови у лиц с ГБ II стадии 1,2 степени и АГ 1,2 степени вследствие тиреотоксикоза по возрастному принципу ($M \pm m$, n)

Показатель	Тиреотоксикоз, АГ 1,2 степени ср. возраст 46,38 $\pm$ 3,00 лет n=26	ГБ, ср. возраст 42,57 $\pm$ 3,22 n=40
ХС, ммоль/л	3,75 $\pm$ 0,40	6,05 $\pm$ 0,29 ***
ЛВП, ммоль/л	0,90 $\pm$ 0,19	1,17 $\pm$ 0,04
ЛНП, ммоль/л	2,62 $\pm$ 0,32	3,61 $\pm$ 0,15 *
ТГ, ммоль/л	1,31 $\pm$ 0,14	1,64 $\pm$ 0,21
	Тиреотоксикоз АГ 1,2 степени, ср. возраст 67,43 $\pm$ 2,29, n=30	ГБ, ср. возраст 59,62 $\pm$ 3,27 n=44
ХС, ммоль/л	5,00 $\pm$ 0,3	6,05 $\pm$ 0,29 *
ЛВП, ммоль/л	1,09 $\pm$ 0,19	1,23 $\pm$ 0,15
ЛНП, ммоль/л	3,08 $\pm$ 0,24	4,57 $\pm$ 0,15 **
ТГ, ммоль/л	2,03 $\pm$ 0,2	2,57 $\pm$ 0,42

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

Таблица 6

Характер состояния липидного спектра крови у больных тиреотоксикозом при наличии в анамнезе ГБ, ($M \pm m$, n)

Показатель	АГ 2 степени, 64,5±2,8 лет, n=16	АГ 3 степени, 66,32±3,7 лет, n=12	p
ХС, ммоль/л	4,8±0,2	4,2±0,25	>0,05
ЛВП, ммоль/л	0,93±0,04	1,19±0,09	>0,05
ЛНП, ммоль/л	2,9±0,25	2,79±0,46	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,7±0,39	2,08±0,49	>0,05

силы между концентрацией общего ХС и Т3 св. ($r=-0,45$, $p<0,001$) и ЛНП и Т3 св. ($r=-0,4$, $p<0,01$) и слабая отрицательная – между триглицеридами и Т3 св. ($r=-0,3$, $p<0,05$).

Далее проводилось изучение состояния липидного спектра крови у больных тиреотоксикозом и АГ при наличии в анамнезе гипертонической болезни. Результаты представлены в табл. 6.

У лиц с тиреотоксикозом и АГ 2,3 степени при наличии ГБ в анамнезе достоверных различий в липидном спектре не выявлено. Для выявления особенностей влияния тиреотоксикоза при АГ на характер липидного спектра крови далее проводилось сопоставление данных показателей с таковыми при ГБ II стадии 2,3 степени в соответствующих возрастных группах.

Результаты, представленные в табл. 7, свидетельствуют о более низкой концентрации общего холестерина и ЛНП у лиц с тиреотоксикозом при наличии ГБ в анамнезе, что, вероятнее всего, является следствием гиполипидемического эффекта тиреотоксикоза.

Корреляционные взаимосвязи между тиреоидными гормонами и показателями липидного спектра крови у данных больных выражались в отрицательной корреляции средней силы между концентрацией в крови общего ХС и Т4 св. ($r=-0,4$, $p<0,01$) и триглицеридов и Т4 св. ($r=-0,54$, $p<0,01$)

Результаты представленного анализа липидного спектра крови у больных с АГ вследствие тиреотоксикоза и при наличии в анамнезе ГБ свидетельствуют о более низком содержании отдельных его фракций, в сравнении с больными ГБ II стадии, что, возможно, играет свою роль в замедлении течения атеросклеротического процесса у лиц с тиреотоксикозом.

Подводя итог анализу структуры степени тяжести артериальной гипертензии у больных гипотиреозом и тиреотоксикозом, в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе гипертонической болезни, возраста пациентов, необходимо отметить, что возрастная структура АГ тиреотоксического генеза является намного более широкой, чем гипотиреоидного. Выявленные изменения липидного спектра крови у

Таблица 7

Сравнительный анализ липидного спектра крови у лиц с ГБ II стадии 2,3 степени и АГ 2,3 степени вследствие тиреотоксикоза по возрастному принципу, ($M \pm m$, n)

Показатель	Тиреотоксикоз+ ГБ II стадии 2 степени, ср. возраст 64,5±2,8 лет, n=16	ГБ II стадии 2 степени, ср. возраст 61,25±3,48 года, n=24
ХС, ммоль/л	4,8±0,2	6,08±0,34 *
ЛВП, ммоль/л	0,93±0,01	1,21±0,18
ЛНП, ммоль/л	2,9±0,25	4,32±0,06 *
ТГ, ммоль/л	1,7±0,39	2,36±0,5
Показатель	Тиреотоксикоз+ ГБ II стадии 3 степени, ср. возраст 66,32±3,7 лет, n=12	ГБ II стадии 3 степени, ср. возраст 57,63±2,36 лет, n=25
ХС, ммоль/л	4,2±0,25	6,23±0,31 *
ЛВП, ммоль/л	1,19±0,09	1,20±0,01
ЛНП, ммоль/л	2,79±0,46	4,33±0,22 *
ТГ, ммоль/л	2,08±0,49	2,49±0,25

Примечание: * $p < 0,01$

больных с АГ вследствие гипотиреоза, характеризующиеся умеренной гиперхолестеринемией, могут указывать на участие изменений липидного спектра крови в генезе АГ гипотиреоидного генеза. Преобладание в общей структуре больных АГ с тиреотоксикозом артериальной гипертензии тиреотоксического генеза при достоверно более низком содержании холестерина может свидетельствовать о выраженном гипохолестеринемическом эффекте тиреотоксикоза, проявляющемся, вероятно, еще на этапе субклинической дисфункции, замедляющей течение атеросклеротического процесса и формирование эссенциального компонента АГ.

Выводы

Артериальная гипертензия при клинической форме дисфункции щитовидной железы имеет следующую этиологическую структуру: АГ эндокринного генеза и АГ смешанного генеза (при наличии в анамнезе гипертонической болезни).

Артериальная гипертензия эндокринного генеза при гипотиреозе имеет более высокую степень тяжести, чем при тиреотоксикозе, что сочетается с изменениями липидного спектра крови с наличием умеренной гиперхолестеринемии.

Общая структура АГ при тиреотоксикозе представлена большим процентом лиц с АГ тиреотоксического генеза, что, с учетом характерных изменений липидного спектра крови, может быть следствием замедления течения атеросклеротического процесса.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология // М. «Медицина» -2000. 631 с.
2. Герасимов Г.А., Петунина Н.А. Заболевания щитовидной железы. М.: Издательский дом журнала «Здоровье». -1998. —с.38.
3. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Ленинград. «Медицина», 1983, с. 245.
4. Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы // Росс. кард. ж. -2003. -№6. —с.5-9.
5. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Москва, «Медицина», 1991. -с. 511.
6. Abrams J.J., Grundy S.M., Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerid in hypothyroidism and hyperthyroidism in man // J. lipid research. 1981. —vol. 22. —p.307-322.
7. Abrams J.J., Grundy S.M. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man // J. lipid research. 1981. —vol. 22. —p. 323-338.
8. Anderson K.M. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingem Study// JAMA. -1987. —Vol.257. —p.2176-2180.
9. Aviram M., Luboshitzky R., Brook J. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy // Clin. Biochem. —1982.-Feb; 15(1). —p. 62-66.
10. Barbier R., Paffoy J., Venard-Sassolas A et al. Variation in high density lipoprotein cholesterol in thyroid gland disease // Diabete Metab. —1980. —Sep; 6(3). —p.213-217.
11. Bemben D.A., Winn P., Hamm R.M. et al. Thyroid disease in the elderly. Part I. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism // J. Farm. Pract. -1994. —Vol.38. —p.577-582.
12. Carantoni M., Vigna G.B., Stucci N. et al. Low levels of HDL cholesterol in hypothyroid patients with cardiovascular diseases // Minerva Endocrinol. -1997. —Vol.22. —p.91-97.
13. de Bruin T.W., van Barlingen H., van Linde-Sibenius M et al. Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentration in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects // J.clinical. endocrinol. metabolism. — 1993. — Vol. 176, -p . 121-126.
14. Diekman T., Lansberg P.J., Kastelein J.J. et al. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia // Arch. Intern. Med. -1995. —Vol.155. —p.1490-1495.
15. Diez J.J. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. -2002. —Vol.57. - №5. —p.315-320.
16. Edwards Y., Davies T.R. Usefulness of blood taste carried out during screening of the elderly population in one practice // Br. J. Gen. Pract. -1991. —Vol. 41. —p.496-498.
17. Endo T., Komiya I., Tsukui T., et al. Reevaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients // Am. Heart J. - 1979. —Vol.98. —p.684-688.
18. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy // Am. J. Hypertens.. -2001. —Vol.14. —p.995-1002.
19. Schaaf L., Pohl T., Schmidt R. et al. Screening for thyroid disorders in a working population // Clin. Investig. —1993. —Vol.71. —p. 126-131.

Abstract

Arterial hypertension (AH) severity in hypothyrosis and thyrotoxicosis was investigated in various age groups of patients. It was demonstrated that AH associated with thyroid dysfunction might have two etiologic forms: endocrine (linked to thyroid dysfunction), and combined (AH in anamnesis, later combined with endocrine blood pressure increase). In hypothyrosis, AH was more severe than in hyperthyrosis, that could be explained by younger age of thyrotoxic patients. Among hypothyroid individuals, combined forms of AH were prevalent, with AH in anamnesis. That might be explained by more advanced age of hypothyroid patients, and their blood lipid profile abnormalities.

Keywords: arterial hypertension, thyroid gland, hypothyrosis, thyrotoxicosis, hypercholesterolemia.

Поступила 21/12-2003

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Иванов С.Ю., Бурова Н.Н., Бондаренко Б.Б.

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и СР, Санкт-Петербург

Резюме

В работе исследованы особенности предсердной эктопической активности и предсердного проведения у больных пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) при синдроме слабости синусового узла (СССУ). Обследовано две группы больных ИБС с пароксизмами ФП. Первую группу составили 105 человек с СССУ, вторую — 115 человек с нормальной функцией синусового узла. В зависимости от длительности пароксизмов внутри каждой группы было выделено три подгруппы: больные с неустойчивыми пароксизмами ФП (длительностью менее 30 с), устойчивыми (более 30 с) и смешанными.

У больных с неустойчивыми пароксизмами ФП в обеих группах преобладала предсердная эктопическая активность, в то время как у больных с устойчивыми пароксизмами ФП — замедление внутрипредсердного проведения и увеличение размеров левого предсердия. В первой группе предсердная эктопическая активность была выше ($p < 0,001$), а замедление внутрипредсердного проведения меньше ($p < 0,001$), чем во второй группе. В первой группе преобладали неустойчивые, а во второй — устойчивые пароксизмы ФП, что, вероятно, связано с активацией эктопических центров автоматизма при СССУ. По данным пятилетнего наблюдения, пароксизмы ФП на фоне СССУ достоверно реже трансформировались в постоянную форму, чем пароксизмы ФП на фоне нормальной функции синусового узла. Таким образом, у больных ИБС с СССУ ведущим механизмом аритмогенеза является генерация импульсов в предсердных эктопических очагах, в то время как у больных с нормальной функцией синусового узла — наличие reentry.

Ключевые слова: пароксизмальная фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, предсердная эктопическая активность, предсердное проведение, механизмы аритмогенеза.

До настоящего времени роль синусового узла в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП) до конца не установлена. Считается, что синдром слабости синусового узла (СССУ) может предшествовать развитию ФП, так как в норме частая генерация импульсов из синусового узла (СУ) препятствует активации эктопических предсердных центров, а в эксперименте стойкая ФП возникает после разрушения СУ [9]. С другой стороны, установка искусственного водителя ритма в предсердия больных СССУ и пароксизмальной ФП не всегда уменьшает частоту приступов ФП, а в ряде случаев — увеличивает их. Последнее дало повод некоторым исследователям считать, что для возникновения и поддержания ФП необходима нормальная активность СУ [3,11]. В связи с дискуссионностью вопроса в настоящей работе анализируются особенности механизмов пароксизмальной ФП у больных с патологией СУ.

Цель исследования — изучить особенности предсердной эктопической активности и предсердного проведения у больных пароксизмальной фибрилляцией предсердий при синдроме слабости синусового узла.

Материал и методы

Обследовано 220 больных, у которых при суточном мониторировании ЭКГ (СМ ЭКГ) на момент обследования регистрировалась пароксизмальная

ФП. В зависимости от функции синусового узла, больные были поделены на две группы. В первую, основную группу, вошли 105 человек с наличием СССУ (54 мужчины, 51 женщина, средний возраст — 63 ± 6 лет). В зависимости от длительности пароксизмов ФП, выявленных при СМ ЭКГ и данных анамнеза, определены 3 варианта пароксизмов ФП:

I (неустойчивые пароксизмы ФП) — 50 больных с пароксизмами ФП менее 30 секунд и отсутствием длительных пароксизмов ФП в анамнезе (27 мужчин, 23 женщины, средний возраст — 62 ± 4 года);

II (устойчивые пароксизмы ФП) — 33 больных с пароксизмами ФП длительностью более 30 секунд (17 мужчин, 16 женщин, средний возраст — 64 ± 5 лет);

III (смешанный вариант пароксизмов ФП) — 22 человека, у которых регистрировались как неустойчивые, так и устойчивые пароксизмы ФП (10 мужчин, 12 женщин, средний возраст — 63 ± 5 лет).

Контрольную группу составили 115 больных (60 мужчин, 55 женщин, средний возраст 61 ± 5 лет) с нормальной функцией СУ. С учетом длительности пароксизмов ФП, как и в первой группе, были выделены аналогичные три подгруппы больных: первую составили 33 пациента (мужчин — 18, женщин — 15, возраст — 60 ± 4 года), вторую — 70 больных (мужчин — 35, женщин — 35, возраст — 61 ± 5 лет), третью — 12 больных (мужчин — 7, женщин — 5, возраст — 62 ± 5 лет).

Таблица 1

Суточное число одиночных, парных и групповых предсердных экстрасистол у больных пароксизмальной ФП с наличием и отсутствием CCCУ

Наличие CCCУ	Число экстрасистол в сутки (M±m)		
	Одиночные	Парные	Групповые
Есть	2719 ± 380 (*)	123 ± 25 (*)	32 ± 8.2 (*)
Нет	661 ± 121	21 ± 2.7	5.5 ± 0.8

Примечание: p < 0,001 (*) по сравнению с отсутствием CCCУ.

У 76 больных основной и у 83 человек контрольной группы имела место стенокардия напряжения I – II функционального класса по Канадской классификации. Гипертонической болезнью II стадии страдали 7 больных в основной и 12 в контрольной группах. Наиболее частыми из сопутствующей патологии в обеих группах были остеохондроз позвоночника, хронический гастрит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Сопутствующей патологии, явно отражающейся на состоянии сердечно-сосудистой системы, выявлено не было. Таким образом, по полу, возрасту, основному диагнозу и характеру сопутствующей патологии больные обеих групп были сопоставимы.

В исследование не включались больные с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса (NYHA), стойкими АВ блокадами II и III степени, полной блокадой левой и/или правой ножек пучка Гиса, нарушениями функции щитовидной железы.

Диагноз CCCУ устанавливался на основании анамнеза, клинической картины, данных СМ ЭКГ и, по показаниям, чреспищеводного ЭФИ.

Всем больным измерялась длительность зубца «Р» по II стандартному отведению ЭКГ, при наличии «двуторбого Р» измерялось расстояние между двумя вершинами (p1-p2), оценивались количественные и качественные характеристики наджелудочковых нарушений ритма при СМ ЭКГ, определялись размеры левого предсердия по данным эхокардиографии. Все исследования проводились на фоне отмены антиаритмической терапии, в сроки не менее пяти периодов полувыведения препарата. Использовались аппа-

Таблица 3

Варианты пароксизмальной ФП у больных с наличием и отсутствием CCCУ

Наличие CCCУ	Варианты пароксизмальной ФП			Все ПФП
	неустойчивый	устойчивый	смешанный	
Есть	48	31	21	100%
Нет	29	61	10	100%

раты ЭКГ высокого разрешения, 3-х и 12-ти канальная система СМ ЭКГ «Кардиотехника» фирмы ИНКАРТ, аппарат «GE Vingmed system five» для эхокардиографии.

Для статистической обработки использованы t-критерий Стьюдента, c2 тест и корреляционный анализ. Все данные представлены как M ± m.

Результаты исследования

При суточном мониторингировании ЭКГ было установлено, что у больных с CCCУ наджелудочковая эктопическая активность достоверно выше, чем у больных с нормальной функцией синусового узла: при патологии СУ суточное число одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол оказалось, соответственно, в 4, 6 и 6 раз больше (табл. 1).

Различие в эктопической активности определяется при всех вариантах пароксизмальной ФП, независимо от наличия или отсутствия CCCУ (табл. 2). Кроме того, как в основной, так и в контрольной группе, выявлено достоверное различие предсердной эктопической активности между больными с устойчивыми и неустойчивыми пароксизмами ФП. Так, у больных CCCУ с неустойчивыми пароксизмами ФП, суточное число одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол, соответственно, в 4, 10, и 17 раз больше, чем у больных с устойчивыми пароксизмами. При этом в основной группе преобладают больные с неустойчивым вариантом пароксизмальной ФП, в то время как в контрольной группе большинство пароксизмов ФП носит устойчивый характер (табл. 3).

Как в основной, так и в контрольной группах, замедление предсердного проведения варьировало в зависимости от варианта пароксизмов ФП (табл. 4). Наибольшее замедление проведения определялось при

Таблица 2

Суточное число одиночных, парных и групповых предсердных экстрасистол в зависимости от вариантов пароксизмальной ФП

Наличие CCCУ	Варианты ПФП	Число экстрасистол в сутки (M±m)		
		Одиночные	Парные	Групповые
Есть	Неустойчивые	4150 ± 325(*,**)	217 ± 47 (*,**)	59 ± 14(*,**)
	Устойчивые	1063 ± 118 (*)	21 ± 3.1(*)	3.4 ± 0.5(*)
	Смешанные	1953 ± 320 (*)	64 ± 9 (*)	15.0 ± 2.1(*)
Нет	Неустойчивые	1672 ± 174 (**)	46 ± 6.8(**)	13.6 ± 2.2(**)
	Устойчивые	192 ± 21	8 ± 1.7	1.6 ± 0.3
	Смешанные	615 ± 77	30 ± 5.8	5.8 ± 1.8

Примечание: p < 0,001: (*) – по сравнению с отсутствием CCCУ, (**) – между неустойчивым и устойчивым вариантом ФП.

Таблица 4

Величина «Р» зубца (мс) в синусовых комплексах у больных с наличием и отсутствием CCCУ в зависимости от характера пароксизмов ФП

Варианты ПФП	нет CCCУ	есть CCCУ	достоверность
Неустойчивый	110±1.3 (**)	111±0.9 (**)	н/д
Устойчивый	122±0.9	117±1.2	< 0,001
Смешанный	115±1.2	114±1.5	н/д
Суммарные данные	118±0.8	114±1.0	< 0.001

Примечание: в графе «достоверность» указаны различия между наличием и отсутствием CCCУ; $p < 0,001$ (**) – между неустойчивым и устойчивым вариантом ФП.

устойчивых, а наименьшее – при неустойчивых пароксизмах ФП. Нарушение предсердного проведения оказалось более выражено у больных с нормальной функцией СУ, что обусловлено разницей предсердного проведения у больных с устойчивыми пароксизмами ФП.

У 70% больных с устойчивыми пароксизмами ФП и нормальной функцией СУ регистрировался двугорбый «Р» зубец с межпиковым расстоянием $r1-r2$ более 35 мс. Аналогичные изменения у больных с неустойчивыми пароксизмами ФП встречались достоверно реже (9% больных, $p < 0,001$). Сходные данные были получены и у больных основной группы. Так, двугорбый «Р» зубец с межпиковым расстоянием $r1-r2$ более 35 мс определялся у 51% больных с устойчивыми пароксизмами ФП и у 8% больных с неустойчивыми пароксизмами ФП ($p < 0,001$). При устойчивых пароксизмах ФП двугорбый «Р» зубец с межпиковым расстоянием $r1-r2$ более 35 мс достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировался у больных с нормальной функцией СУ, чем при CCCУ. Различия по данному признаку больных основной и контрольной групп, с неустойчивым вариантом пароксизмов ФП, были недостоверны ($p > 0,05$).

В обеих группах наибольшая величина левого предсердия была констатирована у больных с устойчивым вариантом пароксизмов ФП (табл. 5). Получено достоверное различие ($p < 0,001$) в размерах левого предсердия обеих групп, как при устойчивых, так и неустойчивых пароксизмах ФП. Однако достоверных различий в размерах левого предсердия между больными основной и контрольной групп получено не было.

Как в основной, так и в контрольной группе, достоверная зависимость между размерами левого предсер-

дия при эхокардиографии и продолжительностью зубца Р ЭКГ выявлена только у больных с устойчивыми пароксизмами ФП ($r=0,57$, $p < 0,001$ и $r=0,68$, $p < 0,003$, соответственно).

В ходе проспективного пятилетнего наблюдения была установлена зависимость частоты развития постоянной ФП от функции синусового узла. К концу этого срока синусовый ритм сохранился у больных с CCCУ – в 78% случаев, а у больных с нормальной функцией СУ – в 54% ($p < 0,001$). И в основной, и в контрольной группе наибольший процент перехода в постоянную форму ФП наблюдался у больных с устойчивым вариантом пароксизмальной ФП.

Обсуждение

В нормальных условиях только СУ функционирует в качестве пейсмекера. Существуют несколько гипотез, согласно которым активный СУ подавляет автоматизм потенциальных водителей ритма. Согласно одной из них, подавление происходит под влиянием ацетилхолина, освобождающегося из нервных окончаний при непосредственном воздействии стимуляции на миокард. Роль ацетилхолина объясняется его угнетающим действием на спонтанную диастолическую деполяризацию за счет увеличения проницаемости мембран для ионов калия [7, 14].

Подавление автоматизма также пытаются объяснить относительной недостаточностью ионного транспорта. Согласно этой гипотезе, различным отделам проводящей системы сердца присуща разная интенсивность ионного транспорта. В частности, в клетках СУ скорость активного выведения натрия значительно выше, чем в клетках латентных водителей ритма. При навязыва-

Таблица 5

Величина левого предсердия (мм), по данным ЭхоКГ, у больных с наличием и отсутствием CCCУ в зависимости от характера пароксизмов ФП

Варианты ПФП	нет CCCУ	есть CCCУ	достоверность
Неустойчивый	41,1±0,7 (**)	41,4±0,5 (**)	н/д
Устойчивый	45,2±1,0	45,9±0,9	н/д
Смешанный	43,3±0,9	42,8±0,7	н/д
Суммарные данные	43,8±0,8	43,1±0,5	н/д

Примечание: в графе «достоверность» указаны различия между наличием и отсутствием CCCУ; $p < 0,001$ (**) – между неустойчивым и устойчивым вариантом ФП.

вании синусовым узлом более высокой частоты латентным водителям ритма, чем их собственная, натриевый насос не успевает восстанавливать происходящее перераспределение ионов через мембрану, что и подавляет автоматизм латентных центров [1, 7]. Согласно другой точке зрения, механизм подавления латентных водителей ритма происходит за счет потери ионов калия, их накопления снаружи мембраны и активации электрогенного насоса. Наступающая вследствие этого гиперполяризация мембраны и снижение спонтанной диастолической деполяризации приводит к более позднему достижению порогового уровня мембранного потенциала [1, 2].

Однако нормально функционирующий СУ не только подавляет эктопический автоматизм за счет более высокой частоты образования импульсов. Возбуждение от СУ, распространяясь по миокарду, затрудняет образование «reentry» [6]. Для объяснения этого явления можно использовать три основные концепции распространения синусовых импульсов. Первая основана на признании равномерного радиального распространения волны возбуждения в предсердной мышце. По другой концепции, определенные участки правого предсердия обеспечивают более быстрое проведение возбуждения, благодаря особой геометрии обычных сократительных мышечных пучков. Согласно третьей концепции, в предсердиях существуют специализированные быстрые пути проведения импульса. Так, почти одновременное возбуждение правого и левого предсердий обеспечивается ускоренным движением импульса от СА узла к левому предсердию по большому мышечному пучку Бахмана, который рассматривается как ветвь переднего межузлового тракта [6, 12]. Японскими исследователями отмечена значительная задержка проведения в обратном направлении к СУ, по сравнению с прямым проведением от узла [13].

Для объяснения механизмов возникновения и поддержания ФП выдвинуты различные гипотезы. Большинство исследователей придерживаются гипотезы множественных волн micro reentry, которая имеет экспериментальное подтверждение. В клинической практике о наличии reentry предлагается косвенно судить по замедлению внутри и межпредсердного проведения [4, 15]. Другая гипотеза описывает возникновение и поддержание ФП за счет образования множественных очагов возбуждения в миокарде предсердий. Она имеет гораздо меньше сторонников, хотя и подтверждена в эксперименте. В клинических исследованиях о таких очагах возбуждения косвенно предлагается судить по наличию предсердной экстрасистолии и пароксизмов предсердной тахикардии [4, 10]. Наконец, сторонники третьей — «синтетической» — гипотезы полагают, что возникновение и поддержание ФП есть результат комбинации частых эктопических импульсов с феноменом reentry [5, 8, 10].

С учетом активации латентных центров автоматизма при болезни СУ можно предположить, что в механизме возникновения пароксизмальной ФП у больных с CCCУ преобладает повышенная эктопическая активность, а не замедление внутрипредсердного проведения, что отражается на характеристиках пароксизмов.

Результаты выполненного клинко-электрографического анализа (как у больных с нормальной функцией СУ, так и у больных CCCУ) подтверждает оправданность выделения трех вариантов пароксизмов ФП: устойчивого, неустойчивого и смешанного. Проведенное исследование эктопической активности предсердий, особенностей внутрипредсердного проведения, величин левого предсердия и изучения прогноза показало, что в основе указанных вариантов пароксизмов ФП лежат различные механизмы развития.

Наибольшая эктопическая предсердная активность свойственна больным с неустойчивым вариантом пароксизмов ФП, для которых характерны наименьшие изменения размера левого предсердия.

Для больных с устойчивым вариантом пароксизмов ФП более характерным является замедление внутрипредсердного проведения. Именно в этой группе больных обнаружена достоверная зависимость между размерами левого предсердия и продолжительностью зубца «Р». Это позволяет предположить, что фоном для развития замедления внутрипредсердного проведения у пациентов данной группы является увеличение левого предсердия. Вероятно, замедление и нарушение внутрипредсердного проведения создает благоприятные условия для механизма «reentry». В то же время, эктопическая предсердная активность не характерна для пациентов с устойчивым вариантом пароксизмов ФП.

Пароксизмы ФП, протекающие на фоне CCCУ, имеют ряд отличий от таковых на фоне нормальной функции СУ. Для всех них, независимо от варианта ФП, характерна высокая предсердная эктопическая активность. В процентном отношении, среди пароксизмов ФП преобладает неустойчивый вариант пароксизмов. Устойчивые пароксизмы ФП среди больных CCCУ не только реже встречаются, но и предсердное проведение в них нарушено в меньшей степени.

Выводы

1. У больных ИБС с CCCУ ведущим механизмом аритмогенеза является генерация импульсов в предсердных эктопических очагах, в то время как у больных с нормальной функцией СУ — наличие reentry.
2. Активация эктопических центров автоматизма, не подавляемых при CCCУ, чаще всего ассоциируется с неустойчивыми пароксизмами ФП.
3. Пароксизмы фибрилляции предсердий на фоне CCCУ достоверно реже трансформируются в постоянную форму, чем пароксизмы ФП на фоне нормальной функции синусового узла.

Литература

1. Бабский Е.Б., Бердяев С.Ю., Хорунжий В.А. Изменения ионной проводимости мембраны волокон водителей ритма, лежащие в основе автоматии. В кн. Биофизика мембран. Каунас. 1973 С. 52-64.
2. Бабский Е.Б., Ульянинский Л.С. Автоматия водителей ритма и ее подавление высокой частотой возбуждения // Физиол. ж. СССР. 1974. Т. 50 N 8. С11.
3. Бойцов С.А. Мерцательная аритмия. СПб 2001. С 69 – 70.
4. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (монография) 1999г.
5. Allesie M.A., Lammers W.J.E.P., Bonke F.I.M. et al. Intraatrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog //Circulation – 1984 – Vol. 70. – N1. – P. 123-135.
6. Anderson R.H., Becker A.E., Trantum J.J. et al. Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system – review // Brit. Heart J. – 1981. – V. 45. – N. 1. – P. 67-82.
7. Brooks H., Lu H.H. The sinoatrial pacemaker of the heart. Springfield, 1972, P. 191
8. Chen S.A., Hsieh M.H., Tai C.T. et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation // Circulation - 1999 -Vol. 100.-N18. - P. 1879-1886.
9. Fabry D.R., Duchene M.P., Lemaire P. et al. Long-term observation of cardiac rhythm and automaticity in the dog after excision of the sinoatrial node// J. Electrocardiol. 1982; 15(3): 209-20.
10. Hwang C., Karagueuzian H.S., Chen P.S. Idiopathic paroxysmal atrial fibrillation induced by a focal discharge mechanism in the left superior pulmonary vein: possible roles of ligament of Marshall. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1999. Vol. 10. - N 5. - P. 636-648.
11. Ishikawa T., Sumita S., Kikuchi M. et al. Incidence of atrial flutter and atrial fibrillation in patients with implanted physiological pacemakers// Jpn. Circ. J. 2000 Jul;64(7):505-9.
12. James T.N. Normal and abnormal variations in anatomy of the atrioventricular node and his bundle and their relevance to the pathogenesis of reentrant tachycardias and parasystolic rhythms. Cardiac electrophysiology and arrhythmias / Ed. by D.P. Zipes, J. Jalife. - Organo, 1985. - P. 301-310.
13. Sano T., Yamagishi S., Eida Y. Several aspects on the sinus node and its spread// Jap. Curcul. J. 1986: V. 30, N. 1, P. 134-143.
14. Trautwein W. Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs// Pharmacol. Rev. 1963, V. 15, N. 2, P. 278-332.
15. Zipes D.P. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations in heart disease. In E. Braunwald (Ed). A textbook of cardiovascular medicine. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia - Toronto, - 1997. - P. 640-704.

Abstract

Atrial ectopic activity and atrial conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) and sick sinus syndrome (SSS) were investigated. Two groups of individuals with coronary heart disease (CHD) and AF paroxysms were examined: 105 participants with SSS, and 115 people with normal sinus function. According to the paroxysm length, three subgroups inside each group were formed: participants with short AF paroxysms (<30 s), prolonged paroxysms (>30 s), and combined ones. In all patients with short AF paroxysms, ectopic atrial activity was prevalent. People with prolonged AF paroxysms demonstrated decreased intra-atrial conduction and increased left atrium size. In the first group, short AF paroxysms were prevalent, prolonged paroxysms were typical for the second group. Authors suggest that it might be explained by activation of ectopic automatism centers in patients with SSS. According to five-year follow-up results, in SSS, paroxysms transformed into chronic AF significantly less often than in normal sinus function. Therefore, in patients with CHD and SSS, the leading arrhythmogenic mechanism is ectopic generation of atrial impulses, and in individuals with normal sinus function, it is re-entry.

Keywords: paroxysmal atrial fibrillation, sick sinus syndrome, atrial ectopic activity, atrial conduction, arrhythmogenic mechanisms.

Поступила 16/06-2004

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АТЕРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Туев А.В., Желобов В.Г.

Пермская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 1

Резюме

Изучено состояние липидного спектра крови, показателей липидной пероксидации и антиокислительной активности плазмы и эритроциты у 127 больных острыми и хроническими лейкозами. У всех больных, независимо от морфологической принадлежности, имели место антиатерогенные изменения липидного спектра и, одновременно с этим, активация липидной пероксидации и падение антиокислительного потенциала крови, обусловленные выраженностью анемии и, возможно, уменьшением абсолютного количества функционально активных, липидсинтезирующих нейтрофилов.

Макроскопическая оценка состояния аорты и коронарных сосудов, проведенная при аутопсии 47 случаев злокачественных заболеваний крови и 23 патолого-анатомических исследований при опухолях некроветворных органов, свидетельствует о наличии существенно меньших атеросклеротических изменений аорты и коронарных сосудов при лейкозах, по сравнению с опухолями легких и желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: атеросклероз аорты и коронарных сосудов, состояние липидного спектра крови, острый и хронический лейкоз.

Вопрос о влиянии злокачественных опухолей на развитие атеросклероза много лет привлекает внимание исследователей. Для суждения о частоте и выраженности атеросклеротического процесса у страдавших злокачественными новообразованиями в большинстве случаев использовали результаты ретроспективного анализа протоколов вскрытий [1, 6, 10]. Большинство авторов указывает на меньшую выраженность атеросклероза у умерших от злокачественных новообразований, объясняя это обстоятельство нарушением липидного обмена при опухолях, связанного с поглощением опухолью холестерина из крови [9, 12].

Гематологический аспект этой проблемы представлен в сообщении R.S. Bases et al. [9], который отметил, что уровень холестерина в крови при лейкозах ниже, чем при опухолях некроветворных органов и объяснил этот феномен гиперреактивностью ретикуло-эндотелиальной системы. Синицын П. Д. видит объяснение в нарушении функции печени при лейкозах [7].

Противоположные сведения, основанные на исследовании липидов сыворотки крови при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), приводит A. Gola et al. [11].

Однако, в настоящее время не вызывает сомнений роль форменных элементов крови — эритроцитов, нейтрофилов, макрофагов в регуляции липидемии [3, 5, 8], а также активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии основных проявлений атеросклероза [4]. Это обстоятельство определяет приоритет исследований характера взаимоотношений атерогенеза и опухолевых заболеваний кроветворной системы, которые характеризуются количественными и качественными изменениями клеточных регуля-

торов липидного спектра крови и формированием антиокислительного дисбаланса.

Материал и методы

Обследовано 127 больных острыми и хроническими лейкозами. Первую группу составили 20 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ); вторую — 25 человек, у которых имел место острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). В третью и четвертую группы вошли 29 больных хроническим лимфаденозом (ХЛЛ) и 30 больных, у которых в процессе диагностического поиска был диагностирован хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ). Пятую группу составили 23 больных с верифицированным диагнозом множественной миеломы (ММ). Группу сравнения составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемым контингентом.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Обнаружение в периферической крови и костном мозге бластов, лейкоэмического «зияния», различной степени выраженности цитопении и цитохимическая верификация принадлежности бластов служили критериями диагноза ОЛЛ и ОМЛ.

Диагноз ХЛЛ устанавливался на основании клинико-лабораторных данных, к которым относятся абсолютный лимфатический лейкоцитоз в периферической крови, лимфоидная метаплазия костного мозга, а также увеличение в размерах лимфоузлов, печени и селезенки. Критериями ХМЛ были: нейтрофильный лейкоцитоз с «омоложением» лейкоцитарной формулы, миелоидная гиперплазия костного мозга и спленомегалия.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных лейкозами

Показатели	ОЛЛ n=20	ОМЛ n=25	ХЛЛ n=29	ХМЛ n=30	ММ n=23
Пол мужской	9	14	16	16	10
Пол женский	11	11	13	14	13
Средний возраст	48,6±5,3	49,2±4,4	55,3±4,6	52,1±3,5	57,3±6,1
Синдромы:					
– анемический	17	22	12	12	5
– геморрагический	7	15	3	5	1
– гиперпластический	15	8	16	15	2
– опухолевой интоксикации	20	23	14	17	10

Синдром повышенной СОЭ, гиперпротеинемия, парапротеинемия и инфильтрация костного мозга плазматическими клетками позволяли диагностировать ММ.

Содержание общего холестерина (ХС) определяли методом Ильяка, в основе которого лежит реакция Либмана-Бурхарда. Уровень а-холестерина (α-ХС) оценивали по методике, основанной на способности β-холестерина (β-ХС) и пре-β-холестерина (пре-β-ХС) осаждаться гепарином в присутствии ионов марганца, оставляя в надосадочной жидкости α-ХС. Триглицериды (ТГ) определяли с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Lachema» (Чехия). Индекс атерогенности (ИА), β-ХС и пре-β-ХС рассчитывали по формулам.

Активность ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитарной массе, а антиокислительную активность (АОА) плазмы и эритроцитов – по торможению ПОЛ в модельной системе, в качестве которой использовали суспензию липопротеидов желтка куриных яиц.

С целью подтверждения полученных клинических и лабораторных данных о роли форменных элементов крови и липидной пероксидации в атерогенезе, проведен ретроспективный анализ историй болезни и протоколов аутопсий 47 больных гемобластозами и 23 больных с опухолями некроветворных органов.

Результаты исследования

При ОЛЛ имело место значительное снижение всех изучаемых фракций липидов, активация свободно-радикального окисления липидов и снижение АОА эритроцитов (табл. 2). Концентрация антиатерогенного α-ХС снизилась в меньшей степени, чем уровень проатерогенных фракций холестерина и ТГ, что сопровождалось снижением индекса атерогенности (ИА), по сравнению с контролем.

Аналогичные по направленности и величине изменения показателей липидного спектра обнаружены и при ОМЛ (табл. 2). Следует отметить, что проявления антиоксидантного дисбаланса при миелобласт-

ном варианте острого лейкоза были более глубоки, чем при ОЛЛ.

При ХЛЛ дислипидемия, по сравнению с контрольными значениями, была еще более значима, нежели при острых лейкозах, и характеризовалась депрессией не только про-, но и антиатерогенных фракций холестерина. Итогом «тотальной» гипохолестеринемии явилось менее существенное, по сравнению с острой лейкоемией, изменение ИА (табл. 2).

Оценка концентрации МДА крови при ХЛЛ позволяет констатировать наличие активации ПОЛ, которое проявляется достоверным увеличением содержания МДА плазмы ($p < 0,001$) и МДА эритроцитов ($p < 0,05$), по сравнению с группой здоровых обследованных.

Одновременно с активацией липидной пероксидации у больных хроническими лимфопролиферативными процессами наблюдалось существенное падение антиокислительного потенциала, о чем свидетельствует значительное снижение АОА плазмы и эритроцитов ($p < 0,01$ и $p < 0,01$, соответственно).

Состояние липидного спектра при ХМЛ характеризовалось, как и при ХЛЛ, одновременным снижением концентраций основных проатерогенных фракций и антиатерогенного α-ХС, что, в конечном итоге, привело к отсутствию значительных изменений интегративного ИА (табл. 2).

Концентрация МДА плазмы и эритроцитов при хроническом миелозе была достоверно выше аналогичного показателя группы сравнения и составила $1,94 \pm 0,12$ нмоль/мл и $3,89 \pm 0,16$ нмоль/мл ($p < 0,0001$ и $p < 0,05$, соответственно). Активация СРО липидов при ХМЛ происходила, как и при других злокачественных заболеваниях крови, на фоне значительного снижения антиокислительного потенциала крови (табл. 2).

У больных ММ были обнаружены изменения липидного спектра, аналогичные по направленности, но еще более существенные по глубине, чем при острых лейкозах, ХЛЛ и ХМЛ. Это обстоятельство способствовало тому, что ИА при миеломной болезни имел наименьшее значение в исследуемых группах.

Антиокислительная активность плазмы и эритроцитов у больных ММ была меньше показателей

Таблица 2

Показатели липидного спектра, липидной перекисидации и АОА крови больных лейкозами

Показатель	ОЛЛ n=20	ОМЛ n=25	ХЛЛ n=29	ХМЛ n=30	ММ n=23	Контроль n=25
ТГ, ммоль/л	1,27±0,28 p=0,031	1,41±0,22	1,65±0,30	2,00±0,26 p=0,0044	1,52±0,32	1,67±0,06
ХС, ммоль/л	4,18±0,38 p=0,0009	4,71±0,22 p=0,0072	4,36±0,38 p=0,00007	4,27±0,41 p=0,00006	3,66±0,58 p=0,00005	6,06±0,36
α-ХС, ммоль/л	1,52±0,20	1,66±0,12 p=0,0085	1,14±0,14	1,03±0,16 p=0,036	1,07±0,20 p=0,045	1,32±0,16
Пре-β-ХС, ммоль/л	0,72±0,24 p=0,047	0,54±0,10 p=0,0064	0,69±0,12 p=0,0039	0,87±0,12 p=0,0046	0,68±0,18 p=0,0041	1,12±0,24
β-ХС, ммоль/л	2,04±0,44 p=0,0007	2,72±0,24 p=0,0009	2,51±0,30 p=0,0035	2,39±0,36 p=0,0029	1,88±0,44 p=0,00008	3,64±0,38
ИА, ед.	1,74±0,36 p=0,0006	2,07±0,14 p=0,0008	3,15±0,50 p=0,047	3,47±0,50	2,91±0,70 p=0,028	3,83±0,30
МДА пл., нмоль/мл	1,56±0,20 p=0,0008	1,47±0,06 p=0,0007	1,86±0,08 p=0,00007	1,94±0,12 p=0,00007	1,62±0,12 p=0,00009	0,99±0,06
МДА эр., нмоль/мл	3,59±0,16	3,67±0,08	4,18±0,11 p=0,037	3,88±0,09 p=0,047	3,68±0,11	3,56±0,18
АОА пл., %	42,81±2,02 p=0,0007	38,34±0,96 p=0,00009	47,62±1,19 p=0,046	42,49±1,34 p=0,025	41,85±1,78 p=0,029	55,52±2,90
АОА эр., %	24,63±3,62 p=0,00001	25,57±0,78 p=0,00001	31,07±1,31 p=0,00004	28,11±1,01 p=0,00003	26,94±1,78 p=0,00004	59,25±2,62

Примечание: p- достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля.

группы контроля и составила 39,15±2,38% и 24,95±2,18%, соответственно, при одновременном повышении концентрации МДА крови, что можно расценить как формирование прооксидантного стресса (табл. 2).

Подводя итог этому фрагменту исследования, можно сказать, что развитие злокачественных заболеваний крови, независимо от их морфологической принадлежности, сопровождается антиатерогенными сдвигами в липидном статусе крови и метаболическими расстройствами, проявляющимися лабораторными признаками прооксидантного дисбаланса.

Анализируя роль клеточных регуляторов атерогенеза в механизмах формирования антиатерогенных дислипидемий при лейкозах, в первую очередь необходимо остановиться на анемии, которая, в той или иной степени, имела место у большинства больных. Математическая обработка полученной информации позволила выявить наличие положительной связи между количеством эритроцитов и концентрацией ХС и β-ХС ($r=0,4$, $p<0,05$ и $r=0,52$, $p<0,01$) при ОМЛ. Степень тяжести анемии при ХЛЛ положительно коррелировала с содержанием в крови β-ХС и величиной ИА ($r=0,40$, $p<0,05$ и $r=0,39$, $p<0,05$).

Аналогичные по направленности и силе взаимоотношения обнаружены между количеством эритроцитов и пре-β-ХС при ХМЛ. У больных ММ выраженность анемического синдрома была позитивно связана с концентрацией ХС и β-ХС ($r=0,57$, $p<0,005$ и $r=0,49$, $p<0,01$).

Абсолютное количество «зрелых» нейтрофилов при ОМЛ оказалось связано положительно с концен-

трацией ТГ ($r=0,44$, $p<0,05$), пре-β-ХС ($r=0,42$, $p<0,05$), а также величиной ИА ($r=0,41$, $p<0,05$). Положительные взаимоотношения средней силы обнаружены при ОЛЛ между количеством миелоидных клеток в периферической крови и содержанием в ней β-ХС ($r=0,45$, $p<0,05$).

В имеющийся при гемобластозах антиоксидантный дисбаланс наибольший «вклад» вносит степень тяжести анемии и количество нейтрофилов, причем последнее положение актуально в большей степени при ХМЛ и ХЛЛ.

Резюмируя все вышеизложенное, можно сказать, что антиатерогенная направленность изменений липидного спектра при лейкозах обусловлена степенью тяжести метапластической анемии и выраженностью нейтропении.

Результаты макроскопического исследования аорты и коронарных артерий при аутопсии представлены в табл. 3.

При ОЛЛ тяжелые атеросклеротические изменения в виде атероматоза обнаружены в аорте в 1 случае. Единичные атеросклеротические бляшки и проявления атеросклероза в виде липидных пятен и полосок были зафиксированы при этом варианте заболевания в 3 и 3 эпизодах, соответственно.

Макроскопическая картина атеросклероза при ОМЛ представлена большим количеством случаев с минимальными изменениями и отсутствием таковых, тогда как грубое поражение аорты и коронарных артерий имело место лишь в 6,2% случаев.

При ХЛЛ изменения аорты в виде атероматоза были обнаружены в 2 случаях (25%), причем в одном

Таблица 3

Макроскопические изменения аорты и коронарных сосудов больных гемобластозами

Морфологические изменения	ОЛЛ n=7	ОМЛ n=16	ХЛЛ n=8	ХМЛ n=10	ММ n=6
Атероматоз с изъязвлением	1 14,6%	1 6,2%%	2 25%	-	-
Множественные гиалиновые бляшки	-	-	1 12,5%	-	2 33,3%
Единичные бляшки	3 42,8%	3 18,8%	-	2 20%	4 66,7%
Липидные пятна и полосы	3 42,8%	8 50%	3 37,5%	4 40%	-
Атеросклеротических изменений нет	-	4 25%	2 25%	4 40%	-

лимфопролиферативный процесс сочетался с тяжелым сахарным диабетом, а во втором – с рефрактерной артериальной гипертензией. Минимальные атеросклеротические изменения со стороны крупных сосудов обнаружены при аутопсии у 3 больных (37,5%). Секционные данные 2 умерших больных с ХЛЛ, что составило 25%, позволили констатировать отсутствие у них атеросклеротических поражений аорты и коронарных артерий.

В группе умерших вследствие ХМЛ тяжелых атеросклеротических изменений аорты и крупных сосудов обнаружено не было. Минимальные изменения выявлены в 4 случаях (40%) и еще в таком же проценте случаев атеросклеротических изменений не обнаружено.

Макроскопические изменения аорты при ММ представлены в табл. 3.

При аутопсии умерших вследствие опухолей некроветворных органов (кишечник, желудок, легкие) грубые атеросклеротические изменения аорты и коронарных артерий (атероматоз, кальциноз) имели место в 34,8% случаев. Множественные гиалиновые бляшки обнаружены в 7 случаях (30,4%), тогда как единичные, нестенозирующие бляшки – в 5 (21,7%).

Минимальная атеросклеротическая трансформация интимы аорты и коронарных артерий, проявляющаяся липидными пятнами и полосками, выявлена в 3 случаях, что составило всего 13%.

При аутопсии умерших от опухолей некроветворных органов случаев с отсутствием атеросклеротических поражений сосудов не было.

Оценка взаимоотношений макроскопических проявлений атеросклероза, основных клинических проявлений и показателей периферической крови обнаружила наличие при острых лейкозах положительной корреляции между количеством эритроцитов и степенью атеросклеротического поражения аорты ($r=0,50$, $p<0,05$). Отрицательная взаимосвязь выявлена при ХМЛ между количеством нейтрофилов и выраженностью атеросклеротических проявлений ($r=-0,64$, $p<0,05$). Однако, в связи с тем, что абсолютное большинство «зрелых» нейтрофилов при хроническом миелозе имеет опухолевое происхождение и функционально неполноценно, негативную связь можно считать закономерной.

Иная направленность корреляции выявлена меж-

ду анатомическими изменениями аорты и содержанием гранулоцитов при ММ ($r=0,93$, $p<0,01$), что можно объяснить сохранностью липидсинтезирующих свойств у этих структур.

При опухолевых заболеваниях некроветворных органов наиболее актуальными, с точки зрения макроскопических проявлений атеросклероза, оказались количество моноцитов ($r=0,51$, $p<0,05$) и степень тяжести анемии ($r=0,53$, $p<0,05$).

Обсуждение

Исследования липидного статуса, показателей системы ПОЛ-АОА у больных с лейкозами указывают на существенные нарушения в обмене липопротеидов, которые проявляются снижением концентрации их атерогенных фракций, независимо от нозологической принадлежности заболевания. Аналогичные сведения приводятся R.S.Bases et al. Наиболее актуальными причинами гипопириемии авторы в гиперфункции клеток ретикуло-эндотелиальной системы и нарастании катаболических процессов [9].

Вместе с тем, формирующаяся при лейкозах метапластическая анемия неизбежно сопровождается нарастанием гемической гипоксии, что закономерно проявляется дисфункцией печени и нарушением ее синтетической функции [4, 7,]. Последнее обстоятельство обуславливает нарушение образования холестерина, приводящее к снижению его концентрации в крови.

И, наконец, еще одним возможным механизмом развития антиатерогенных изменений липидного спектра при опухолевых заболеваниях крови является дисфункция клеточных регуляторов атерогенеза – эритроцитов [5], нейтрофилов [8], макрофагов-моноцитов [5], количественный и качественный состав которых при лейкозах существенно нарушен.

Последнее обстоятельство маркируется наличием положительной корреляции между концентрацией основных проатерогенных фракций липидов и количеством эритроцитов при острых и хронических лейкозах. О возможном участии в процессах атерогенеза клеток миелоидного ряда косвенно свидетельствуют прямые связи, выявленные между абсолютным количеством зрелых нейтрофилов при ОЛЛ и ОМЛ с содержанием в крови ТГ, пре- β -ХС и β -ХС, а также между числом гранулоцитов и величиной ИА.

На это же указывают обнаруженные позитивные взаимоотношения между выраженностью макроскопических изменений со стороны аорты и коронарных сосудов и абсолютным количеством нейтрофилов при множественной миеломе, а также положительная корреляция между атеросклеротическим поражением сосудов и уровнем моноцитов при опухолях некроветворных органов.

Итак, анализируя данные литературы и результаты собственного исследования, можно предположить, что в основе гипоплипидемии при лейкозах лежат три основных механизма: нарастающее «потребление» липидов растущей опухолью [9, 12]; гемическая гипоксия и дисфункция печени [4, 7]; нарушение липидсинтезирующей функции «зрелых» нейтрофилов и уменьшение их количества [2, 8].

Гипохолестеринемия, присущая гемобластозам, сопровождается меньшими атеросклеротическими изменениями аорты и коронарных сосудов [10], причем, чем большим количеством незрелых (опухолевых) клеток представлен морфологический субстрат болезни, тем менее значимые анатомические повреждения обнаруживаются со стороны сосудистой стенки. Последнее вполне вероятно в связи с наличием отрицательной связи между выраженностью атеросклероза и уровнем бластемии при острых лейкозах и бластном кризе ХМЛ.

Косвенным признаком участия в процессах атерогенеза клеток миелоидного ряда является наличие более значимых атеросклеротических изменений аорты и крупных сосудов при опухолях некроветворных органов, при которых лейкоцитарная формула изменялась незначительно, по сравнению с лейкозами.

Дислипидемия, развивающаяся у больных гемо-

бластозами, сопровождается формированием прооксидантного стресса, ведущую роль в появлении которого играет прогрессирующая анемия. Однако неблагоприятные воздействия антиоксидительного дисбаланса на функцию и целостность эндотелия, с точки зрения атерогенеза [2, 4], нивелируются комплексом своеобразных катаболических расстройств антиатерогенной направленности.

Выводы

1. Появление и прогрессирование опухолевых заболеваний кроветворной системы сопровождаются антиатерогенными изменениями липидного спектра, обусловленными «потреблением» липидов в рамках катаболического синдрома, гемической гипоксией и нарушением синтетической функции печени, а также качественными и количественными изменениями клеточных регуляторов атерогенеза.

2. Одновременно с развитием гипоплипидемии «потребления» при лейкозах формируется прооксидантный стресс, проявляющийся активацией липидной перекисидации и падением антиоксидительного потенциала крови, однако, проатерогенные изменения параметров системы ПОЛ-АОА нивелируются, вероятно, за счет нарушения липидсинтезирующей функции гранулоцитов и уменьшения их абсолютно-го количества.

3. Макроскопические проявления атеросклероза при гемобластозах выражены значительно меньше, чем при опухолях некроветворных органов, что, вероятно, связано с отсутствием при данной патологии существенной гемической гипоксии и гранулоцитопении.

Литература

1. Аничков Н.Н. Патологическая анатомия и патогенез атеросклероза по данным международного секционного материала // Арх. биол. наук. — 1935. — № 1. — С. 51.
2. Желобов В.Г. К вопросу об участии форменных элементов крови в процессах атерогенеза // Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. — С. 85-88.
3. Зозуля Н.И. Клинико-гемостазиологические аспекты атерогенеза у больных хроническими гемобластозами. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Пермь, 2003
4. Молчанова Е.В. Липидный спектр сыворотки крови и состояние липидной перекисидации, их роль в атерогенезе у больных анемиями. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Пермь, 1998.
5. Репин В.С. Атеросклероз. Болезни сердца и сосудов: Рук-во для врачей / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1992. — Т. 1. — С. 13-45.
6. Семенов П.Н. Атеросклеротические поражения сосудов при раке // Архив патологии. — 1962. — № 7. — С. 49.
7. Синицын Н.Д. О функции печени при лейкозах / I межобл. конференция терапевтов Урала и Приуралья. — Свердловск, 1960. — С. 91-95.
8. Тувев А.В., Мишланов В.Ю. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза. Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика. Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации. — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. — С. 258-265.
9. Bases R.E., Krakof I. Studies of serum cholesterol levels in leukemia // J. Reticuloendotelial soc. — 1965. — Vol. 2. — № 1, — P. 8-14.
10. Giertsen J.C. Atherosclerosis in an autopsy series. 8. Relation of malignant disease to atherosclerosis // Acta path. microbiol. Scand. — 1966. — Vol. 66. — P. 341.
11. Gola A. Studies of atherosclerosis // Folia haematol. — 1975. — Vol. 102. — № 5. — P. 550.
12. Medes G., Thomas A., Weinhouse S. Metabolism of neoplastic tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices in vitro // Cancer Res. — 1953. — Vol. 13. — P. 27.

Abstract

Blood lipid profile, lipid peroxidation, and plasma/red blood cell antioxidant activity were studied in 127 individuals with acute and chronic leukemia. All patients, regardless of leukemia morphology, demonstrated antiatherogenic changes in lipid profile, as well as activated lipid peroxidation and decreased antioxidant reserve. These disturbances can be explained by anemia severity and diminished absolute numbers of functionally active, lipid-producing white blood cells.

At autopsy, macroscopic examination of aorta and coronary artery tissue (47 cases of leukemia and 23 cases of other cancers), demonstrated significantly less manifested aortic and coronary atherosclerosis in leukemia, comparing to lung or gastro-intestinal cancers.

Keywords: atherosclerosis of aorta and coronary arteries, blood lipid profile, acute and chronic leukemia.

Поступила 19/02-04

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

cardio.medi.ru ~ Кардиология на MEDL.RU - Microsoft Internet Explorer

Address: <http://cardio.medi.ru/>

cardio.medi.ru Сайт для врачей-кардиологов

Информация для профессионалов здравоохранения!

Сердечно-сосудистые средства

Ингибиторы АПФ
[Капотен](#)
[Коверекс](#)
[Моэкс](#)
[Моноприл](#)
[Тензиолон](#)
[Эналаприл](#)
[Берлиприл](#)
[Иниприл](#)
[Корприл](#)
[Эналаприл-акри](#)

Антагонисты рецепторов ангиотензина
[Атакан](#)
[Тевелен](#)

Бета-адренб.локаторы
[Акрилол](#)
[Анаприлин](#)
[Атенолол-акри](#)
[Вискен](#)
[Коргард](#)
[Небитет ретард](#)
[Обидан](#)
[Сандонорм](#)

метопролол

На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антипрофилактического эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81mg) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина.
[The 28th International Stroke Conference Abstract P291.](#)

Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.

Стволовые клетки: новые клеточные технологии в медицине В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)

В декабрьском номере журнала *Circulation* 2002;106:3143-3421 опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)

В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA, 2002;288:2981-2997] были представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертриглицеридной болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов. [Подробнее...](#)

Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17-20 ноября в Чикаго. Основные материалы на русском языке [здесь...](#)

В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходил очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.

Журналы и сайты

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИВОЛОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Пичугина Т.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Около 50% больных с ХСН, несмотря на использование комбинированной терапии, умирает в течение 5 лет после появления клинических симптомов [1, 2]. По данным многоцентрового исследования SOLVD, наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая составляет 68,5% [3]. Причем выживаемость больных с ХСН неишемической этиологии на 2-15% выше, чем с ИБС [3, 4].

В последние десятилетия идея блокады нейрогуморальных систем приобрела ведущую роль в решении вопросов патогенетической терапии ХСН [5, 6, 7]. Сейчас бета-адреноблокаторы (БАБ), наряду с ингибиторами АПФ, являются основными средствами лечения больных с ХСН.

Уже накоплен большой научный и клинический опыт применения бисопролола, карведилола и метопролола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН [8-12].

Однако не все БАБ улучшают функцию сердца и качество жизни, а также снижают риск смерти и количество госпитализаций больных ХСН. В частности, бундолол слабо влиял на уровень смертности, а прием ксаметерола даже увеличивал ее [13, 14]. Предполагается, что эффективность блокады катехоламинов связана с липофильностью БАБ и отсутствием у них внутренней симпатомиметической активности.

Установлено, что в возникновении и прогрессировании ХСН важнейшую роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭДФ) [15]. Под ЭДФ понимают дисбаланс между биологически активными веществами, которые продуцируются эндотелием сосудов [16]. Наиболее важным из них является оксид азота (NO) — свободный радикал, образующийся в эндотелии из аминокислоты аргинина под действием фермента NO — синтазы [17]. Предполагается, что дефицит NO прямо пропорционален степени тяжести ХСН [18].

Поэтому особый интерес вызывает применение нового БАБ — небиволола (Небилет 5 мг, фирма «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия). Препарат представляет собой рацематное соединение энантиомеров d1-небиволола [19,20]. С энантиомером d-небиволола связана высокая карди-

оселективность БАБ (b1/b2=293). L-небиволол обладает уникальным механизмом — модуляцией синтеза NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией [21].

В настоящее время применение небиволола в терапии больных с ХСН изучается в рамках международного исследования SENIORS [22]. Целью проведенного нами исследования явилось изучение клинической эффективности применения небиволола и его комбинации с каптоприлом в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Обследовано 74 больных с постинфарктным кардиосклерозом в возрасте 47-73 лет (средний возраст — $58,3 \pm 2,3$ года), из них 54 мужчин и 20 женщин. У всех больных имелись признаки недостаточности кровообращения по классификации NYHA: II ФК — у 34 больных (46%); III ФК — у 40 больных (54%). Для наблюдения отбирались больные с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ниже 45% по данным эхокардиографии.

Методом слепой рандомизации были выделены 2 группы больных: первую группу составили 38 больных (26 мужчин и 12 женщин, средний возраст — $57,8 \pm 4,6$ лет), которые получали небиволол в дозе 5 мг в сутки в дополнение к комплексной терапии, включавшей диуретики, сердечные гликозиды, каптоприл в дозе 12,5-25 мг в сутки (в среднем — $24,1 \pm 1,4$ мг) и нитраты по показаниям; вторую (контрольную) группу — 36 больных (28 мужчин и 8 женщин, средний возраст — $59,6 \pm 3,8$ года), получавших традиционную терапию ХСН, включавшую диуретики, сердечные гликозиды, каптоприл в дозе 12,5-50 мг в сутки (в среднем — $31,8 \pm 4,6$ мг) и нитраты по показаниям. Как видно из таблицы 1, больные обеих групп по основным клиническим и гемодинамическим параметрам были сопоставимы.

Исследование параметров центральной гемодинамики осуществлялось методом трансторакальной эхокардиографии на аппарате «General electric RT-X 400» (США) датчиком с дозированной решеткой частоты 2,5 МГц по стандартной методике. Определялись следующие параметры: индексы конечно-систолического и конечно-диастолического объемов

Таблица 1

Характеристика больных ИБС с ХСН, получавших традиционную терапию и в сочетании с небивололом

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество больных	38	36
Мужчины	26	28
Женщины	12	8
Средний возраст, лет	57,8±4,6	59,6±3,8
Длительность ХСН, мес	29,3±6,8	30,5±5,7
Средний ФК ХСН	2,5±0,1	2,61±0,11
Средний балл качества жизни	54,6±6,3	57,3±7,0
Проба с 6-ти минутной ходьбой (м)	324±35	347±42
ФВ ЛЖ, %	36,3±4,8	35,1±1,1

(ИКСО и ИКДО) левого желудочка (ЛЖ), ударный объем (УО), ФВ ЛЖ. Проводилось исследование параметров ремоделирования ЛЖ с оценкой миокардиального стресса в систолу и диастолу (МСС и МСД); индекса относительной толщины (ИОТ) ЛЖ и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Выполнялся анализ нарушений локальной сократимости с расчетом индекса асинергии (ИАС).

Для определения реологических свойств крови и плазмы использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2.

Агрегация тромбоцитов изучалась по методу G.Vorn в модификации В.Г. Лычева. Липидный состав крови определялся ферментативным методом. (Исследования проводились в лаборатории отделения кардиореанимации ГКБ № 52).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ); переносимость физической нагрузки определялась в тесте с 6-минутной ходьбой; суточное мониторирование ЭКГ и АД – на приборе CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета программ «Statistica 5». Она включала расчет средних значений, стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Манн-Уитни. При анализе зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона.

Небиволол назначался после стабилизации клинического состояния больного в составе комплексной терапии в начальной дозе 2,5 мг 1 раз в сутки с последующим ее увеличением через 2 недели до 5 мг в сутки однократно. При исходной гипотонии использовалось более медленное титрование: начальная доза составила 1,25 мг 1 раз в сутки, увеличивался интервал между этапами титрования. Такой подход к назначению препарата позволял избежать развития гипотонии и не приводил к редуцированию показателей центральной гемодинамики.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения небиволол хорошо переносился всеми больными, не вызывая побочных реакций. Отказов от приема препарата не было.

Через 4 месяца наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизилось в 1-й группе на 43% и 38%, соответственно, во 2-й группе – на 18,6% и 16,5%, соответственно. Общая длительность эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и число эпизодов ББИМ за сутки снизились в 1-й группе на 43,4% и 46,8%, а во 2-й группе – на 14,3% и 13,8%, соответственно.

К концу наблюдения положительная динамика по показателям ФК ХСН, качества жизни, толерантности к физической нагрузке отмечалась в обеих группах (табл. 2).

Анализируя полученные результаты показателей центральной гемодинамики, следует отметить, что более эффективной оказалась комбинированная терапия небивололом и каптоприлом (1-я группа), при этом отмечалось клиническое улучшение состояния больных: уменьшились отеки, одышка, частота дыхания снизилась с 21 ± 2 в мин до 17 ± 1 в мин ($p < 0,05$), достоверно уменьшилась частота сердечных сокращений в покое (ЧСС) на 22% и составила $67,9 \pm 1,8$ уд/мин. Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) снизилось на 10% и 9,7%, соответственно, но не ниже нормы. Отмечалось уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), в основном за счет сниже-

Таблица 2

Изменение основных показателей клинического состояния больных ИБС с ХСН II-III ФК на фоне терапии небивололом ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=38)			2 группа (n=36)		
	исходно	4 мес.	D%	исходно	4 мес.	D%
ФК ХСН (по NYHA)	2,5±0,1	1,7±0,1	-37,9*	2,61±0,11	2,1±0,2	-21,2*
Средний балл (по MLHFQ)	54,6±6,3	27,8±5,6	-38,1*	57,3±7,0	40,7±8,1	-29,0
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324±35	469±42	44,8*	347±42	458±47	32,3*

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность изменений относительно исходных данных, D% – изменение показателя относительно исходного уровня.

Таблица 3

Сравнительные изменения показателей гемодинамики и ремоделирования миокарда левого желудочка через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II-III ФК ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=26) Небиволол + каптоприл			2 группа (n=36) Каптоприл		
	исходно	через 4 месяца	% ΔM	исходно	через 4 месяца	% ΔM
ЧСС	87,0 $\pm$ 2,0	67,9 $\pm$ 1,8	- 22,0**	89,0 $\pm$ 3,0	84,4 $\pm$ 2,1	- 5,2
САД	129,0 $\pm$ 3,0	116,1 $\pm$ 2,7	- 10,0*	135,8 $\pm$ 3,4	123,1 $\pm$ 3,2	- 9,4*
ДАД	83,0 $\pm$ 2,0	74,9 $\pm$ 1,9	- 9,7*	83,0 $\pm$ 1,9	75,4 $\pm$ 1,6	- 9,2*
ИКДО	131,0 $\pm$ 8,3	109,1 $\pm$ 6,6	- 16,7*	142,2 $\pm$ 8,0	108,8 $\pm$ 10,2	- 12,4
ИКСО	81,2 $\pm$ 5,6	59,0 $\pm$ 3,3	- 27,6*	81,0 $\pm$ 5,5	66,1 $\pm$ 7,5	- 19,4*
ФВ	36,3 $\pm$ 4,8	43,6 $\pm$ 4,1	+ 20,1*	35,1 $\pm$ 1,1	40,8 $\pm$ 1,9	+ 16,2*
ИММ	110,1 $\pm$ 13,9	103,1 $\pm$ 10,8	- 6,4	128,9 $\pm$ 8,7	115,7 $\pm$ 6,0	- 9,2
ИОТ	0,35 $\pm$ 0,09	0,39 $\pm$ 0,08	+ 12,3*	0,33 $\pm$ 0,09	0,35 $\pm$ 0,07	+ 5,9
МС (диастола)	224,2 $\pm$ 14,6	179,2 $\pm$ 12,5	- 20,1**	247,95 $\pm$ 12,6	203,1 $\pm$ 11,3	- 18,1*
МС (систола)	115,7 $\pm$ 8,7	88,6 $\pm$ 7,7	- 23,4**	120,5 $\pm$ 6,0	91,8 $\pm$ 5,7	- 23,8**
ИАС	1,81 $\pm$ 0,08	1,55 $\pm$ 0,08	- 14,1*	1,84 $\pm$ 0,08	1,69 $\pm$ 0,08	- 8,3

Примечания: различия достоверны внутри групп наблюдения от исходного уровня при $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **.

ния прекапиллярного сосудистого тонуса и улучшения текучести крови.

Изменения показателей центральной гемодинамики и параметров ремоделирования миокарда через 4 месяца наблюдения представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы 3, в 1-й группе отмечалось достоверное уменьшение индексов КСО и КДО, существенный и достоверный прирост ФВ, превосходившие однонаправленные изменения во 2-й группе.

Средние значения показателя ИОТ, отражающие нагрузку на диастолические механизмы компенсации, достоверно увеличились только в 1-й группе.

Абсолютные средние значения показателей МС в систолу и диастолу к окончанию периода наблюдения в обеих группах не достигли уровня нормальных значений, но существенно и достоверно уменьшились, отражая снижение нагрузки на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о способности небиволола замедлять и/или блокировать процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда ЛЖ как за счет уменьшения перегрузки сердца объемом и давлением, так и путем «миокардиальной» разгрузки в результате подавления гиперактивации симпатико-адреналовой системы (САС).

ХСН при ИБС, формируясь вследствие ишемической кардиомиопатии и/или рубцовых полей, характеризуется обширной диссинергией ЛЖ, а именно, снижением локальной сократимости в 2-х и большем количестве сегментов. Как интегральный показатель локальной сократимости оценивался ИАС, который в 1-й группе достоверно и значимо уменьшился на 14,1% к концу наблюдения за счет сокращения зон гипокинезии.

Основываясь на полученных данных, можно отметить, что лечение небивололом больных ИБС с ХСН в составе комплексной терапии сопровождается отчетливым улучшением показателей центральной гемоди-

намики и приводит к замедлению процессов структурно-геометрической перестройки миокарда ЛЖ.

При анализе результатов реологических исследований в обеих группах больных отмечено снижение исходно повышенных показателей вязкости крови при различных скоростях сдвига (рис. 1).

У больных обеих групп вязкость крови снизилась при всех скоростях сдвига на 10 – 12%, что сопровождалось достоверным уменьшением индекса агрегации эритроцитов на 4,5%. Следует отметить, что вязкость крови при больших и средних скоростях сдвига, соответствующих реологической ситуации кровотока в крупных и средних артериях, нормализовалась, в то время как при скорости сдвига 20 об.с. существенно улучшилась, не достигнув нормальных значений. Выявленные изменения реологических свойств крови в группах наблюдения, на наш взгляд, связаны с улучшением показателей центральной гемодинамики (гидродинамический фактор) и уменьшением агрегации эритроцитов (клеточный фактор).

Показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были исходно повышены. Через 4 месяца лечения отмечалось достоверное снижение показателей, более выраженное в группе небиволола с каптоприлом – на 9-10%, чем в контрольной группе. Полученные результаты, по всей видимости,

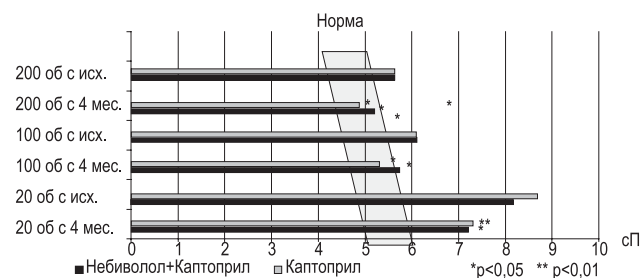


Рис. 1. Изменение показателей вязкости крови у больных ИБС с ХСН II-III ФК на фоне лечения.

объясняются способностью а-небиволола модулировать образование NO. Известно, что NO предотвращает адгезию, агрегацию тромбоцитов, влияет на структуру сосуда, защищая сосудистую стенку [16, 17, 20].

Большинство пациентов (77%) имели исходно нарушенный липидный спектр крови. При применении сочетания небиволола с каптоприлом отмечено достоверное, более значимое, чем во 2-й группе, снижение общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, составившее 17%, 24%, 24% и 36%, соответственно. Уровень липопротеидов высокой плотности практически не менялся. Индекс атерогенности, по сравнению с контрольной группой, имел более выраженную тенденцию к снижению, однако эти изменения были недостоверны ($p > 0,05$). Выявленное, уникальные для БАБ, антиатерогенное действие можно объяснить высвобождением NO, что оказывает антиоксидантное действие, замедляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [16, 17, 20].

Литература

- Gillum R.F. Epidemiology of heart failure in the United States// *Am. Heart. J.* — 1993. — 126. — P. 1042-1047.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. — М.: «Пренсид-Альянс», 2002. — 298 с.
- Bourassa M.G., Gurne O., Bangdiwala S.I. et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators// *J. Am. Coll. Cardiol.* -1993. — 22 (Suppl A). -P. 14A-19A
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. — М.: Инсайт, 1997. — 80с.
- Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. ACC/ANA Task Force Report// *Circulation.* — 1993. — 88. — P. 107-115.
- Международное руководство по сердечной недостаточности/ под ред. С. Дж. Болла, Р.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Френсиса. — М.: Медиа сфера, 1998. — 96 с.
- Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности// *Сердечная недостаточность.* — 2002. — №3. — С. 109 — 114.
- Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice// *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1998.- 41.- P. 39-52.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial// *Lancet.*- 1999.- 353.- P. 9-13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)// *Lancet.*- 1999.- 353.- P. 2001-7.
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure// *N. Eng. J. Med.* -1996. -334. -P. 1349-1355.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia — New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group// *Lancet.* -1997. -V. 349.- N.9049. -P. 375-380.
- Domanski M.J., BEST Investigators. Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST)// *J Am. Coll. Cardiol.* -2000.- 35.- P. 202-3A
- Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure// *Lancet.* — 1990. — 336. — P. 1-6.
- Haynes W.G., Ferro C.E., Webb D.J. Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26: Suppl 3: 183-185.
- Карпов Ю. А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы// *Сердечная недостаточность.* — 2002. — № 1. — С. 22 — 24.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 88 с.
- Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy. *Vase. Med.* 2000; 5: 49-53.
- Janssen P.A.J.: Nebivolol — a new form of cardiovascular therapy? *Drug Investigation* 3 (Suppl. I):1-2, 1991.
- Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. JRF Preclinical Research Report on R67555. December 1994.
- Satoh K, Takeda S, Kaneta S, Inagami T, Ichigara K. Effects of nebivolol on ischemia-induced metabolic changes in dog hearts// *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* — 2003 Apr 1. -№ 23(4). -P. 615-21.
- Shibata M., Flather M., Bohm M., Borbola J., Cohen-Solal A., Dumitrascu D. et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design// *Int. J. Cardiol.* - 2002.- 86.- P. 77.

Выводы

1. Включение небиволола — суперселективного β -адреноблокатора, обладающего вазодилатирующим действием, в состав комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК повышает эффективность лечения, улучшая их клиническое состояние и качество жизни, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ББИМ.

2. Применение небиволола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК существенно улучшает параметры центральной гемодинамики, в первую очередь — за счет уменьшения КСО и КДО и увеличения ФВ, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования сердца и сосудов, предотвращая прогрессирование заболевания.

3. Небиволол улучшает исходно нарушенные показатели тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра.

4. Небиволол снижает потребность в сублингвальном нитроглицерине.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Алимова Е. В.¹, Марцевич С. Ю.¹, Горбунов В. М.¹, Деев А. Д.¹, Хирманов В. Н.², Соколова Л. А.², Подзолков В. И.³, Карпов Ю. А.⁴.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России, Москва¹; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург²; Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова³, Москва; Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР России, Москва⁴

Резюме

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — нифекарда-XL — в сравнении с обычными таблетками нифедипина при артериальной гипертензии (АГ). В исследование включено 147 пациентов мягкой и умеренной АГ (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. С помощью рандомизированного перекрестного метода пациентам назначали последовательно либо нифекард-XL в дозе 30 мг 1 раз в день, либо коринфар обычный 10 мг 3 раза в день. При недостаточном гипотензивном эффекте доза увеличивалась через 2 недели. Перед 1-м и 2-м курсами — контрольный период — 1 неделя — отмена гипотензивной терапии. Лечение каждым препаратом — 1 месяц. Эффективность лечения оценивали с помощью офисного измерения АД и суточного АД-мониторирования. Полностью исследование завершили 127 человек. Нифекард-XL в дозе 30 мг в день был эффективен у 108 пациентов, 29 потребовалось 60 мг в день. Коринфар обычный в дозе 30 мг в день был эффективен у 93 больных, в дозе 60 мг в день — у 41 больного. Средняя доза нифекарда-XL составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день, коринфара обычного — $39,2 \pm 13,9$ мг/день.

По данным офисных измерений АД, нифекард-XL оказывал более выраженный эффект на САД, различия между препаратами были статистически значимыми. По влиянию на ДАД препараты были одинаково эффективны. По данным суточного мониторинга АД, оба препарата вызвали достоверное снижение систолического, диастолического, среднего АД, индексов времени систолического и диастолического АД, между препаратами не было статистически значимых различий.

Побочные явления были типичными для данной группы препаратов и регистрировались в 33 случаях при назначении коринфара обычного и в 16 случаях — при назначении нифекарда-XL.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нифедипин пролонгированного действия, эффективность, безопасность.

Антагонисты кальция занимают одно из ведущих мест в лекарственной терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, благодаря высокой эффективности и безопасности при их назначении (2). В последние годы при лечении артериальной гипертензии предпочтение отдается антагонистам кальция второго поколения, обладающим пролонгированным эффектом. Существенным преимуществом этих препаратов является возможность их назначения — два или даже один раз в день, что существенно улучшает приверженность больных терапии. Создан ряд лекарственных форм верапамила, дилтиазема, нифедипина пролонгированного действия [3, 5].

Осмо-адалат — эталонный препарат нифедипина, который может назначаться один раз в день [1, 5]. Однако стоимость его достаточно высока, что делает его недоступным для большинства больных. В последнее время появились более дешевые аналоги нифедипина пролонгированного действия, которые могут назначаться один раз в день, один из них — нифекард-XL.

Целью настоящего исследования являлось изучение

эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — нифекарда-XL — у больных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией в сравнении с традиционной лекарственной формой нифедипина — обычными таблетками, принимаемыми 3 раза в день.

Материал и методы

Исследование было многоцентровым, использовался рандомизированный перекрестный метод. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГУ ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией: систолическое артериальное давление (САД) более 140 мм рт.ст. и менее 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) более 90 мм рт.ст., но менее 110 мм рт.ст.

В исследование не включали больных с симптома-

тической артериальной гипертонией, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс), гемодинамически значимыми пороками сердца, артериальной гипотонией, поражением печени и почек, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, перенесенным недавно нарушением мозгового кровообращения, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, беременных женщин и женщин в период лактации.

В исследовании приняли участие 147 больных (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. Средний возраст пациентов составил $53,8 \pm 12,5$ лет. Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 52 лет (в среднем, около $13,3 \pm 10,2$ лет).

Факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, распределялись следующим образом: у 29 больных (19,7%) ФР отсутствовали совсем, у 56 человек (38,1%) присутствовало по 1 ФР, у 49 человек (33,3%) — по 2 ФР и у 13 человек (8,8%) — по 3 ФР. У 4,1% пациентов в анамнезе — перенесенный инфаркт миокарда, у 12,2% присутствовала стенокардия. При этом все пациенты с ИБС на момент исследования были в стабильном состоянии.

При первом визите пациента в клинику проводился сбор анамнеза, измерение АД после 10-минутного отдыха. В качестве результирующего АД бралось среднее из трех цифр, измеренных через каждые 2 мин в положении сидя. Среднее АД в положении сидя должно было быть более 139/89 мм рт. ст. и менее 179/109 мм рт. ст. до приема гипотензивных препаратов. Если пациент соответствовал всем критериям включения, то он подписывал форму информированного согласия. Каждому больному проводилось два курса лечения: нифедипином стандартным (коринфар производства AWD Pharma, Германия) и нифедипином продленного действия (нифедкард-XL производства компании Lek, Словения). Последовательность назначения курсов для каждого больного определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 7 дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных препаратов. Длительность лечения каждым препаратом составляла 4 недели. Препараты назначались следующим образом: коринфар в начальной дозе 10 мг 3 раза в день, нифедкард-XL 30 мг 1 раз в день. Контроль артериального давления (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили исходно, а также через две и четыре недели терапии. На второй неделе исследования, при недостаточном гипотензивном эффекте дозы препаратов увеличивали в 2 раза: коринфара — до 60 мг/сут (по 20 мг 3 раза в день), нифедкарда-XL — до 60 мг 1 раз в день.

До назначения активной терапии и в конце курса терапии каждым из препаратов проводили суточное мониторирование АД. Использовали аппараты фирмы SCHILLER, модель BR-102. Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов осуществляли методом опроса во время каждого визита.

Обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Гипотензивный эффект каждого препарата оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня по окончании 4-х недельного курса терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт. ст. или отмечалось снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более и/или САД на 20 мм рт.ст. и более.

Результаты исследования

Полностью исследование завершили 127 человек. Выбыли из исследования 20 пациентов: отказ без объяснения причины — 7 человек, неэффективность терапии — 1 человек, побочные явления — 9 человек, другие причины — 3 человека.

Через четыре недели терапии оба препарата приводили к достоверному снижению показателей как САД, так и ДАД. При этом при офисном измерении АД отмечался более выраженный гипотензивный эффект нифедкарда-XL в отношении САД, различия между препаратами были статистически значимыми ($p < 0,05$). По влиянию на ДАД препараты были одинаково эффективны. На фоне приема обоих препаратов регистрировалось незначительное увеличение ЧСС, при этом влияние нифедкарда-XL на данный показатель было менее значительным, однако достоверной разницы между препаратами не отмечалось (рис. 1).

По результатам суточного мониторирования АД через 4 недели терапии как нифедкард-XL, так и обычный коринфар приводили к достоверному снижению САД, ДАД, среднего АД, индекса времени САД и ДАД по сравнению с исходными данными. Эффективность препаратов была примерно одинаковой, значимых различий между ними выявлено не было (рис. 2).

Нифедкард-XL в дозе 30 мг/день был эффективен у 108 пациентов, 29 больных принимали нифедкард-XL в дозе 60 мг/день. Коринфар обычный в дозе 30 мг/день был эффективен у 93 пациентов, увеличение дозы до 60 мг/день потребовалось 41 пациенту (табл. 1). Средняя доза нифедкарда-XL во время исследования составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день, коринфара обычного — $39,2 \pm 13,9$ мг/день, различия между препаратами были недостоверными.

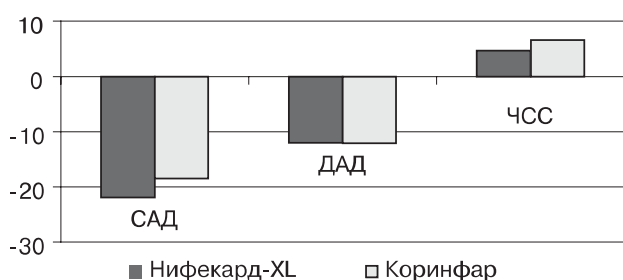


Рис. 1. Изменения показателей САД, ДАД и ЧСС при офисном измерении АД через 2 месяца терапии (Δ САД и Δ ДАД). Условные обозначения: * – $p < 0.05$ – достоверность различий между препаратами.

Достижение целевого уровня АД ($АД < 140/90$ мм рт.ст.) было зарегистрировано у 15 пациентов (11,6%) на фоне лечения коринфаром обычным, у 18 пациентов (14%) – на фоне лечения нифекардом-XL и у 66 пациентов – на фоне лечения обоими препаратами; различия между препаратами были недостоверными.

При анализе гипотензивного эффекта препаратов по их влиянию на снижение САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст. Нифекард-XL был эффективен у 16 больных (12,4%), коринфар обычный – у 18 (14%); различия между препаратами недостоверны.

Во время исследования у 33-х больных были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления. При лечении нифекардом-XL зарегистрированы побочные явления у 11 больных, при лечении коринфаром обычным – у 22 больных, при этом у 6-ти пациентов побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов (рис. 3).

Всего было отмечено 49 случаев побочных явлений, из них 16 (33%) – на терапии нифекардом-XL и 33 (67,4%) – на терапии коринфаром обычным. Регистрируемые побочные явления были типичными для данного класса препаратов и во всех случаях не носили характера серьезных. В данном исследовании ни у одного из 127 пациентов, завершивших его, ни в одном случае неблагоприятных явлений не требовалось медикаментозной коррекции или отмены терапии.

Обсуждение результатов

Следует обратить внимание, что настоящее исследование проводилось в соответствии с рекомендациями и правилами GCP: оно было многоцентровым, использовался рандомизированный перекрестный метод, строгие критерии включения в исследование и критерии исключения, достоверных отличий по основным

Таблица 1

Применяемые дозы препаратов

	30 мг	60 мг	Средняя доза
Нифекард-XL	108 человек	29 человек	$36,4 \pm 12,3$ мг/день
Коринфар	93 человека	41 человек	$39,2 \pm 13,9$ мг/день

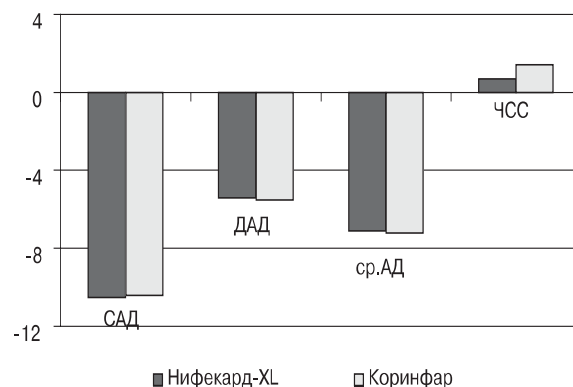


Рис. 2. Изменения показателей АД и ЧСС на фоне терапии по данным суточного мониторинга АД ($JGM \pm m$). Условные обозначения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ср.АД – среднее АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, достоверных различий между препаратами не отмечалось.

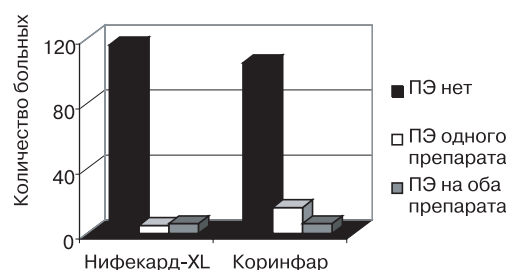


Рис. 3. Количество больных с регистрируемыми у них побочными эффектами (ПЭ).

показателям между группами рандомизации выявлено не было (табл. 2.).

Проведенное нами исследование еще раз показало, что нифедипин является высокоэффективным препаратом при лечении артериальной гипертензии. Оба препарата, назначаемые в виде монотерапии, приводили к существенному и достоверному снижению САД и ДАД. Данный эффект наблюдался как при офисных измерениях АД, так и при суточном мониторинге АД.

Обращает на себя внимание, что представитель антагонистов кальция второго поколения – нифекард-XL – был эффективен в первой дозе у большего числа пациентов, нежели коринфар-обычный. Влияние нифекарда-XL на ЧСС (ее увеличение), по-видимому, вследствие различия в фармакокинетике препаратов, было выражено в меньшей степени, чем влияние коринфара обычного на тот же показатель. Однако различия в обоих случаях не были статистически значимыми.

Преимуществом антагонистов кальция пролонгированного действия является и кратность их приема, что существенно повышает комплаентность больных артериальной гипертензией [4]. Данное исследование продемонстрировало, что для достижения аналогичного эффекта нифедипина пролонгированного действия (нифекарда-XL) требовался однократный прием, в то время

Таблица 2
Сравнительная характеристика больных
(успех рандомизации)

	Нифекард-XL	Коринфар	p
Возраст, лет	53,0 ± 1,4	54,5 ± 1,4	0,4
Давность АГ, лет	13,2 ± 1,2	12,6 ± 1,2	0,7
ИМТ, кг/м ²	28,0 ± 0,5	27,4 ± 0,5	0,4
Офисные измерения			
САД, мм рт.ст.	153,0 ± 1,2	153,0 ± 1,2	0,8
ДАД, мм рт.ст.	95,0 ± 0,7	94,5 ± 0,7	0,7
ЧСС	70,4 ± 0,9	73,1 ± 0,9	0,03
АД-мониторирование			
САД, мм рт.ст.	140,8 ± 1,8	135,9 ± 1,7	0,06
ДАД, мм рт.ст.	85,4 ± 1,2	84,4 ± 1,2	0,6
ЧСС	73,7 ± 1,3	73,9 ± 1,2	0,9
АД,пульсовое	55,7 ± 1,6	51,5 ± 1,5	0,06

Примечание: ИМТ – индекс массы тела (Кетле), САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

как нифедипин обычной продолжительности действия назначался 3 раза в день.

Немаловажным моментом при проведении данного

рода исследований является выявление побочных явлений при приеме препаратов. В многочисленных работах было продемонстрировано, что антагонисты кальция пролонгированного действия вызывают меньшее количество нежелательных явлений при их приеме, в отличие от антагонистов кальция обычной продолжительности действия [5, 6, 7]. Наше исследование продемонстрировало, что частота побочных явлений на фоне приема нифекарда- XL была в 2 раза меньше, чем при приеме коринфара обычного.

Немаловажным для пациентов с артериальной гипертонией в нашей стране является и тот факт, что стоимость изученного нами препарата нифедипина сравнительно невысока.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные продемонстрировали, что новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия – нифекард-XL – является эффективным и безопасным препаратом при лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией.

Литература

1. Brogden R.N., McTavish D.M. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris// Drugs 1995- 50-C.495-512.
2. Brown M.J. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)// Lancet 2000- 356-C.366-372.
3. DeQuattro V., Li D., Lu Z.H. et al. Improved early morning blood pressure control with nifedipine GITS versus enalapril (once a day) despite equivalency in reduction of proteinuria in elderly hypertensives//Can. J. Physiol. Pharmacol. 1994. 72:Suppl. 1:135.
4. Hansson L. "Why don't you do as I tell you?" Compliance and anti-hypertensive regimens // Internat J. Clin. Practice 2002- 56- C.191-196.
5. Krakoff L.R., Bravo E.L., Tuck M.L. et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension// Am. J. Hypertens. 1990; 3: 318S-325S.
6. Salvetti A., Virdis A., Taddei S. et al. Trough: peak ratio of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and nifedipine retard in essential hypertensive patients: an Italian multicentre study// J. Hypertens. 1996; 14: C. 661-667.
7. S.Mohiuddin, D.Hilleman. Substituting nifedipine-GITS for immediate release calcium-channel antagonists in patients with stable angina pectoris// Curr. Ther. Res. –1991.-50-C.546-552.

Abstract

The aim of the study was to compare efficacy and safety of a new, prolonged-action nifedipine form – nifecard-XL, and standard nifedipine tablets, in arterial hypertension (AH). One hundred forty-seven individuals with mild to moderate AH (61 males, 86 females), aged 21-81, were included. In a randomized, cross-over study, patients were consecutively administered nifecard-XL (30 mg once a day), or corinfar (10 mg 3 times a day), for one month each. In non-responders, the dose was doubled after 2 weeks. Before 1st and 2nd course, there were control one-week periods, with all antihypertensives withdrawn. Efficacy was assessed during blood pressure (BP) office measurements and 24-hour BP monitoring. Total number of persons who completed the trial was 127. Nifecard-XL (30 mg per day) was effective in 108 participants, and in another 29 daily dose of 60 mg was needed. Corinfar (30 mg a day) was effective in 93 patients, and another 41 individuals had to be administered 60 mg. Mean daily dose for nifecard-XL was 36.4±12.3 mg, for corinfar – 39.2±13.9 mg.

According to office BP levels, nifecard-XL significantly better lowered systolic BP than corinfar. Both agents were equal in reducing diastolic BP. During 24-hour BP monitoring, nifecard-XL and corinfar significantly decreased systolic, diastolic, and mean BP, temporal indexes of systolic and diastolic BP, without any substantial differences between both agents.

Adverse events were typical for this class of antihypertensives, with 33 events registered in corinfar group, and 16 – in nifecard-XL group.

Keywords: arterial hypertension, long-acting nifedipin, efficacy, safety.

Поступила 12/07–2004

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИНА (ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО) У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Алимова Е.В., Семенова Ю.Э.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России, Москва

Резюме

Цель исследования — оценить в двойном слепом, перекрестном рандомизированном исследовании терапевтическую эквивалентность двух препаратов амлодипина (Кардиопина® и Норваска®) у больных артериальной гипертонией (АГ). Обследовали 30 больных мягкой и умеренной АГ (средний возраст — $61,2 \pm 1,7$ лет). Все пациенты прошли курсы лечения Кардиопином® и Норваском® — каждый длительностью по 6 недель, последовательность назначения курсов определялась рандомизацией. Первоначальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 нед доза увеличивалась до 10 мг/сут. Эффект терапии оценивали по динамике артериального давления (АД) в покое. Группы пациентов, начавшие лечение с Норваска® и Кардиопина®, не отличались по основным клиническим характеристикам. На фоне лечения Кардиопином® систолическое АД (САД) снизилось с $155,7 \pm 2,1$ мм рт. ст. до $138,8 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), диастолическое АД (ДАД) снизилось с $95,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. до $87,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), частота сердечных сокращений (ЧСС) немного увеличилась: с $74,1 \pm 1,7$ ударов в мин. до $77,8 \pm 2,2$ (нд). На фоне лечения Норваском® САД снизилось с $156,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. до $135,3 \pm 2,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — с $95,2 \pm 1,5$ мм рт. ст. до $84,6 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ЧСС увеличилась с $74,0 \pm 1,6$ ударов в мин. до $79,1 \pm 1,7$ ($p < 0,05$).

Препарат Кардиопин® по своим основным клиническим показателям вполне соответствует эталонному препарату амлодипина — Норваску®, т.е. является терапевтически эквивалентным.

Ключевые слова: артериальная гипертония, амлодипин.

Антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда давно и успешно используются для лечения артериальной гипертонии (АГ). В настоящее время АК, наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов, относятся к препаратам, которые в равной степени пригодны как для начальной, так и для поддерживающей терапии АГ. В ряде клинических ситуаций АК обладают определенными преимуществами перед другими группами препаратов, т.е. этим препаратам следует отдавать предпочтение у пожилых больных, у больных с изолированной систолической гипертензией, у больных с сопутствующей стенокардией, а также при заболеваниях периферических артерий и атеросклеротических изменениях в сонных артериях [1]. Появление АК второго поколения сделало лечение ими не только более удобным (их назначают 1 или 2 раза в день), но и более безопасным. Необходимо отметить и то, что благоприятное влияние на прогноз АГ справедливо только для АК пролонгированного действия, и в этом отношении они не отличаются от других антигипертензивных препаратов [2, 3, 4]. Наиболее изученным препаратом этой группы является амлодипин, именно с этим препаратом был проведен целый ряд крупных клинических исследований, убедительно показавших высокую эффективность и безопасность его использования. Неудивительно, что именно амлодипин стал одним из широко назначаемых и используемых сердечно-сосудистых препаратов в США. В Рос-

сии данный препарат также пользуется популярностью, однако высокая стоимость оригинального препарата (Норваска®) заметно ограничивает его применение в клинической практике.

В последнее время на фармацевтическом рынке в России появилось сразу несколько препаратов-дженериков Норваска®, производимых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. По-видимому, все они прошли необходимые предрегистрационные процедуры и, в частности, испытания на биоэквивалентность. Однако данные этих испытаний не публикуются и недоступны практическим врачам. Хорошо известно, что даже идеальные данные по биоэквивалентности не могут гарантировать, что препарат-дженерик (или воспроизведенный препарат) будет полностью соответствовать оригинальному препарату по оказанному им терапевтическому эффекту. Четкий ответ о терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов могут дать только прямые сравнительные клинические исследования. По разным причинам фармацевтические компании довольно редко решаются на проведение исследований такого рода.

Относительно недавно в России был зарегистрирован еще один дженерик Норваска® — Кардиопин®. Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату [5]. Безусловно, представляет практический интерес проведение кли-

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных (до лечения).
Результаты рандомизации ($M \pm m$)

	Кардиопин (n = 15)	Норваск (n = 15)	p
Пол (м/ж)	5/10	3/12	
Возраст (годы)	62,5 $\pm$ 2,6	59,2 $\pm$ 2,2	0,5
Давность АГ(годы)	13,7 $\pm$ 2,8	12,7 $\pm$ 3,0	0,8
ИМТ(кг/м ²)	27,6 $\pm$ 1,4	29,2 $\pm$ 0,9	0,3
САД(мм рт.ст)	157,7 $\pm$ 3,2	150,7 $\pm$ 3,7	0,2
ДАД(мм рт.ст)	95,2 $\pm$ 2,0	93,3 $\pm$ 2,0	0,5
ЧСС (в мин)	74,3 $\pm$ 2,2	71,0 $\pm$ 2,0	0,4

нического исследования по сравнению терапевтической эффективности Кардиопина® с оригинальным препаратом.

Цель исследования заключалась в изучении терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина: препарата Кардиопин® (амлодипин производства компании EGIS, Венгрия) и препарата Норваск® (амлодипин производства компании Pfizer, США) у больных с АГ.

Материал и методы

Для исследования были отобраны 30 пациентов с мягкой и умеренной АГ (140 < САД < 180 мм рт.ст. и/или 90 < ДАД < 110 мм рт.ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В исследование были включены 8 мужчин (26,7%) и 22 женщины (73,3%) в возрасте от 41 до 77 лет, средний возраст составил 61,2 $\pm$ 1,7 лет. Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила, в среднем, около 13,2 $\pm$ 2,9 года. До включения в исследование 22 человека (73,3%) получали различную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии, при этом у всех пациентов на момент отбора АД было выше «целевого» уровня, и, следовательно, эффект проводимой ранее терапии был расценен как неадекватный; остальные пациенты регулярного лечения не получали. У пяти пациентов регистрировалась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, антиангинальную терапию не принимали, четверо из них эпизодически принимали сублингвально нитроглицерин для купирования приступов стенокардии. У троих пациентов ранее был выявлен сахарный диабет II типа, по поводу которого они принимали сахароснижающие препараты, состояние их было расценено как компенсированное.

Исследование проводилось двойным слепым, рандомизированным перекрестным методом. Прото-

кол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГУ ГНИЦ ПМ и каждый участник давал письменное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с протоколом исследования, каждый пациент должен пройти два курса терапии амлодипином: препаратом Кардиопин® и препаратом Норваск®. Последовательность назначения курсов определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью около 14 дней, в течение которого пациенты не принимали никаких антигипертензивных препаратов. Лечение каждым препаратом продолжалось в течение шести недель. Препараты назначались 1 раз в день (утром), начальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут. Контроль артериального давления (АД) (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и ЧСС проводили в конце каждого контрольного периода, а также через две и шесть недель терапии. При недостаточном гипотензивном эффекте через две недели терапии (АД выше 140/90 мм рт.ст.) дозу амлодипина увеличивали до 10 мг/сут. После завершения курса лечения с первым препаратом и проведения контрольного периода проводился второй аналогичный курс терапии, но уже с другим изучаемым препаратом (если первым был Кардиопин®, то назначался Норваск® и наоборот). Учет и регистрация нежелательных побочных эффектов и явлений осуществлялась во время каждого визита.

Оценка антигипертензивного эффекта препаратов проводилась по результатам измерения АД: изменение от базового уровня по окончании 6-недельного курса терапии. Препарат считается эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст. или отмечалось снижение ДАД на 10 мм рт.ст. и более и/или САД на 20 мм рт.ст. и более.

Данные обрабатывали с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т. д.).

Результаты

Полностью курс лечения Кардиопином® завершили 29 человек, один пациент отказался от участия в исследовании, уже начав курс терапии препаратом. Курс лечения Норваском® завершили 28 человек: один пациент выбыл до начала приема препарата по причине отказа от участия в исследовании, второй — из-за развития побочных явлений.

Необходимо отметить, что пациенты, начавшие лечение с Кардиопина®, по основным клиническим характеристикам не отличались от пациентов,

Таблица 2

Показатели АД и ЧСС на фоне терапии Кардиопином® и Норваском® (M±m)

		Кардиопин	Норваск
Исходно	САД	155,7 ± 2,1	156,3 ± 2,1
	ДАД	95,4 ± 1,2	95,2 ± 1,5
	ЧСС	74,1 ± 1,7	74,0 ± 1,6
2 недели	САД	146,8 ± 2,7 ***	145,6 ± 2,6 ***
	ДАД	93,0 ± 1,7	91,0 ± 1,7 ***
	ЧСС	75,8 ± 2,3	77,5 ± 2,3
6 недель	САД	138,8 ± 1,5 ***	135,3 ± 2,0 ***
	ДАД	87,1 ± 1,5 ***	84,6 ± 1,0 ***
	ЧСС	77,8 ± 2,2	79,1 ± 1,7 *

Примечания: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, *** - $p < 0,001$, * - $p < 0,05$

лечение которых было начато с Норваска®. Представленные в табл.1 данные демонстрируют отсутствие достоверных отличий между обеими группами, что свидетельствует об однородности отбираемых пациентов и правильном проведении рандомизации.

Через 2 недели лечения Кардиопином® отмечалось достоверное снижение САД, а через 6 недель лечения регистрировалось достоверное снижение как САД, так и ДАД по отношению к исходным данным. На фоне терапии Норваском® достоверное снижение показателей САД и ДАД отмечалось уже через 2 недели терапии. Основные данные о динамике АД и ЧСС на фоне лечения обоими препаратами представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, Норваск® оказывал несколько более выраженный, по сравнению с Кардиопином®, эффект на снижение САД и ДАД, однако различия между препаратами не носили статистически значимого характера. На фоне приема обоих препаратов регистрировалось небольшое увеличение ЧСС, причем при приеме Норваска® это увеличение было статистически значимым ($p < 0,05$). На рис.1 показано, как изменялись показатели САД, ДАД и ЧСС в целом по группе через две и шесть недель лечения каждым из препаратов по отношению к исходным данным.

У пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, Кардиопин® в дозе 5 мг/сут был эффективен у 24% больных, 76% пациентов принимали Кардиопин® в дозе 10 мг/сут. Норваск® в дозе 5 мг/сут был эффективен у 25% пациентов, в соответствии с протоколом увеличение дозы до 10 мг/сут потребовалось у 75 % пациентов. Таким образом, для достижения желаемого эффекта при лечении обоими препаратами в большинстве случаев требовалась коррекция терапии и увеличение суточной дозы амлодипина до 10 мг/сут.

Средняя доза амлодипина в данном исследовании оказалась практически одинаковой и составила 8,79

Таблица 3

Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Кардиопин	Норваск
Гиперемия лица	1	-
Претибиальные отеки	3	3
Головная боль	1	1
Сердцебиение	1	1
Аллергический ринит	1	1
Головокружение	-	1
Кардиалгия	-	1
Всего	7	8

мг/сут ± 0,4 мг для Кардиопина® и 8,75±0,42 мг/сут для Норваска®.

В конце исследования достижение «целевого» уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст.) было зарегистрировано у 15 (58,6%) пациентов, получавших Кардиопин® и у 17 (60,7%) пациентов, получавших Норваск®, различия между препаратами были недостоверными ($p=0,49$). На рис. 2 представлены данные о количестве больных, у которых целевые значения АД были достигнуты на фоне приема 5 мг и 10 мг амлодипина.

При оценке эффекта препаратов по их влиянию на снижение САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст. оказалось, что Кардиопин® по данным критериям был эффективен у 16 (55,2%) пациентов, а Норваск® – у 20 (71,4%) пациентов. Различия между препаратами при данном анализе также носили недостоверный характер ($p=0,14$).

Во время исследования у 8-ми пациентов были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления, при этом у 2-х пациентов одинаковые побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов. Всего было отмечено 15 побочных явлений, из них 7 – на терапии Кардиопином® и 8 – на терапии Норваском®. Зарегистрированные во время исследования побочные реакции перечислены в табл. 3. Отмечавшиеся у одной пациентки на фоне приема Норваска® в дозе 5 мг/сут претибиальные отеки и сердцебиение и послужившие причиной прекраще-

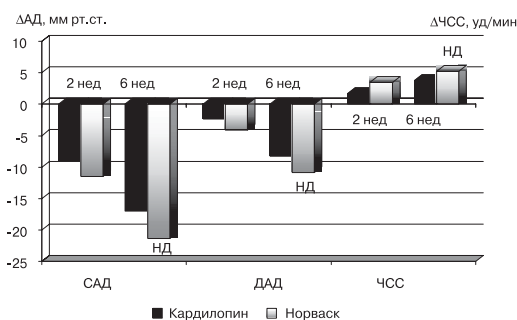


Рис. 1. Изменение САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии. Условные обозначения: нд – достоверных отличий между препаратами нет.

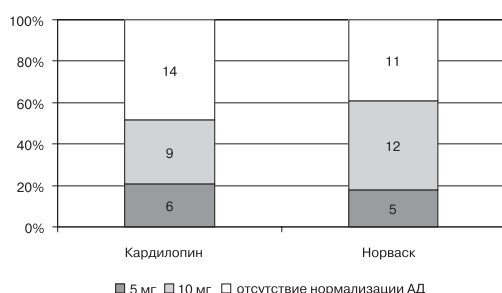


Рис.2. Количество больных с нормализацией АД при приеме 5 и 10 мг препарата и с отсутствием нормализации АД.

ния лечения этим препаратом, при приеме Кардилопина® в той же дозе не регистрировались. Во всех остальных случаях побочные явления не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии.

Обсуждение результатов

Как уже упоминалось ранее, в настоящее время зарегистрировано около десятка дженериков Норваска®, при этом далеко не для каждого зарегистрированного препарата имеются четкие данные о сопоставимости его клинического эффекта и эффекта оригинального препарата.

Проведенное исследование является редким примером прямого клинического сравнения оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследование проведено на должном методическом уровне: двойным слепым, рандомизированным, перекрестным методом. Кроме того, анализ результатов исследования показал, что наши данные в отношении эталонного препарата Норваска® полностью соответствуют многочисленным литературным данным об эффективности амлодипина у больных с АГ. По данным разных исследователей, на фоне терапии амлодипином САД снижается на 17,9 - 22,2 мм

рт.ст., а ДАД — на 9,9 - 15,1 мм рт.ст. [6, 7, 8]. Результаты исследования также согласуются с современными представлениями об эффективности монотерапии амлодипином: по данным разных авторов она эффективна у 65-75% пациентов [6, 8, 9]. Это позволяет сделать вывод об объективности и надежности данных, полученных в отношении препарата сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о почти полной сопоставимости антигипертензивного эффекта двух препаратов амлодипина: Кардилопина® и Норваска® у больных мягкой и умеренной АГ. При проведении статистического анализа с использованием стандартных методов описательной статистики оказалось, что по основным фармакодинамическим показателям — по снижению САД и ДАД, изменению ЧСС — между препаратами достоверных отличий выявлено не было. Не было выявлено также значимых отличий в отношении переносимости обоих препаратов и регистрации побочных явлений. Таким образом, можно считать, что препарат Кардилопин® по своим основным клиническим показателям вполне соответствует эталонному препарату амлодипина — Норваску®, т.е. является терапевтически эквивалентным.

Делая выбор между различными дженериками (а именно они, исходя из реальной социально-экономической ситуации, будут доминировать на рынке лекарственных препаратов в нашей стране), безусловное предпочтение надо отдавать тем из них, которые реально доказали свою терапевтическую взаимозаменяемость с оригинальным препаратом. Можно утверждать, что из доступных на сегодняшний день дженериков амлодипина Кардилопин® является единственным полноценно изученным (для других дженериков амлодипина прямых сравнений терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом не проводилось).

Литература

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet 200; 355: 1955-1964.
- Opie L., Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 315-322.
- Staessen J., Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials // Am. J. Hypertens. 2002; 15: 85S-93S.
- Anapharm Statistical Report № 99056.
- Emeriau J-P, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study // J. Hypertens. 2001; 19: 343-350.
- Lacourciere Y, Poirier L, Provencher P. Comparison of amlodipine and captopril in hypertension based on 24-hour ambulatory monitoring // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993; 22(suppl): 20-23.
- Ibrahim MM, el-Boghdady B, Zaghloul SS. Hemodynamic and 24-h blood pressure profile of amlodipine monotherapy // J. Hum. Hypertens. 1996; 10(7): 489-494.
- Frick MN, McGibney D, Tyler HM, et al. A dose-response study of amlodipine in mild to moderate hypertension // J. Intern. Med. 1989; 225: 101-105.

Abstract

The aim of the study was to assess in a double-blind, cross-over randomized trial the therapeutic equivalence of two amlodipine preparations (Cardilopin® and Norvasc®) in patients with arterial hypertension (AH). Thirty individuals with mild to moderate AH (mean age $61,2 \pm 1,7$) were examined. All participants were treated with Cardilopin® and Norvasc® in six-week courses; the course consequence was randomized. The initial daily dose of amlodipine was 5 mg, in non-responders it was increased to 10 mg 2 weeks later. Treatment efficacy was assessed by rest blood pressure (BP) dynamics. Patients started the treatment with Norvasc® or Cardilopin® did not differ by main clinical characteristics. During Cardilopin treatment, systolic BP (SBP) lowered from $155,7 \pm 2,1$ mm Hg to $138,8 \pm 1,5$ mm Hg ($p < 0,001$), diastolic BP (DBP) decreased from $95,4 \pm 1,2$ mm Hg to $87,1 \pm 1,5$ mm Hg ($p < 0,001$). Heart rate (HR) slightly increased – from $74,1 \pm 1,7$ beats per minute (bpm) to $77,8 \pm 2,2$ (non-significant). During Norvasc® treatment, SBP lowered from $156,3 \pm 2,1$ mm Hg to $135,3 \pm 2,0$ mm Hg ($p < 0,001$), and DBP – from $95,2 \pm 1,5$ mm Hg to $84,6 \pm 1,0$ mm Hg ($p < 0,001$). HR increased from $74,0 \pm 1,6$ to $79,1 \pm 1,7$ bpm ($p < 0,05$).

Authors conclude that Cardilopin® is equal to the «gold standard» amlodipine preparation, Norvasc®, by main clinical characteristics, and both medications are therapeutically equivalent to each other.

Keywords: arterial hypertension, amlodipine.

Поступила 19/07-2004

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

ЗАВИСИМОСТЬ ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ИБС ОТ СОДЕРЖАНИЯ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ЛИПОФИЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Шиман И.Г., Мазаев В.П., Попов Ю.М., Рязанова С.В., Кузнецова Г.В.

ГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России, Москва

Резюме

Для оценки влияния естественного уровня липофильных антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в жировой ткани больных, перенесших острый ИМ, на прогрессирование заболевания, были опрошены 60 пациентов, перенесших в 1991-1992 году острый ИМ и включенных в основную группу EURAMIC-study. В зависимости от наличия у пациентов признаков прогрессирования ИБС (смерть, ИМ, инсульт, операция реваскуляризации миокарда) они были разделены на две группы: 25 — без прогрессирования (группа бПр) и 35 — с прогрессированием ИБС (группа Пр). Для выявления совместного влияния основных факторов риска ССЗ, липофильных антиоксидантов и ПНЖК на отдаленный прогноз течения ИБС, а также оценки вклада отдельно взятого показателя, использовался многомерный пошаговый регрессионный анализ. Полученные данные показывают, что содержание каротиноидов и ПНЖК в жировой ткани больных с острым инфарктом миокарда оказывает влияние на отдаленный прогноз течения заболевания; низкий уровень ХС ЛВП у пациентов с острым инфарктом миокарда имеет выраженное неблагоприятное прогностическое значение; у больных нормостенического телосложения, перенесших острый инфаркт миокарда, дальнейшее увеличение ИМТ усиливает риск неблагоприятного исхода ИБС.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, отдаленный прогноз, роль липофильных антиоксидантов полиненасыщенных жирных кислот, ретроспективное исследование.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нашей стране и за рубежом по-прежнему занимает лидирующее место [1, 6, 7]. Профилактические меры, разработанные в течение последних 30 лет и направленные на коррекцию общеизвестных факторов риска (артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и курение), оказались весьма успешными [1, 6], но ИБС и ее грозное осложнение — инфаркт миокарда, по-прежнему остаются одними из самых частых причин смертности в России [7]. Еще в 1996 году в США, на 27-й конференции по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, одним из новых возможных факторов риска был назван окислительный стресс [18]. Он играет важную роль в патогенезе старения и широкого спектра ССЗ, в том числе — атеросклероза и ИБС.

Как известно, одним из механизмов атерогенеза является рецепторный захват макрофагами окисленных липопротеидов низкой плотности, которые образуются вследствие нарушения регуляции свободнорадикальных реакций и усиления процессов перекисного окисления липидов. На основании этого предположили, что предотвращение подобных процессов с помощью липофильных (жирорастворимых) антиоксидантов (таких, как витамин Е и каротиноиды) будет способствовать нормализации холестерин-транспортной функции липопротеидов и тормозить атерогенез [5].

Помимо антиоксидантов, внимание исследовате-

лей давно привлекали жирные кислоты, участвующие в синтезе большинства сложных липидов [2].

Уже более 20 лет назад было высказано предположение о влиянии n-3 (омега-3) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11]. В дальнейшем было показано, что народы, потреблявшие с пищей большое количество морских продуктов, богатых n-3 полиненасыщенными жирными кислотами, подвержены сердечно-сосудистым и другим заболеваниям в значительно меньшей степени, чем те, в чьем рационе преобладают мясные и молочные продукты, т.е. чья пища содержит много насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот n-6 ряда [2,10]. Считается, что этот эффект n-3 ПНЖК связан с их альтернативным участием в образовании эйкозаноидов, что приводит к образованию биологически неактивного тромбоксана A₂ и, равного по своим эффектам простагландину I₂, простагландина I₃ [9]. Вероятно, поэтому ПНЖК n-3 ряда способны уменьшать тромбообразование и снижать уровень артериального давления. Помимо этого, считается, что они способны снижать уровень холестерина и триглицеридов крови, а также риск возникновения опасных аритмий. Кроме того, имеются данные, что они, как и другие ПНЖК, за счет обилия в своей структуре двойных связей могут обладать антиоксидантными свойствами [8, 9, 11].

В то же время, до сих пор не существует единого мнения о целесообразности применения антиоксидантов и ПНЖК с целью профилактики ССЗ [3, 12]. Не проводилось и совместного изучения влияния липофильных антиоксидантов и ПНЖК на прогрессирование ИБС. Более того, в большинстве исследований изучались плазменные концентрации антиоксидантов, в то время как они подвержены значительным изменениям и плохо коррелируют с поступлением этих веществ с пищей [14]. Известно, что токоферолы и каротиноиды поступают в организм человека, в основном, с растительной пищей [5], n-6 ПНЖК — с молочными и мясными, а n-3 ПНЖК — с морскими продуктами [2]. Работы, посвященные изучению содержания антиоксидантов в жировой ткани человека, показали тесную корреляцию между их концентрацией в жировой ткани и поступлением с пищей. При этом через 4-6 месяцев наблюдения указанная корреляционная связь многократно возрастала [14].

Задача нашего исследования состояла в оценке влияния естественного уровня липофильных антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот в жировой ткани пациентов, перенесших острый ИМ, на прогрессирование заболевания в течение десятилетнего срока наблюдения.

Материал и методы

В 1991-1992 годах в Европе и России было проведено многоцентровое контролируемое исследование влияния естественного уровня антиоксидантов на развитие инфаркта миокарда и рака молочной железы — EURAMIC study (EUROpean study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Cancer of the breast). Клиника ГНИЦ ПМ МЗ РФ была одной из 11 клиник, участвовавших в исследовании влияния антиоксидантов на развитие острого инфаркта миокарда, как наиболее тяжелого осложнения ишемической болезни сердца [13].

Наши данные представлены по 85 пациентам, удовлетворявшим критериям включения (мужчины моложе 70 лет, отсутствие в анамнезе инсультов и онкологических заболеваний), с впервые возникшим острым инфарктом миокарда и давшим информированное согласие на участие в исследовании. Острый инфаркт миокарда был подтвержден специфическими изменениями на ЭКГ и увеличением уровня ферментов в крови. Все пациенты были госпитализированы в течение 24 часов с момента возникновения первых симптомов заболевания.

С использованием стандартных опросников, у всех, включенных в исследование, пациентов была собрана информация о наличии стенокардии и сахарного диабета, величине артериального давления и курении. Измерялись также следующие антропометрические показатели: рост, вес, с дальнейшим определе-

нием индекса массы тела (ИМТ), окружность талии (окТ) и окружность бедер (окБ). Содержание общего холестерина (общий ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови выражалось в ммоль/л и определялось ферментативным методом в Национальном общественном институте здоровья г. Хельсинки, Финляндия. Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) определялось после преципитации с сульфатом декстрана и хлоридом магнезии. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) высчитывался по формуле Фридволда [14].

Всем пациентам была произведена пункционная аспирационная биопсия подкожно-жировой клетчатки в ягодичной области по единой методике [14]. Образцы жировой ткани были получены в течение первых четырех дней с момента госпитализации. Концентрации α -токоферола (α -ТФ), γ -токоферола (γ -ТФ), α -каротина (α -car), β -каротина (β -car), ликопина и ретинола в жировой ткани, выраженные в мкг/г, определялись посредством реверс-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии в Институте токсикологии и питания (г. Цейст, Нидерланды). Содержание жирных кислот в биоптате определялось централизованно, на газовом хроматографе в Национальном общественном институте здоровья (г. Хельсинки, Финляндия). Содержание ПНЖК выражалось в процентах, от общего содержания жирных кислот в биоптате [14].

В период с октября 2001 по апрель 2002 года, посредством телефонного опроса, у пациентов, включенных в основную группу EURAMIC-study или их родственников, была получена информация о жизненном статусе за прошедшие 10 лет, антропометрические данные, данные об образе жизни, изменении диеты, проведенных оперативных и иных вмешательствах.

Помимо определенных в рамках EURAMIC-study показателей, нами дополнительно были подсчитаны следующие: для оценки воздействия всех каротиноидов — суммарное содержание каротиноидов (car), т.е. α -каротина, β -каротина и ликопина в жировой ткани. Для оценки группового воздействия полиненасыщенных жирных кислот: суммарное содержание всех n-6 ПНЖК (n-6) и n-3 ПНЖК (n-3); суммарное содержание длинноцепочечных ПНЖК n6 ряда (арахидоновой кислоты и ее предшественников — C20n6); суммарное содержание длинноцепочечных ПНЖК n-3 ряда (C22n3), являющихся альтернативным субстратом в биосинтезе эйкозаноидов; а также отношения всех n-3 ко всем n-6 кислотам (n3/n6) и длинноцепочечных n-3 к n-6 кислотам (C22n3/C20n6).

Неблагоприятным исходом заболевания считалось появление конечной точки (КТ), включавшей в себя: смерть от любой сердечно-сосудистой причины; возникновение инфаркта миокарда;

Таблица 1

Характеристика сформированных групп больных

Показатели	Группа бПр (n=25)	Группа Пр (n=35)	Величина достоверности (p)
Возраст (лет)	53,28±7,28	54,66±8,19	нд
ИМТ (кг/м²)	26,95±2,67	25,56±2,11	< 0,03
Прирост ИМТ (%) за период наблюдения	4,25±15,9	3,03±8,8#	нд
Отношение окТ/окБ	0,96±0,05	0,95±0,08	нд
Число выкуриваемых сигарет (шт. в день)	13,32±11,73	12,97±9,06	нд
Общий ХС (ммоль/л)	6,00±1,13	5,55±1,06	нд
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,17±0,26	0,96±0,20	< 0,001
ТГ (ммоль/л)	1,49±0,97	1,41±1,0	нд
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,16±1,06	3,96±0,90	нд

Примечание: нд - недостоверно; # отмечался достоверный прирост ИМТ внутри группы; $p < 0,05$.

возникновение инсульта;

проведение операции реваскуляризации миокарда.

В итоге нам удалось получить информацию о 60 пациентах (72,5%), которые, в зависимости от наличия у них за период наблюдения признаков прогрессирования болезни в виде появления конечной точки, были разделены на две группы: 25 пациентов вошли в группу без прогрессирования (группа бПр) и 35 – с прогрессированием (группа Пр).

Из табл. 1 видно, что пациенты групп Пр и бПр достоверно не различаются между собой по большинству основных факторов риска ССЗ. Выявлены лишь достоверные различия по уровню ХС ЛВП и ИМТ. Причем, в группе с прогрессированием ИБС отмечены меньшие значения ИМТ. В то же время, именно в группе Пр за десятилетний срок наблюдения выявлено достоверное увеличение ИМТ на 3%.

Многомерный пошаговый регрессионный анализ.

Для выявления совместного влияния основных

факторов риска ССЗ, липофильных антиоксидантов и ПНЖК на отдаленный прогноз течения ИБС, а также оценки вклада отдельно взятого показателя, использовался многомерный пошаговый регрессионный анализ. Были сформированы два типа моделей, описывающих влияние этих факторов на прогрессирование ССЗ. В них на исходном этапе включали ряд показателей.

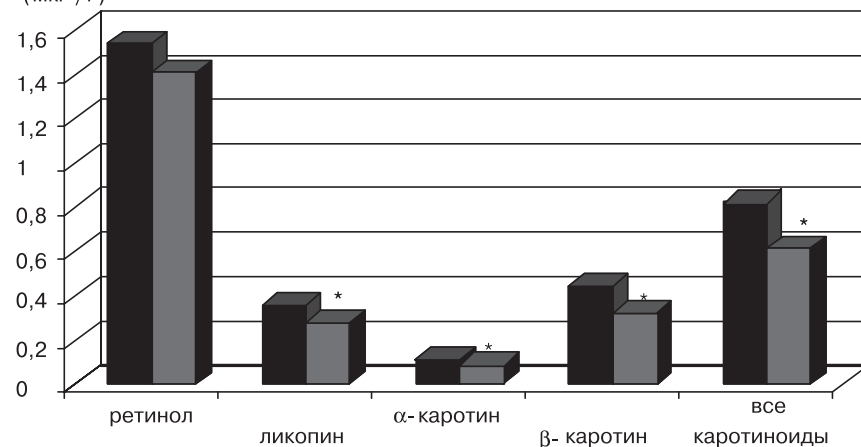
1. Оценка влияния ФР ССЗ и липофильных антиоксидантов, содержащихся в жировой ткани больных с острым ИМ, на прогрессирование ИБС (модель АО):

а) основные ФР прогрессирования ССЗ (возраст, курение, уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП, ИМТ);

б) суммарное содержание каротиноидов (ликопин, α -каротин, β -каротин) и α -токоферол.

2. Оценка влияния ФР ССЗ и содержания ПНЖК в жировой ткани больных с острым ИМ на прогрессирование ИБС (модель ПНЖК):

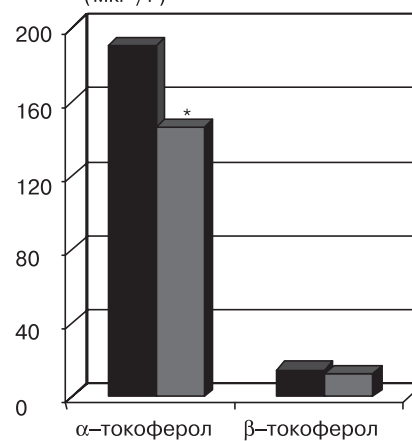
Содержание в жировой ткани (мкг / г)



Исследуемые антиоксиданты

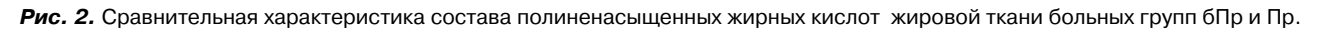
■ Группа больных с прогрессированием ■ Группа больных без прогрессирования * - $p < 0,05$

Содержание в жировой ткани (мкг / г)

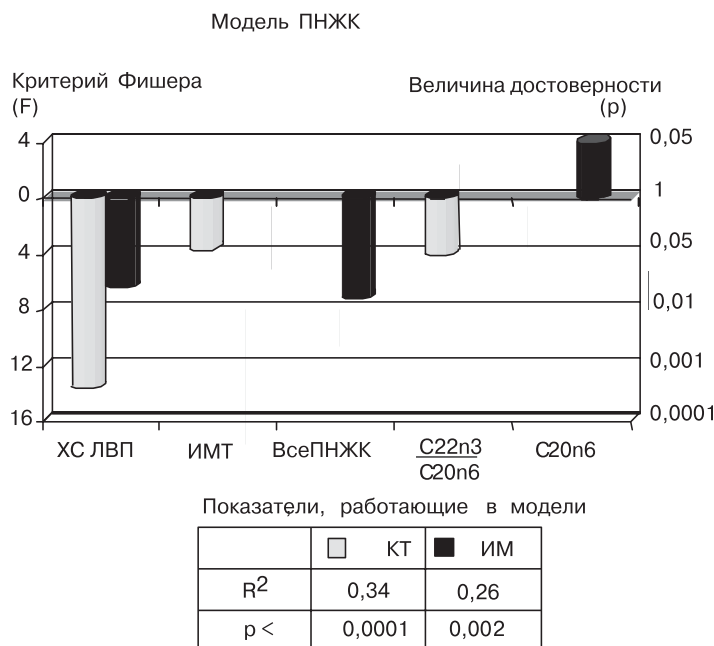
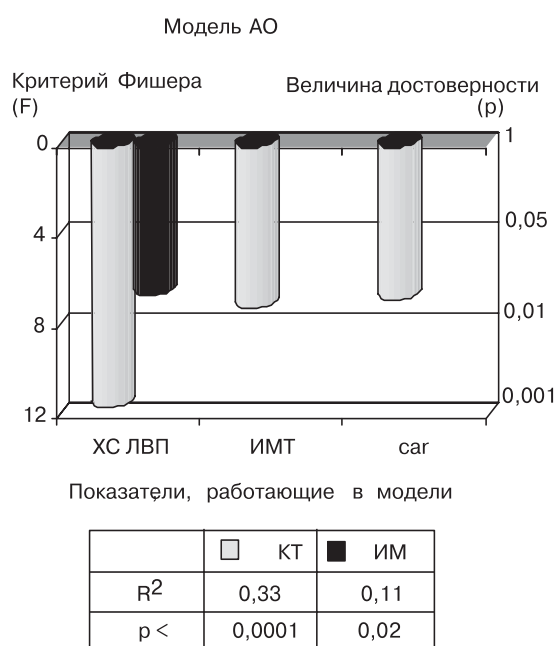


Исследуемые антиоксиданты

Рис. 1. Сравнительная характеристика состава липофильных антиоксидантов жировой ткани больных групп Пр и бПр.



При анализе содержания ПНЖК в жировой ткани больных с прогрессированием заболевания и без него (рис. 2) выявлено, что пациенты этих групп достоверно различаются ($p < 0,05$) только по величине отношения длинноцепочечных $n-3$ ПНЖК к арахидоновой кислоте и ее предшественникам (длинноцепочечным



□ Влияние на возникновение неблагоприятного исхода ИБС (конечной точки)

■ Влияние на возникновение повторного инфаркта миокарда

Примечание: направление влияния показателя: вверх – прямое, вниз – обратное

Рис.3. Результаты многомерного пошагового регрессионного анализа.

n-6 ПНЖК). Это отношение в группе Пр составило $0,57 \pm 0,29$, а в группе бПр – $0,7 \pm 0,19$.

В других показателях жирнокислотного состава жировой ткани не было выявлено существенных достоверных изменений. Выявлена тенденция ($p < 0,06$) к более высокому содержанию в жировой ткани дигмо-γ-линоленовой кислоты (C20N3) у пациентов группы Пр, по сравнению с бПр ($0,21 \pm 0,08\%$ и $0,17 \pm 0,06\%$, соответственно).

Суммарное содержание всех n-3 ПНЖК в группе Пр также имеет тенденцию ($p < 0,08$) к более низкому содержанию, чем в группе бПр ($0,97 \pm 0,36\%$ и $1,1 \pm 0,23\%$, соответственно).

Не было выявлено достоверных различий в суммарном содержании C22n3 кислот в группах Пр и бПр ($0,46 \pm 0,23\%$ и $0,54 \pm 0,16\%$), суммарном содержании C20n6 кислот ($0,85 \pm 0,19\%$ и $0,78 \pm 0,15\%$) и в отношении n3/n6 ($0,07 \pm 0,03$ и $0,08 \pm 0,02$, соответственно).

В результате проведенного многомерного пошагового регрессионного анализа (рис. 3) в группе пациентов, перенесших острый ИМ, выявлено сильное прогностическое влияние модели АО в отношении развития неблагоприятного исхода ИБС (возникновение КТ) ($R^2=0,33$; $p < 0,0001$) и среднее – в отношении возникновения повторного ИМ ($R^2=0,11$; $p < 0,02$). На отдаленный риск неблагоприятного исхода влияют низкий уровень ХС ЛВП ($p < 0,002$), близкие к нор-

мальным значения ИМТ на момент возникновения острого ИМ ($p < 0,01$) и низкое суммарное содержание каротиноидов в жировой ткани ($p < 0,02$). На риск возникновения повторного ИМ – только низкий уровень ХС ЛВП ($p < 0,02$).

Выявлено также и сильное прогностическое влияние модели ПНЖК как в отношении развития неблагоприятного исхода ИБС (возникновение КТ) ($R^2=0,30$; $p < 0,0002$), так и в отношении возникновения повторного ИМ ($R^2=0,26$; $p < 0,002$). На отдаленный риск неблагоприятного исхода в этой модели влияет низкий уровень ХС ЛВП ($p < 0,0005$) и низкий показатель отношения C22n3/C20n6 кислот ($p < 0,05$). На риск возникновения повторного ИМ – низкое содержание суммарного количества ПНЖК ($p < 0,01$), низкий уровень ХС ЛВП ($p < 0,02$) и повышенное содержание C20n6 кислот в жировой ткани ($p < 0,05$).

Обсуждение

Оптимизм в отношении роли, которую витамины с антиоксидантными свойствами могут играть в профилактике ИБС, несколько уменьшился после опубликования результатов плацебо-контролируемых исследований [3]. Например, в исследовании HOPES с участием 2545 женщин и 6996 мужчин, оценивали влияние приема витамина Е (400 Ед) в течение 4,5 лет на развитие ССЗ. Было показано, что витамин Е не

повлиял на частоту случаев развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ [20]. В рандомизированном исследовании Cambridge Antioxidant Study [19] более 2000 больных с ИБС получали либо плацебо, либо витамин Е (по 400 или 800 МЕ/сут). Медиана продолжительности наблюдения составила 1,4 года. В группе витамина Е риск развития нефатального ИМ оказался ниже на 77%, но смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в обеих группах оказалась одинаковой.

Расхождения в результатах крупных исследований могут быть связаны с целым рядом факторов, включая различия в структуре исследований, использование разных доз антиоксидантов и разную оценку клинических исходов. Помимо этого, например, данные наблюдательных исследований трудно сравнивать с данными, полученными в ходе рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивалась эффективность приема витаминов с пищей и уровень антиоксидантов в сыворотке крови.

В основном, во всех вышеперечисленных исследованиях изучали прием различных антиоксидантов в виде пищевых добавок, как средство первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Результаты нашего исследования позволяют сделать заключение, что у больных, перенесших ИМ, снижение уровня липофильных антиоксидантов в жировой ткани способствует прогрессированию заболевания. Более того, при проведении многомерного пошагового регрессионного анализа было выявлено, что, помимо основных ФР ССЗ, на прогрессирование ИБС влияет только суммарный уровень каротиноидов. Частично это подтверждается и работами, показывающими, что содержание антиоксидантов в организме человека влияет на риск возникновения инфаркта миокарда [15].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что низкий уровень ССЗ в таких странах как Гренландия, Япония и Нидерланды скорее всего, связан с потреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием $n3$ -ПНЖК [11]. В ряде проспективных исследований было показано, что употребление с пищей рыбы может снизить смертность от ИБС [10]. Так, по данным D. Kromhout et al [16], в проспективном исследовании среди 852 мужчин среднего возраста, принимавших с пищей >30 г рыбы в день на протяжении 20 лет, смертность от ИБС была в 2 раза ниже, чем у лиц, вообще не употреблявших рыбу.

В нашем исследовании, при сравнительном анализе процентного содержания ПНЖК в жировой ткани выявлено, что у больных, перенесших острый ИМ, снижение показателя отношения длинноцепочечных $n3$ к $n6$ кислотам (C22n3/C20n6) приводит к прогрессированию заболевания. Подтверждают это и данные многомерного пошагового регрессионного анализа.

Можно предположить, что у больных группы бПр содержание C22n3 кислот выше, а арахидоновой кислоты и ее предшественников (C20n6) ниже, чем у пациентов группы Пр. Как известно, арахидоновая кислота является субстратом для синтеза простагландинов, активирующих агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию [2, 8, 9]. В то же время, высшие длинноцепочечные $n3$ ПНЖК (C22n3) обладают антиатерогенными свойствами [11]. Действительно, результаты нашего исследования показывают, что содержание C22n3 кислот у больных группы бПр составляет 0,54%, а у больных группы Пр — 0,46%, тогда как среднее содержание C20n6 кислот в группах бПр и Пр равно 0,78% и 0,85%, соответственно. Отсутствие статистической достоверности этих различий, вероятно, обусловлено небольшой численностью больных в группах.

Кроме того, многомерный пошаговый регрессионный анализ показал, что на развитие повторного ИМ влияет недостаток суммарного содержания всех ПНЖК в жировой ткани и избыток содержания арахидоновой кислоты и ее предшественников (C20n6 кислот).

Проведение многомерного пошагового регрессионного анализа позволило оценить влияние на прогрессирование ИБС липофильных антиоксидантов и ПНЖК совместно с основными ФР (возраст, курение, ИМТ, липидный спектр крови). Так, по данным Goldschmidt MG и соавт., уменьшение содержания ХС ЛВП <0,9 ммоль/л сопровождалось четырехкратным увеличением риска смертности от ИБС [13]. Результаты нашего исследования подтвердили влияние на прогрессирование ИБС холестерина ЛВП, играющего в организме антиатерогенную роль, обусловленную активностью ЛВП-опосредованного обратного транспорта холестерина [1, 6].

Было выявлено, что у больных, перенесших острый ИМ, сниженный уровень ХС ЛВП оказывает влияние как на прогрессирование ИБС, так и на возникновение повторного ИМ.

Интересным оказался тот факт, что на прогрессирование ИБС у больных, перенесших острый ИМ, оказал влияние более низкий ИМТ. Известно, что наиболее благоприятным диапазоном ИМТ, с точки зрения устойчивых проявлений коронарного атеросклероза у больных ИБС, является интервал 25-26,9 кг/м² [1,4,6]. Имеются эпидемиологические данные, что при низких значениях ИМТ наблюдается не снижение смертности от ССЗ, а ее увеличение. Этот перегиб происходит при значениях индекса Кетле менее 23 кг/м², а по результатам некоторых исследований — при 25-27 кг/м² [17]. В нашей работе у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, у которых в последующем были выявлены неблагоприятные исходы ИБС (группа Пр) среднее значение ИМТ составило

25,56 кг/м², в то время как у пациентов без прогрессирования (группа бПр) – 26,95 кг/м² (табл. 1, $p < 0,03$). Однако, именно у пациентов группы Пр в последующем наблюдалась достоверная ($p < 0,05$) прибавка ИМТ на 3%. Таким образом, на момент возникновения неблагоприятного исхода заболевания ИМТ у пациентов этой группы, в среднем, составил 26,7 кг/м². У больных группы бПр увеличение ИМТ в последующие 10 лет не наблюдалось. Это дало основание предположить, что именно дальнейшее увеличение ИМТ у пациентов, перенесших острый ИМ, оказало неблагоприятное воздействие на прогрессирование ИБС.

Выводы

1. Содержание каротиноидов и ПНЖК в жировой

ткани больных с острым инфарктом миокарда оказывает влияние на отдаленный прогноз течения заболевания. Поэтому основное внимание пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, нужно обращать на необходимость достаточного и сбалансированного поступления этих веществ с соответствующими продуктами питания.

2. Низкий уровень ХС ЛВП у пациентов с острым инфарктом миокарда имеет выраженное неблагоприятное прогностическое значение.

3. У больных нормостенического телосложения, перенесших острый инфаркт миокарда, дальнейшее увеличение ИМТ усиливает риск неблагоприятного исхода ИБС.

Литература

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. Москва, 2000.
2. Васильковский В.Е. Липиды. Соросовский образовательный журнал, 1997, № 3. С. 32-37.
3. Грацианский Н.А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений. Кардиология 2002, № 2. С. 85.
4. Жаргалова Т.В., Матвеева С.В., Мазаев В.П., Олферьев А.М., Гундаров И.А. Интенсивность поражения левой коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца при разных уровнях индекса массы тела. Российский национальный конгресс кардиологов. Тезисы докладов, Москва, 2000, С. 102.
5. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. — М.: НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, 2000, - 59 с.
6. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. — М.: Медицина, 1990. — 160 с. — (Б-ка практич. врача. «Сердечно-сосудистые заболевания»).
7. Смертность населения Российской Федерации, 2001 год. (Статистические материалы). — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2002.
8. Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function// Cardiovascular Research, 2001; 52: 361-371.
9. Angerer P, von Schack C. N-3 p polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system// Curr. Opin. Lipidol. - 2000; 11: 57-63.
10. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet and Reinfarction Trial (DART)// Lancet, 1989; 2: 757-761.
11. Dyerberg J, Bang HO, Stoffensen E. et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis//Lancet, 1978; 2: 117-119.
12. GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial// Lancet, 1999; 354: 447-455.
13. Goldschmidt M.G., Barret-Conner E., Edelstein S.L. et al. Dyslipidaemia and ischaemic heart disease mortality among men and women with diabetes// Circulation, 1994; 89: 991-997.
14. Kardinaal A.F., van 't Veer P., Kokl F.J. et al. EURAMIC Study: antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. Design and main hypotheses// Eur. J. Clin. Nutr. 1993 Oct; 47 Suppl 2: S64-72.
15. Kohlmeier L., Kark J.D., Gomez-Gracia E. et al. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study//Am. J. Epidemiol. 1997 Oct 15; 146 (8): 618-626.
16. Kromhout D, Bosschiet EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease // N. Engl. J. Med., 1985; 312: 1205-1209.
17. Lars A Carlson, Lars Erik Bottiger. Risk factors For Ischemic Heart Disease in men and women// Acta Med. Scand. 1985; 218: 207-211.
18. Pasternak R.C., Grundy S.M., Levy D., Thompson P.D. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease// J. Am. Coll. Cardiol. - 1996; 27: 978-90.
19. Stephens S.G., Parsons A., Schofield P.M. et al. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)//Lancet, 1996; 347: 781-6.
20. Yusuf S., Dagenais G., Pogue J. et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators// N. Engl. J. Med., 2000 Jan 20; 342 (3): 154-160.

Abstract

To assess influence of the natural fat tissue levels of lipophylic antioxidants and polyunsaturated fatty acids (PUFA) in patients with acute myocardial infarction (MI), on coronary heart disease (CHD) progression. Sixty patients, who had MI in 1991-92, were surveyed and included into the main group of EURAMIC study. According to the variants of CHD progression (death, recurrent MI, stroke, myocardial revascularization), all participants were divided into two groups: 25 individuals without CHD progression (Pr-), and another 35 – with CHD progression (Pr+). To study complex influence of traditional CVD risk factors, lipophylic antioxidants and PUFA levels on the long-term prognosis, as well as for assessing the individual input of each variable, multiple regression analysis was used. The results obtained have demonstrated the following: 1. Carotenoid and PUFA levels in fat tissue of acute MI patients did influence the long-term prognosis of CHD. 2. In patients with MI, decreased level of low-density lipoprotein cholesterol was a significant predictor of poor prognosis. 3. In initially normostenic MI patients, further increase in body mass index associated with worse CHD prognosis.

Поступила 23/06-2004

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ОБУЧАЮЩИХ ПРОГРАММ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Турсалиева Д.К., Романова Т.А., Джумагулова А.С.

Национальный центр кардиологии и терапии МЗ Кыргызской Республики, Бишкек

Резюме

С целью изучения влияния обучающих программ на динамику клинической симптоматики и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ЭГ был проведен анализ результатов работы Кыргызского клуба больных гипертонией. Оценивали осведомленность о болезни, комплаентность, регулярность терапии, владение навыками самоконтроля давления, динамику факторов риска и «конечных точек» исходно и через 2 года у 320 больных ЭГ г. Бишкек. В результате обучения у больных повысился уровень знаний о своем заболевании, снизилась частота факторов риска, что сопровождалось значительным улучшением клинической симптоматики заболевания.

Ключевые слова: эссенциальная гипертония, эффективность обучающих программ, вторичная профилактика.

При лечении ряда заболеваний внутренних органов в последнее время все большая роль отводится обучению больных. На примере таких патологий, как сахарный диабет и бронхиальная астма, было показано, что информированность больных об имеющемся у них заболевании и обучение пациента основам самоконтроля приводит к улучшению компенсации, уменьшению частоты осложнений, улучшению качества жизни пациентов [7]. Что же касается эссенциальной гипертонии (ЭГ), то накопленный клинический опыт показал, что лишь треть больных ЭГ, нуждающихся в постоянной лекарственной терапии, получают адекватное лечение. У остальных же заболевание не контролируется и является одной из причин высокой инвалидизации и смертности [2]. Одной из причин столь неудовлетворительных результатов является отсутствие комплаентности пациентов к постоянной терапии, что связано с недостаточностью имеющейся информации о своем заболевании, отсутствием навыков самоконтроля, адекватной осведомленности в необходимости реализации немедикаментозных и лекарственных методов лечения [5, 6].

Наряду с этим, современные достижения медицинской науки свидетельствуют о принципиальной возможности длительного немедикаментозного и лекарственного контроля артериального давления (АД), обеспечивающего обратное развитие заболевания и снижение частоты осложнений [3]. Профилактика осложнений заболевания и контроль эффективности его лечения требуют оптимального участия пациентов, возможного только при тесном взаимодействии врача с больным и обучении последнего навыкам самоконтроля. В связи с этим, особо актуален вопрос о повышении уровня знаний больного по вопросам ЭГ, ее профилактики, способах контроля АД, а также о немедикаментозных и фармакологических методах лечения [1, 2]. Исследования, проведенные в рамках программы СИНДИ, показали, что более совершенное обучение пациентов в комбинации с немедикаментозным лече-

нием в большинстве случаев может способствовать снижению АД и явиться экономически более выгодным для самой системы здравоохранения. Кроме того, важным представляется обучение как самого больного, так и его родственников правильному пониманию проявлений заболевания, адекватному отношению их как к немедикаментозным методам лечения, так и, если это необходимо, к длительной поддерживающей лекарственной терапии [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния обучающих программ на динамику клинической симптоматики и некоторых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ЭГ.

Материал и методы

У 320 больных обоих полов с различной тяжестью ЭГ проводилась оценка эффективности применения обучающих программ. Диагноз ЭГ устанавливался на основании клинико-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ. У всех больных исходно изучалась встречаемость основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (избыточной массы тела, гиперхолестеринемии, курения, физической гиподинамии). Оценка исходного уровня осведомленности больных о своем заболевании проводилась до начала обучения по анкете, включающей 10 вопросов, касающихся причин развития болезни и ее профилактики, подходов к лечению, возможного участия больного в контроле своего состояния.

На основании анализа анкет, все больные были разделены на 2 группы. Первая группа больных (200 человек) получала стационарное лечение и проходила обучение на базе отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии при МЗ КР и последующим диспансерным наблюдением в “Кыргызском клубе гипертонии” (ККГ), вторая (контрольная) группа (120 больных) наблюда-

Таблица 1

Динамика осведомленности о своем заболевании больных эссенциальной гипертензией, прошедших и не прошедших обучение

Степень осведомленности	1-я группа				2-я группа			
	Фон		Через 2 года		Фон		Через 2 года	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хорошая	14	7	94	47**	11	9	16	13
Удовлетворительная	141	70	101	51**	74	62	71	59
Неудовлетворительная	45	23	5	2**	35	29	33	28

Примечание: ** – $p < 0,01$

лась в поликлиниках г. Бишкек по месту жительства. Группы были сопоставимы между собой по возрасту, числу мужчин и женщин, длительности заболевания.

После оценки исходного уровня знаний, в первой группе больных начата реализация образовательных программ с использованием индивидуального метода в сочетании с семейным подходом. Данная программа включала в себя занятия с каждым пациентом, с учетом характера и формы заболевания, с привлечением одного из членов его семьи (по возможности — лидера). Занятия строились в виде бесед продолжительностью 30–40 мин. В целом пациент проходил 7 занятий. В результате общения с врачом больной и члены его семьи получали представление об ЭГ. Объем информации и преимущественное освещение тех или иных аспектов лечения и профилактики осложнений зависели от индивидуальных особенностей течения заболевания у каждого конкретного больного. Параллельно с этим больные обеспечивались специальными памятками для самостоятельного изучения, в которых освещались основные вопросы немедикаментозных методов лечения ЭГ, необходимости самоконтроля своего состояния, обучались правильному измерению АД и пульса.

После прохождения первого курса обучения и отработки адекватной антигипертензивной терапии больные первой группы были взяты на диспансерное наблюдение. Диспансерное наблюдение включало в себя регулярное (1 раз в 3 месяца) посещение ККГ, где они проходили повторные занятия по неусвоенному материалу, у них оценивалось клиническое течение заболевания, в случае необходимости вносились коррективы в лечение. При использовании семейного метода программа обучения строилась с учетом выявленных факторов риска у членов семьи.

Через 2 года у больных ЭГ обеих групп вновь оценивалась степень осведомленности о заболевании, собирався анамнез, изучалась распространенность модифицируемых факторов риска, а также проводилось общеклиническое обследование, электрокардиография в 12 стандартных отведениях и эхокардиографическое исследование (эхокардиограф SSH — 40A, фирмы “Toshiba”, Япония).

Статистическая обработка полученного материала

проводилась с использованием стандартных статистических программ.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных, представленных в табл. 1, сравниваемые группы больных в исходном состоянии имели довольно низкую степень осведомленности о своем заболевании. Так, почти у трети больных обеих групп последняя была признана неудовлетворительной. Почти все опрашиваемые не имели представления о сущности своего заболевания, о возможных осложнениях нелеченной гипертензии (мозговом инсульте, инфаркте миокарда, сердечной и почечной недостаточности, потери зрения). Две трети опрашиваемых имели неправильное представление о тактике коррекции повышенного кровяного давления, возможности использования немедикаментозных методов лечения.

Результаты повторного анкетирования, проведенного через 2 года после начала обучения, показали, что в 1-й группе больных ЭГ значительно повысилась осведомленность о своем заболевании, методах контроля за своим состоянием. Обученные пациенты продемонстрировали высокую готовность к реализации всех мер, включая немедикаментозные и лекарственные методы, направленные на профилактику осложнений заболевания и его обратное развитие. Так, среди этих пациентов значительно снизилась распространенность таких важных составляющих сердечно-сосудистого риска, как избыточный вес ($p < 0,001$) и физическая гиподинамия ($p < 0,001$). Значительно, хотя и недостоверно, уменьшилось количество курящих и пациентов с сопутствующей гиперхолестеринемией ($p > 0,05$).

В то же время, у необученных пациентов, наблюдавшихся в поликлиниках по месту жительства, наряду с отсутствием динамики в уровне осведомленности о заболевании (табл. 1), отмечалась тенденция к нарастанию степени сердечно-сосудистого риска и увеличению распространенности избыточного веса, гиперхолестеринемии, гиподинамии (табл. 2). Количество курящих лиц среди больных ЭГ 2-й группы недостоверно снизилось, при этом бросили курить пациенты, у которых развились те или иные осложне-

Таблица 2

Динамика основных факторов риска у больных эссенциальной гипертензией, прошедших и не прошедших обучение

Факторы риска	1-я группа		2-я группа	
	Фон	Через 2 года	Фон	Через 2 года
Избыточный вес (ИМТ>25 кг/м ²), %	48,0	31,5**	49,1	51,7 нд
Курение, %	40,5	34,5 нд	45,0	39,2 нд
Гиперхолестеринемия (>5,2 ммоль/л), %	36,0	29,0 нд	40,0	45,0 нд
Физическая гиподинамия (ходьба не менее 7 км в неделю), %	56,0	35,5**	57,5	62,5 нд

Примечание: ** – $p<0,001$; нд – различия недостоверны.

ния ЭГ (инфаркт миокарда, мозговой инсульт).

Учитывая, что современные гипотензивные средства при длительном и регулярном приеме способны значительно снизить частоту развития осложнений эссенциальной гипертензии, а также улучшить качество жизни пациентов, мы оценили влияние обучающих программ на приверженность больных к медикаментозному лечению.

При анализе лекарственного анамнеза до и через 2 года после обучения обнаружена прямая зависимость между повышением степени осведомленности пациентов о своем заболевании и приверженности (комплаентности) их к длительному лекарственному лечению. Так, если в фоновых условиях только 7% больных ЭГ 1-й группы получали регулярную поддерживающую терапию, то к концу срока наблюдения этот показатель увеличился до 76% ($p<0,01$). При этом, частота пропусков приема гипотензивных средств у обученных пациентов значительно снизилась, по сравнению с фоновыми значениями, и не превышала 1-2 раз в неделю, что также свидетельствует о повышении ответственности самих пациентов за состояние своего здоровья. Под влиянием регулярной медикаментозной терапии в сочетании с нелекарственными методами лечения у больных ЭГ 1-й группы отмечалась значительная положительная динамика со стороны клинической симптоматики. Так, если в фоновых условиях только 40% больных имели мягкую гипертензию, а 60% пациентов – умеренную и тяжелую АГ, то к концу срока наблюдения у обученных больных регистрировалось существенное улучшение уровней АД: у 62% больных отмечалась стабильная

нормализация АД, мягкую артериальную гипертензию имели лишь 32% больных и лишь у 6% пациентов регистрировалась умеренная гипертензия.

В то же время, подавляющее большинство необученных пациентов (2-я группа) продолжало принимать лекарственные препараты нерегулярно, предпочитая курсовое лечение внутривенным введением таких средств как дибазол, магния, папаверин, либо принимали гипотензивные средства периодически, только при резком повышении АД и ухудшении самочувствия. В этой группе больных отсутствие регулярной медикаментозной и нелекарственной терапии способствовало прогрессированию заболевания, что проявлялось существенным увеличением числа пациентов с тяжелой гипертензией (с 21% до 36%). В то же время, почти вдвое уменьшилось количество пациентов с мягкой гипертензией (с 41% до 28%) в виду того, что произошел переход больных из категории мягкой гипертензии в категорию умеренной и тяжелой гипертензии.

Известно, что длительно сохраняющееся повышенное кровяное давление приводит к поражению органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, головного мозга, глаз. Именно изменения в этих органах, совместно с уровнем АД, определяют прогноз и исходы ЭГ. Наличие признаков органических поражений при гипертензии резко ухудшает прогноз заболевания и повышает сердечно-сосудистую смертность. В связи с этим, мы оценили влияние обучающих программ на течение и исходы ЭГ. Для оценки эффективности проведенного обучения нами были избраны клинические «конечные точки» (развитие гипертрофии ле-

Таблица 3

Динамика «конечных точек» больных эссенциальной гипертензией, прошедших и не прошедших обучение

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Фон	Через 2 года	Фон	Через 2 года
Встречаемость ГЛЖ (%)	44	32*	36	41
Развитие мозгового инсульта (%)	-	0,5	-	6,6**
Присоединение КБС (%)	-	3,5	-	12,5**

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

вого желудочка (ГЛЖ), мозгового инсульта, присоединение коронарной болезни сердца), которые поддаются строгому однозначному определению.

Как следует из данных, представленных в табл. 3, к концу второго года обучения и проведения корригирующей терапии у больных ЭГ 1-й группы, имеющих фоновые эхокардиографические признаки ГЛЖ, регистрировалась достоверная регрессия массы миокарда левого желудочка. Течение заболевания лишь у 1 больного (0,5% случаев) осложнилось развитием ишемического инсульта и у 7 больных (3,5%) присоединилась коронарная болезнь сердца.

В отличие от 1-й группы больных во 2-й группе пациентов отмечалась тенденция к прогрессированию ГЛЖ. У них достоверно чаще течение заболевания осложнялось развитием мозгового инсульта (у 8 пациентов – 6,6% случаев) и присоединением коронарной болезни сердца (у 15 пациентов – 12,5%).

Успех лечения обученных больных был обусловлен не только тщательным соблюдением здорового образа жизни и регулярным приемом препаратов, но и, в значительной мере, спектром применяемых антигипертензивных средств. Так, в фоновых условиях среди больных обеих групп преобладали клофелин (63%), адельфан (44%), раунатин (43%) и коротко действующие антагонисты кальция (31%). Частота назначения других лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики) в сумме не превышала 25%.

Результаты повторного обследования, проведенного через 2 года после начала обучения, свидетельствуют о значительном изменении спектра применяемых гипотензивных препаратов у обученных больных. Так, наиболее часто больные 1-й группы использовали ан-

тагонисты кальция длительного действия (54%), бета-блокаторы (47%) и диуретики (38%). Несколько реже – ингибиторы АПФ (26%) и клофелин (18%). Практически не применялись такие средства как адельфан, раунатин, резерпин (менее 5%). Напротив, в группе необученных пациентов частота использования различных групп антигипертензивных препаратов не претерпела существенных изменений.

Таким образом, полученные результаты показали, что использование образовательных программ в комплексном лечении ЭГ позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии как вследствие повышения комплаентности больных к лечению, так и за счет коррекции других модифицируемых факторов риска.

Выводы

1. Обучение больных эссенциальной гипертензией достоверно повышает уровень их знаний о своем заболевании, что улучшает комплаентность к проводимым немедикаментозным и лекарственным методам лечения, направленным на предупреждение осложнений заболевания.

2. Повышение знаний больных эссенциальной гипертензией о своем заболевании, методах коррекции повышенного АД и правильного использования как немедикаментозных, так и лекарственных методов лечения, сопровождается значительным улучшением клинической симптоматики заболевания и, что особенно важно, способствует регрессии ГЛЖ, снижению частоты развития мозговых инсультов и присоединения коронарной болезни сердца, что, в целом, улучшает течение болезни и прогноз жизни.

Литература

1. И.М., Шоничев Д.Г., Козлова В.Г. и соавт. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертензией (опыт «Школы пациента с артериальной гипертензией»)/ Тер. архив 2000.- № 1.- С. 47-51.
2. В.С.Волков, Д.Ю.Платонов. Контроль артериальной гипертензии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования)/Кардиология 2001.- №9.- С. 22-25.
3. Калинина А.М., Чазова Л.В. Влияние многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на прогноз жизни (10-летнее наблюдение)/Тер.архив. 1998.- №1.- С. 8-12
4. Р. Г. Оганов. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике//Кардиология 1999.- №2.- С. 4-10.
5. Lacroix A, Assal J-P. Therapeutic Education of patients (New approaches to chronic illness)/Edition Vigot 2000. – P. 203 -206.
6. Leiter LA, Abbott D, Campbell NR, Mendelson R, et al. Lifestyle Modifications to prevent and control Hypertension 2, 3,5 CMAJ 1999. – 160 (suppl.).- P. 13–30.
7. Williams MV, Baker DW, Parker RM et al. Relationship of functional Health literacy to patients' knowledge of their chronic disease. A study of patients with hypertension and diabetes//Arch. Intern. Med. 1998. – 158. – P. 166–172.

Abstract

To study educational programs' dynamic influence on clinical symptoms and modifiable cardiovascular risk factors in patients with essential hypertension (EH), the results of the Kyrgyz Hypertensive Patient Club activity were analyzed. At baseline and during the next two years of follow-up, authors assessed disease awareness level, treatment compliance and consistency, blood pressure self-control skills, risk factors dynamics, and end-point incidence in 320 Bishkek patients with EH. Due to the educational program, awareness level had risen, and risk factor prevalence had decreased, with parallel improving in clinical symptoms.

Keywords: essential hypertension, educational programs' efficacy, secondary prevention.

Поступила 16/06-2004

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

АПЕКСКАРДИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Козинский Н.А.¹, Люсов В.А.¹, Странин В.Г.²

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1¹, ВНИИССХ им. А.Н. Бакулева²

Резюме

Обследовано 134 больных ИБС в возрасте 28 – 63 лет: из них у 115 пациентов была стабильная стенокардия (ПФК), у 19 – инфаркт миокарда в анамнезе.

Всем больным проводили исследование АКГ с нитроглицерином в межприступном периоде. Динамика АКГ под действием нитроглицерина ограничилась у больных с окклюзией коронарных артерий лишь незначительным уменьшением асинергии систолической волны и уменьшением амплитуды предсердного комплекса. У больных без окклюзии наблюдалась полная нормализация апекскардиограммы.

Во всех случаях, по мере уменьшения и прекращения действия нитроглицерина, АКГ возвращалась к первоначальной кривой до приема нитроглицерина. Таким образом, была получена кривая АКГ с постоянной хронической безболевого спастикой не достигающей болевого порога, которая одновременно является выражением безболевого ишемии миокарда.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, диагностика, апекскардиография.

Актуальность диагностики безболевого ишемии миокарда (БИМ) ни у кого не вызывает сомнения. Клинический опыт свидетельствует о том, что значительная часть больных ИБС страдает безболевого ишемией миокарда, а прямых клинических ее проявлений не обнаружено. Статистически безболевая ишемия миокарда среди больных ИБС занимает 75-80% [2].

Все это требует дополнительных подходов и поисков методов диагностики.

В конце 60-х годов американскими исследователями А. Бенхимомом и Г. Димондом был изучен и представлен метод апекскардиографии (АКГ), который авторы предложили для диагностики ИБС [6]. На большом контингенте здоровых лиц был получен эталон нормы АКГ [11].

При клиническом обследовании больных с ИБС авторы установили повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке, графически выражающееся на АКГ в виде увеличения амплитуды предсердного комплекса, а также наличие асинергии (выбухания) систолической волны.

Результаты приведенного исследования полностью подтвердились в работах других авторов [1-5, 9, 10].

Кроме того, американскими исследователями было обращено внимание на выраженную и немедленную положительную динамику АКГ под действием нитроглицерина у больных ИБС [3-6, 8].

Как известно, наиболее важным действием нитроглицерина является способность вызывать релак-

сацию гладкой мускулатуры сосудов, особенно венозной сети, приводящую к уменьшению притока крови к сердцу, снижению давления в правом предсердии, в системе легочной артерии, а также давления в левом желудочке, вызывая, тем самым, снижение конечного диастолического давления, улучшая сократимость гипокинетических зон и способствуя их значительному уменьшению.

Материал и методы

Наблюдали 134 больных с достоверной ИБС (исключались больные с пороками сердца, неправильным ритмом). У 115 пациентов была стабильная стенокардия ПФК (из них у 27 больных была нормальная ЭКГ), у 19 больных был постинфарктный кардиосклероз. Всем пациентам проводили исследование ЭКГ, АКГ (с нитроглицерином), ЭхоКГ и коронарографию. Съемка АКГ осуществлялась на мингографе 82 фирмы Сименс – Элемма с помощью стандартного 860 заводского пульсового датчика с ЭКГ (запись 2-го стандартного отведения) и ФКГ.

Апекскардиограмма снималась больным через каждые 2 минуты в течение 30 минут после приема под язык одной таблетки нитроглицерина.

Результаты и обсуждение.

Съемка АКГ производилась в межприступном периоде. В процессе обследования прослежена динамика АКГ под действием нитроглицерина. В первые 10-15 минут кривая АКГ, как правило, быстро нормализуется у больных без окклюзии коронарных арте-

рий: предсердный комплекс оказывается в пределах до 8,5%, асинергия систолической волны полностью исчезает.

Расширяя коронарные артерии у больных без окклюзии коронарных артерий, нитроглицерин полностью нормализует кровоснабжение и приводит к восстановлению сократительной деятельности левого желудочка и давления в нем. В состоянии нормализации кривая АКГ находится до 10-15 минут, а иногда и более продолжительно, после чего она начинает возвращаться к исходному контуру — до приема нитроглицерина. В этот период действие нитроглицерина начинает уменьшаться и медленно исчезать.

Постепенно это приводит коронарные артерии к спазму и подъему давления в левом желудочке, что выражается на АКГ появлением нарастания асинергии систолической волны, а также ведет к увеличению амплитуды предсердного комплекса.

У больных с окклюзией коронарных артерий под действием нитроглицерина изменения на АКГ ограничиваются лишь слабой положительной динамикой.

Постепенное уменьшение действия нитроглицерина приводит к медленному возвращению кривой АКГ к контуру до приема нитроглицерина.

Итак, оценивая динамику АКГ в целом, в течение периода действия нитроглицерина у наших больных со стабильной стенокардией, мы в конечном итоге получили спазмированную кривую, соответствующую кривой АКГ до приема нитроглицерина, и пришли к выводу, что коронарные артерии у больных со стабильной стенокардией в межприступном периоде всегда находятся в состоянии постоянной хронической безболевого спастики (вазоконстрикции).

Отсутствие болевого синдрома у наших пациентов в этом периоде, с исчезновением действия нитроглицерина, можно объяснить тем, что восстановившийся спазм коронарных артерий не достигает болевого порога. Нам представляется, что и патогенез болевой и безболевого ишемии миокарда един, и единственным различием той и другой является наличие болевого синдрома.

Для иллюстрации действия нитроглицерина приводим следующий пример:

Больной К., 45 лет, страдает ИБС в течение 2,5 лет. Интенсивные давящие боли в прекардиальной области явились причиной госпитализации больного.

Диагноз при поступлении: ИБС, стабильная стенокардия (II ФК). Нитроглицерин быстро купирует болевые ощущения. При коронарографии выявлен сбалансированный тип коронарного кровообращения. Коронарные артерии без локальных стенозов. Давление в левом желудочке 105/0-6, в аорте — 105/60, ФВ — 65%.

Апекскардиограмма, снятая в покое перед приемом нитроглицерина, деформирована за счет увели-

ченного предсердного комплекса ($a=11,3\%$), а также асинергии систолической волны. Запись АКГ осуществлялась через каждые 2 минуты после приема 1 таблетки нитроглицерина.

На 4-й минуте (рис. 1) произошла полная нормализация кривой АКГ: предсердный комплекс уменьшился до 6,5%, асинергия систолической волны полностью исчезла, т.е. мы получили нормальную АКГ, а с 12-й минуты апекскардиограмма начала динамику в обратном направлении и к 22-ой минуте полностью восстановилась до исходной: предсердный комплекс составил 11,3%, полностью восстановилась асинергия, став идентичной первоначальной асинергии систолической волны до приема нитроглицерина.

Таким образом, в конечном итоге мы получили первоначальную кривую АКГ.

Другим примером может служить история болезни больного С., 46 лет (рис. 2). Больной страдал периодическими сжимающими болями в прекардиальной области в течение 4-х лет. Наблюдался и лечился в поликлинике, один раз лечился в стационаре.

Настоящее поступление в стационар связано с приступом за грудины болей, развившихся на фоне эмоциональных переживаний. Диагноз при поступлении: ИБС, стабильная стенокардия (II ФК).

При обследовании указаний на патологию при снятии ЭКГ и ЭхоКГ не было. При коронарографии выявлено: левый желудочек обычной формы со средними систоло-диастолическими колебаниями. Правый тип коронарного кровообращения. Стеноз ПМЖВ > 60% в проксимальной трети. Давление в левом желудочке — 100/6-12, в аорте — 120/72.

На апекскардиограмме при проведении нитроглицериновой пробы в течение 30 минут (проба ЛСКАП) отмечено улучшение динамики АКГ: уменьшилась асинергия на 4-й минуте, предсердный комплекс с первоначальной величины (20%) к 4-й минуте уменьшился до 17,5%.

Дальнейшая динамика кривой АКГ отрицательная: с уменьшением действия нитроглицерина она стала восстанавливаться, став идентичной той кривой, которая была до приема нитроглицерина ($a=20\%$).

В заключение необходимо отметить, что на основании проведенного анализа действия нитроглицерина на динамику апекскардиограммы, можно утверждать:

1. У всех обследованных больных со стабильной стенокардией в межприступном периоде всегда имеется постоянная спастика коронарных артерий.
2. Метод апекскардиографии, наряду с диагностической ишемической болезнью сердца, одновременно диагностирует безболевого ишемии миокарда.
3. Патогенез болевой и безболевого ишемии миокарда един.



Рис. I.

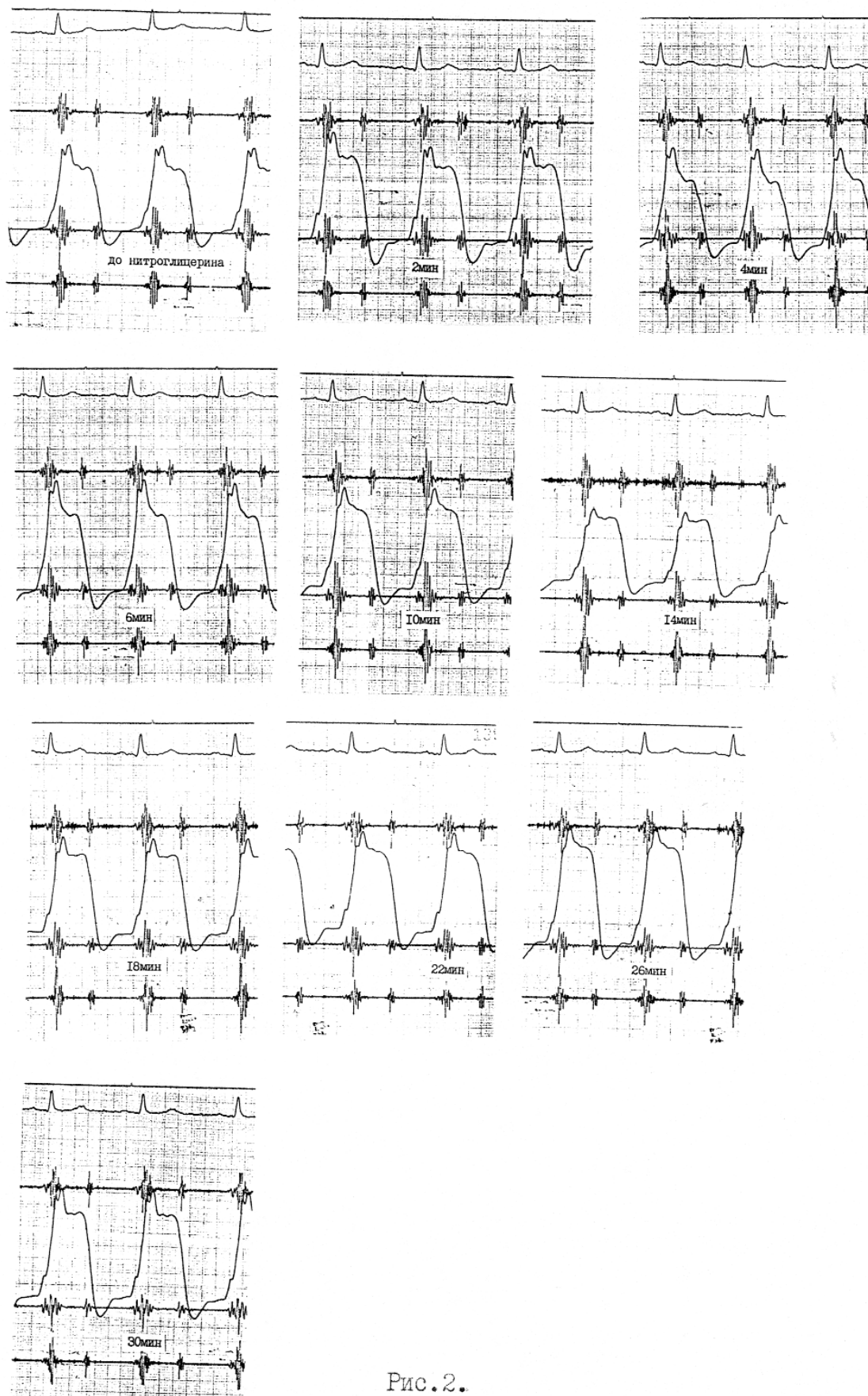


Рис. 2.

Литература

1. И.П. Замотаев, Н.А. Козинский. Диагностическая ценность апекскардиограммы при хронической коронарной недостаточности// Терапевтический архив, 1974 -№3 с. 25-27.
2. А.Г. Верткин, И.В. Мартынов, В.С. Гасилин и др. В кн. Безболевая ишемия. Изд. Тетрафарм, Москва, 1995 г.
3. Н.А. Козинский. Апекскардиография в оценке некоторых признаков раннего поражения сократительной способности миокарда // Кардиология, 1980, том XX, №1, с. 83-86.
4. Н.А. Козинский, В.А. Люсов, В.Г. Странин и др. Неинвазивное определение окклюзии коронарных артерий у больных стабильной стенокардией методом апекскардиографии//Российский кардиологический журнал. 2004 г., №2, с. 54 – 59.
5. Е.И. Чазов, А.Н. Климов. В кн. Дислипотеидемия и ишемическая болезнь сердца. М. Медицина, 1980 г. с. 221 – 222.
6. A. Benchimol, J. Dimond. The normal and abnormal Apex cardiogram, its physiologic variation and its relation to intracardiac events// Am. J. Cardiol., sept. 1963, part I, pp 368 – 382.
7. A. Benchimol, J. Dimond. The Apex cardiogram in ischemic Heart Disease//Brit. Heart J., v. XXIV №5 sept. 1962 pp. 581 – 594.
8. Mc Ginn F.X., Gould J., Lyon A.F. The phonocardiogram and Apexcardiogram in patient with Ventricular Aneurysm//Am. J. Cardiol., 1968 v. 21 pp 467 – 477.
9. Lane F.J., Carrol S.M., Levine H.D. et al. The Apexcardiogram in Myocardial Asynergy//Circulation. 1968, v. 37 pp. 890 – 899.
10. Wayne H.H. The Apexcardiogram in Ichemic Heart Disease//Calif. Med., jan. 1972 v. 116 pp. 12 -20.
11. B.E. Tafur, M.D. Lawrence, S. Chohen et al. The normal Apex cardiogram// Circulation. XXX-№3, sept 1964 pp 381 – 391.

Abstract

The study involved 134 patients with coronary heart disease (CHD), aged 28-63, including 115 individuals with stable angina (functional class II), and 19 – with myocardial infarction in anamnesis.

All patients underwent apex cardiography (ACG) with nitroglycerin during pain episode-free period. In patients with coronary occlusion, nitroglycerin-induced ACG dynamics was manifested only in non-significantly diminished systolic wave asynergia, and decreased atrial complex amplitude. Patients without coronary occlusion demonstrated complete normalization of ACG.

In all cases, with nitroglycerine effect reducing and, at last, disappearing, ACG returned to its baseline shape, registered before nitroglycerine administration. ACG curve typical for consistent, chronic silent coronarospasm was registered, being a manifestation of silent myocardial ischemia.

Keywords: silent myocardial ischemia, diagnostics, apex cardiography.

Поступила 11/05-2004

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ. ТРАДИЦИОННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

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

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

Безболевая («немая») ишемия миокарда является одной из клинических форм ишемической болезни сердца, при которой преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функции или электрической активности миокарда не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентом и выявляется только с помощью инструментальных методов исследования [27].

По современным представлениям, феномен безболевой ишемии миокарда обнаруживается у 2-5 % населения в здоровой популяции, у 30 % больных с постинфарктным кардиосклерозом и у 40-100 %, страдающих стабильной и нестабильной стенокардией (Tabone et al., 1993, Vojacek, 1993). Более того, считается, что только 2 или 1/5 эпизодов ишемии миокарда сопровождается стенокардией, тогда как 75 – 80 % составляет БИМ [10].

Безболевая ишемия миокарда может наблюдаться при различных формах и вариантах течения ИБС. Исследователи подчеркивают, что около 82% больных со стабильной стенокардией имеют эпизоды безболевой ишемии миокарда (по данным суточного мониторингирования ЭКГ) [27,40].

Согласно имеющимся данным, БИМ является прогностически неблагоприятным фактором у больных всеми формами ИБС. У 34 % больных ИБС с эпизодами БИМ в дальнейшем развивается стенокардия, инфаркт миокарда или наступает внезапная смерть (6-м). Риск развития этих осложнений колеблется от 5,4 до 14% при сроках наблюдения, в среднем, от 2,5 до 8 лет (Kawanishi et al., 1987). Летальность колеблется от 2,7 до 9% в год. У 25% внезапно умерших больных на фоне коронарного атеросклероза имела место БИМ (Cohn et al., 1987). Наличие безболевой ишемии повышает риск внезапной смерти в 5-6 раз, аритмий – в 2 раза, развития инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности – в 1,5 раза (Amsterdam, 1988, Gottlieb, 1988, Epstein, 1988).

Некоторые авторы предполагают, что отсутствие боли при ишемии как симптома, заставляющего ограничить активность и принять нитроглицерин в момент ангинозного приступа, представляет собой потенциальную опасность [8]. В такой ситуации возможно усугубление ишемии, развитие некроза мио-

карда, появление желудочковых аритмий (Зимин и соавт., 1988).

Патогенетические и патофизиологические механизмы ишемии миокарда. Большинство исследователей полагает, что патогенетические механизмы болевой и безболевой ишемии миокарда едины, и единственным их различием является наличие болевых ощущений.

Основной патофизиологической особенностью ишемической болезни сердца является остро возникшее или хроническое несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности.

Потребность миокарда в кислороде определяется следующими основными факторами: частотой сердечных сокращений, сократимостью сердечной мышцы, напряжением стенок левого желудочка во время систолы. При увеличении значений этих показателей возрастает потребность миокарда в кислороде.

Развитию несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока удовлетворить эти потребности способствуют следующие основные патогенетические факторы: а) органическая обструкция коронарной артерии атеросклеротическим процессом, формированием атеросклеротической бляшки и последующим стенозированием артерий; б) динамическая обструкция атеросклеротически измененных коронарных артерий, когда степень сужения просвета артерии зависит не только от выраженности атеросклеротического процесса, но и от выраженности и продолжительности спазма (концепция «динамического стеноза»).

Важнейшую роль в регуляции коронарного кровотока играют местные метаболические факторы. Повышение потребности миокарда в кислороде вызывает расширение коронарных артерий. При уменьшении коронарного кровотока, падении парциального давления кислорода метаболизм миокарда изменяется, переключается на анаэробный путь, в миокарде накапливаются вазодилатирующие метаболиты (аденозин, молочная кислота, инозин, гипоксантин), способные расширять коронарные артерии. При ИБС регуляция коронарного кровотока значительно наруша-

ется, становится несовершенной и не обеспечивает энергетические потребности миокарда. К тому же, измененные атеросклеротическим процессом коронарные артерии не могут адекватно расшириться в соответствии с возросшими потребностями миокарда.

Большое значение придается эндотелиальной дисфункции в развитии ишемии. Неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтной, антитромботической и антиагрегационной активностью и обеспечивает свободный ток крови по кровеносным сосудам. При ИБС ситуация становится противоположной: преобладает продукция эндотелиальных факторов, обладающих прокоагулянтным и проагрегантным эффектом (уменьшение синтеза оксида азота, гиперполяризующего фактора простациклина и, одновременно, увеличение синтеза эндотелина-1, активация прокоагулянтных свойств эндотелия) [27].

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз играет важную роль в становлении и прогрессировании ишемии миокарда. С одной стороны, он участвует в развитии тромбоза и спазма коронарных артерий, а с другой — теснейшим образом связан с атерогенезом. Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию сосудистой стенки, выделение вазоактивных веществ (тромбоксан А₂) является одним из пусковых механизмов в развитии пристеночных тромбов в коронарных артериях и происходит при участии тромбоцитарных и плазменных сосудистых факторов [38]. Это приводит к реологической окклюзии коронарной артерии, развитию преходящих ишемических изменений и даже некроза миокарда.

Нарушения плазменного гемостаза, в различной степени выраженные у больных, также играют определенную роль в патогенезе БИМ. Повышение содержания в крови фибриногена и его высокомолекулярных соединений является одной из главных причин нарушения реологических свойств крови, играющих важную роль в прогрессировании заболевания [39].

В возникновении БИМ у больных стабильной стенокардией ведущее значение придается повышению потребности миокарда в кислороде, при вариантной — спазму, при прогрессирующей — повышению агрегационной способности тромбоцитов [6,40].

Приступы стенокардии, включая БИМ, наиболее часто развиваются в течение первых часов после пробуждения. К факторам, которые могли бы внести свой вклад в такие суточные колебания, относятся повышенная частота сердечных сокращений, артериальное давление, концентрация катехоламинов и кортизола в плазме, а также усиление агрегационных свойств тромбоцитов [34].

Важно подчеркнуть, что эпизоды безболевой ишемии миокарда, как и стенокардия, могут провоцироваться физической нагрузкой, эмоциональным напряжением, курением, отменой нитратов — даже после кратковременного курса лечения.

Совокупность патобиохимических и патофизиологических изменений в сердечной мышце при ишемии называют «ишемическим каскадом». Развитие ишемии при резком снижении коронарного кровотока приводит к последовательным реакциям со стороны сердца: в первую очередь, происходит перераспределение перфузии миокарда, затем развиваются нарушения энергетического метаболизма в миокарде, что приводит к снижению сократительной функции — первой реагирует диастолическая функция миокарда, далее включается систолическая дисфункция. Электрокардиографическое и клиническое проявление ишемии наступает в последнюю очередь [28].

Метаболизм ишемизированного миокарда. Ишемия миокарда возникает тогда, когда объем потребления миокардом кислорода и интенсивность аэробного синтеза АТФ недостаточны для поддержания сократительной функции миофибрилл, соответствующей имеющимся ЧСС, АД и инотропному состоянию кардиомиоцитов. У больных ИБС, находящихся в состоянии покоя, уровень коронарной перфузии и потребление миокардом кислорода, как правило, функционально достаточны, однако резерв прироста скорости коронарного кровотока в ответ на повышение метаболических потребностей миокарда (например, на фоне физической нагрузки) у них резко ограничен.

При умеренной ишемии ускоряется процесс гликолиза и увеличивается образование лактата при продолжающемся активном окислении жирных кислот. Ишемизированный миокард частично теряет сократительную способность, и в сердце появляется зона нарушений сократимости.

Умеренно выраженная ишемия миокарда приводит к пропорциональному уменьшению потребления клетками кислорода и образования в них АТФ. Пируват, образующийся в процессе ускоренного гликолиза, не может окисляться в митохондриях и в результате восстанавливается до молочной кислоты в цитоплазме. Интактный миокард в норме активно потребляет лактат, тогда как в условиях ишемии кардиомиоциты начинают его продуцировать. По мере накопления лактата, в клетках происходит снижение pH с нормального уровня до очень низких значений (<6,8).

Снижение внутриклеточного pH нарушает процесс утилизации энергии, высвобождающейся при распаде АТФ. При уменьшении потребления кислорода на 50% основной объем АТФ (60-80%) образуется в митохондриях в процессе окисления жирных кислот. Этому не препятствует ускоренный процесс гликолиза и высокая скорость образования лактата, а скорость захвата клетками жирных кислот снижается только на 40%.

На долю анаэробного синтеза АТФ при умеренно выраженной ишемии приходится лишь 5-15% от об-

щего объема АТФ, образующегося в клетках. Этот факт свидетельствует о важной роли механизмов аэробного синтеза АТФ в условиях частичного нарушения перфузии миокарда.

Целенаправленное фармакологическое угнетение процесса окисления жирных кислот устраняет ингибирующее влияние со стороны NADH и ацетил-КоА и, тем самым, стимулирует окисление пирувата и предотвращает избыточное образование лактата [30].

Методы диагностики болевой и безболевой ишемии миокарда.

С развитием диагностической техники стала возможной верификация диагноза ИБС на основании регистрации различных маркеров ишемии миокарда: смещения сегмента ST, нарушений сегментарной сократимости левого желудочка, нарушений перфузии. По классификации, предложенной Bergman (1987), все методы диагностики болевой и безболевой ишемии миокарда делятся на 4 категории:

Электрокардиографические исследования — 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру, различные ЭКГ-нагрузочные пробы.

Исследование коронарной перфузии — коронарография и исследования с радиоактивными веществами (сцинтиграфия миокарда и позитронная эмиссионная томография миокарда с ^{201}Tl , ^{82}Kl).

Исследования сократимости миокарда — эхокардиография, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография.

Исследования метаболических изменений миокарда — эмиссионная позитронная томография и исследование ядерного магнитного резонанса с ^{31}P , ^{13}T и ^{1}H .

Представленная классификация является своеобразным отражением последовательности биохимических и биофизических изменений, происходящих в миокарде под воздействием острой ишемии — «ишемического каскада» (Huerta et al., 1988).

Электрокардиографические методы исследования являются наиболее распространенными и доступными методами диагностики ИБС, в том числе — безболевой ишемии миокарда. Наиболее достоверную информацию о состоянии интервала ST и зубца T на ЭКГ и их динамике в течение суток дают современные ЭКГ-мониторы с цифровой записью ЭКГ [27].

Критерием ишемии считается горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST не менее, чем на 1 мм, через 80 или более миллисекунд после точки j (Amsterdam et al., 1986), сохранение этой депрессии сегмента ST не менее 1 минуты, длительность времени между отдельными эпизодами ишемии не менее 1 минуты (правило «1х1х1»). Однако, в ряде случаев может наблюдаться не депрессия, а подъемы интервала ST на ЭКГ. Суточное мониторирование ЭКГ дает информацию о времени начала эпизодов болевой и

безболевой ишемии миокарда, их продолжительности, величине смещения сегмента ST, характеристике сердечного ритма [37].

Нагрузочные пробы основаны на изучении реакции сердечно-сосудистой системы пациента на нагрузку. В настоящее время используются такие нагрузочные электрокардиографические пробы, как тредмилметрия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция сердца, лекарственные провокационные пробы с дипиридамолом, добутамином, аденозином, реже — холоддовая проба, психоэмоциональная нагрузка [8]. Как правило, применяют непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку на велоэргометре или тредмиле. Пробы с дозированной физической нагрузкой более безопасны, чем, например, инвазивные методы исследования. Нагрузка на тредмиле считается более физиологичной и адекватной для больного, так как он выполняет более привычную для него работу, а движения более однообразны. Наиболее чувствительным признаком ишемии миокарда является депрессия сегмента ST, появляющаяся обычно раньше, чем больной начинает жаловаться на боли [35].

Часто применение нагрузочных проб, когда они действительно необходимы, ограничивается вследствие детренированности, ортопедических и неврологических нарушений, дыхательной недостаточности, заболеваний сосудов ног. В этих случаях обычно прибегают к чреспищеводной электрической стимуляции сердца (ЧПЭСС). При ЧПЭСС повышение потребления кислорода миокардом достигается с помощью навязывания сердцу искусственного частого ритма. Оцениваются результаты теста предсердной стимуляции по тем же критериям, что и результаты обычной ВЭМ. Анализ результатов ЭКГ-проб ставит целью подтвердить ишемическую природу изменений на ЭКГ, определить их связь с патологией коронарных артерий и оценить тяжесть поражения коронарного русла [5].

Исследование сократимости миокарда. Нарушение локальной сократимости — наиболее чувствительный маркер ишемии. Обычно появление нарушений локальной сократимости миокарда предшествует изменениям ишемического типа на ЭКГ и ангинозным болям. В настоящее время для неинвазивной диагностики ишемии миокарда все шире применяется стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ). Применение стресс-ЭхоКГ для выявления безболевой ишемии основано на регистрации нарушений сократимости миокарда с помощью двухмерной эхокардиографии во время проведения нагрузочной пробы [3]. Стресс-эхокардиография не только позволяет выявлять ишемию миокарда во время нагрузки, но и предоставляет возможность оценивать распространенность и выраженность развивающихся при этом на-

рушений локальной сократимости [1]. Критерием ишемии считается преходящая диссинергия миокарда, а также снижение фракции выброса и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда. Достоинство этого метода диагностики БИМ в том, что он позволяет не только выявить ее наличие и определить локализацию ишемизированного участка миокарда, но и оценить нарушения систолической и диастолической функции миокарда, гемодинамические проявления БИМ [8].

Важным и информативным методом диагностики безболевой ишемии миокарда можно считать также радионуклидную вентрикулографию. Этот метод может быть использован для оценки функции левого желудочка: общей фракции выброса и регионарного движения стенки в покое и при физической нагрузке. Исследование основано на регистрации изменений состояния радиоактивного пула левого желудочка во время сердечного цикла с помощью гамма-камеры (вентрикулография). Компьютерная обработка полученных результатов позволяет оценить сократительную функцию как всего миокарда (по фракции выброса), так и отдельных его сегментов. Радионуклидную вентрикулографию можно проводить в условиях нагрузки (ВЭМ, тредмил, ЧПЭСС, фармакологические нагрузочные пробы). Признаками ишемии миокарда являются: изменения локального движения стенки левого желудочка, снижение фракции выброса, появление или расширение зон асинергии миокарда. Радионуклидная вентрикулография может использоваться для оценки прогноза ИБС [27].

Одним из перспективных методов диагностики жизнеспособного миокарда является контрастная эхокардиография. По наличию эффекта контраста в миокарде можно точно предсказать эффективность предполагаемой реваскуляризации. В отличие от коронароангиографии при контрастной эхокардиографии становится возможным точное определение зоны коллатерального кровоснабжения.

С помощью современных МР-томографов, позволяющих также контрастировать миокард и оценивать его функциональное состояние (прирост систолического утолщения при введении добутина), этих недостатков можно избежать, однако дороговизна контрастной МР-томографии не позволяет широко использовать этот метод в диагностике ишемии миокарда [35].

Исследование коронарной перфузии.

Рентгеноконтрастное ангиографическое исследование до сих пор остается «золотым стандартом» диагностики поражения венечных артерий, определения выраженности и распространенности коронарного атеросклероза» (С.Т. Мацкеплишвили, 2001).

Коронарная ангиография является наиболее точным методом верификации диагноза ишемической болезни сердца [35]. Определение локализации и тя-

жести стеноза необходимо для решения вопроса о проведении аортокоронарного шунтирования или транслюминальной ангиопластики.

Существует прямая зависимость между общей длительностью ишемических эпизодов, количеством пораженных артерий и индексом проксимального стеноза, причем суммарная ишемия миокарда, определенная по показателям суточного мониторинга, увеличивается, по мере увеличения обструкции коронарных артерий [10]. Выявлено, что у 94% лиц хотя бы с одним эпизодом безболевой ишемии миокарда при коронарографии обнаруживается стенозирование коронарных артерий, причем у половины больных — не менее 2-х сосудов [8]. На основании результатов коронарографии можно рассчитать прогностический индекс и 5-летнюю выживаемость больных ИБС [10].

Большое практическое значение для выявления ишемии миокарда имеет определение перфузии миокарда с радиоактивным таллием — ^{201}Tl , который при внутривенном введении накапливается в кардиомиоцитах с интенсивностью, пропорциональной коронарной перфузии. При нарушении кровоснабжения миокарда у больных ИБС со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий на сцинтиграмме появляются очаговые дефекты накопления изотопа ^{201}Tl , соответствующие зонам нарушения перфузии крови — ишемии. Дефект накопления изотопа соответствует бассейну кровоснабжения пораженной артерии, при поражении 2-3 коронарных артерий регистрируется несколько зон гипоперфузии. Количество и размеры дефектов распределения изотопа коррелируют с риском острых сердечно-сосудистых катастроф в ближайшем будущем и смертностью больных.

Для выявления ишемии миокарда целесообразно проводить сцинтиграфию с ^{201}Tl в условиях нагрузочных проб, т.е. с применением тредмилла, ВЭМ, ЧПЭС, фармакологических проб. В состоянии покоя дефекты накопления изотопа соответствуют крупноочаговому постинфарктному кардиосклерозу [27].

Исследование метаболизма миокарда. Для исследования метаболической активности, скорости поступления субстратов или оценки других функциональных процессов в миокарде разработаны методы с применением радиоактивных маркеров. В настоящее время синтезировано большое количество радиоактивных маркеров, позволяющих изучать разные аспекты метаболизма эндогенных субстратов в миокарде. В зависимости от физических характеристик изотопа, используют два основных метода визуализации: однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

При проведении ОЭКТ с целью оценки регионарного метаболизма миокарда используют радиоактивные изотопы йода — ^{123}I и ^{131}I . В настоящее время в

кардиологических исследованиях применяют меченые радиоактивным йодом свободные жирные кислоты (СЖК) или их аналоги. Их используют для неинвазивных исследований метаболизма жирных кислот в миокарде человека [33]. Большинство современных данных убедительно свидетельствует о прогностической значимости метода ОЭКТ в оценке перфузии миокарда, изменений фракции выброса и локальной сократимости ЛЖ [7].

О метаболической активности миокарда можно судить с помощью метода позитронно-эмиссионной томографии. В последние годы было синтезировано большое количество соединений, которые можно использовать для изучения метаболизма миокарда методом ПЭТ. При исследованиях метаболических реакций в миокарде человека наибольшее распространение получили пальмитат и ацетат, меченые радиоактивным углеродом ^{11}C (оценка метаболизма жирных кислот) и ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (определение регионарного потребления миокардом глюкозы). Регионарный кровоток оценивается при помощи рубидия-82 или аммиака, меченого ^{13}N [33].

Существует еще один метод визуализации метаболизма миокарда — это магнитно-резонансная томография (МРТ). Для оценки энергетического метаболизма при МРТ использование ^3P позволяет получить информацию об АТФ, креатининфосфате, неорганических фосфатах, фосфатах сахаров и внутриклеточном pH. Однако с помощью данного метода нельзя выяснить, по какому метаболическому пути образуются высокоэнергетические фосфаты. Применение для МРТ субстратов, меченых ^{13}C , позволяет оценить активность цикла трикарбоновых кислот, захват глюкозы и обмен гликогена [15].

Эпизоды безболевой ишемии миокарда характеризуются нарушением регионарного кровотока, а также регионарного потребления миокардом глюкозы, что хорошо констатируется методами позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Однако эти методы визуализации метаболических процессов очень дороги и не могут быть рекомендованы для широкого применения [27].

Лечение болевой и безболевой ишемии миокарда.

Основной целью лечения больных ишемической болезнью сердца является полное устранение всех эпизодов ишемии миокарда — как болевых, так и безболевых, что является средством профилактики возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти. Классический подход к лечению ишемической болезни сердца включает в себя вмешательства, направленные либо на увеличение доставки кислорода к сердечной мышце, либо на уменьшение потребности миокарда в кислороде. Существенных различий в терапии болевой и безболевой форм ишемии, с учетом

единства их патогенеза, в настоящее время нет [15].

Существует три основных направления в лечении ИБС: антитромботическое, антиатеросклеротическое и антиишемическое (или антиангинальное). Лекарственные препараты, влияющие на липиды или снижающие риск тромбообразования, существенно улучшают прогноз как в отношении частоты развития инфаркта миокарда, так и внезапной смерти [20].

Антиишемическое (или антиангинальное) направление лечения ИБС включает в себя использование лекарственных средств, немедикаментозных методов лечения и коронарной хирургии [24].

В настоящее время кардиохирургические вмешательства занимают все большее место в лечении всех форм ИБС, что позволило в ряде стран на 35-47% снизить смертность от ИБС.

Восстановление адекватного кровоснабжения миокарда (прямая реваскуляризация миокарда) закономерно приводит к исчезновению болевой и безболевой ишемии миокарда, уменьшению дисфункции желудочков, электрической нестабильности миокарда, значительно отдаляет сроки развития острых форм ИБС, внезапной смерти [24].

Мета-анализ рандомизированных исследований с целью сравнения эффективности медикаментозного и хирургического лечения показал, что АКШ обеспечивает улучшение отдаленной выживаемости пациентов, у которых медикаментозная терапия сопровождается умеренным и высоким риском. Было отмечено, что через 5 лет после АКШ прогрессивно снижалась летальность и улучшалось качество жизни по сравнению с медикаментозным лечением; в дальнейшем, через 10-12 лет, показатели качества жизни и выживаемости в обеих группах становились аналогичными. Следовательно, наибольшей абсолютной пользы вмешательства можно ожидать у пациентов с наибольшим риском, сопровождающим медикаментозную терапию.

Катетеризационные методы улучшения проходности коронарных артерий (коронарная ангиопластика) основаны на восстановлении нормального просвета сосуда в результате его дилатации и/или уничтожения атеросклеротической бляшки, являющейся причиной стеноза, с помощью катетера, введенного в коронарный сосуд.

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика широко используется в лечении больных стабильной стенокардией напряжения. Проведение баллонной ангиопластики восстанавливает адекватный кровоток в 90-95% случаев. В настоящее время стали использовать стенты, что позволило почти вдвое снизить число рестенозов после проведения коронарной ангиопластики [24].

При определенных видах поражений могут быть использованы альтернативные методы вмешательства. К данным методам относятся лазерная ангиоп-

ластика, роторная ангиопластика и катетерная атерэктомия [20, 24].

Пока еще нет убедительных доказательств, что ЧТКА более эффективна, по сравнению с лекарственной терапией, в отношении устранения риска развития инфаркта миокарда или предупреждения смерти у больных со стабильной стенокардией напряжения (проведено всего три рандомизированных исследования). Однако, согласно результатам исследования АС-МЕ, было отмечено, что после ЧТКА почти на 20% чаще снижалась частота приступов стенокардии, и улучшались результаты нагрузочных тестов по сравнению с медикаментозной терапией. А исследование АСIP привело к заключению, что полная реваскуляризация при помощи АКШ или ЧТКА, проведенная пациентам высокого риска с бессимптомной ишемией и ангиографически значимой ИБС, обеспечивает лучшие результаты, чем медикаментозное лечение. Следовательно, основываясь на ограниченном количестве данных, полученных в рандомизированных исследованиях, был сделан вывод, что в качестве начальной стратегии лечения большинства пациентов с I и II функциональным классом стенокардии следует выбрать медикаментозную терапию, а ЧТКА и АКШ уместно использовать для терапии более тяжелых форм ИБС [17].

Медикаментозное лечение.

Лекарственная терапия больных стенокардией направлена на предотвращение осложнений коронарного атеросклероза и уменьшение тяжести клинических проявлений. Положительный эффект антиангинальных и антиишемических препаратов сопровождается уменьшением частоты как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии миокарда. У больных с полностью безболевой ишемией миокарда доказательством эффективности лечения могут служить только уменьшение частоты и продолжительности безболевых эпизодов ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и увеличение порога возникновения ишемического снижения сегмента ST при проведении пробы с физической нагрузкой [25].

Ведущее место в лечении ИБС занимают антиангинальные или антиишемические препараты, способные предотвращать возникновение ишемии миокарда. Особенно эффективны в терапии болевой и безболевой ишемии миокарда нитраты, антагонисты кальция и бета-блокаторы.

Антагонисты кальция вызывают коронарную и периферическую вазодилатацию. Кроме того, релаксация гладких мышц и снижение постнагрузки, наряду с отрицательным инотропным воздействием некоторых представителей этого класса препаратов, снижает потребление миокардом кислорода. Ряд авторов придерживается мнения, что антагонисты кальция являются средством выбора при лечении больных безболевой ишемией миокарда. Влияя преимущественно на тонус

эпикардиальных коронарных сосудов, антагонисты кальция уменьшают коронарное сопротивление и повышают коронарный кровоток, воздействуя, таким образом, на один из основных механизмов патогенеза БИМ. Имеется мнение, что антагонисты кальция особенно эффективны при лечении больных с БИМ при ангиографически измененных коронарных сосудах [8].

Основные побочные явления, наблюдаемые при приеме антагонистов кальция, это — диспепсия, гиперемия лица, брадикардия, тахикардия, головокружение, отеки ног. Антагонисты кальция, следует иметь в виду, когда бета-блокаторы противопоказаны или неэффективны [20].

Нитраты — самые известные препараты из группы вазодилататоров, применяемых в практической кардиологии. В настоящее время для лечения различных форм ИБС используются три органических нитрата — глицерола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат. Органические нитраты являются донаторами оксида азота (NO), который, запуская ряд метаболических реакций, обуславливает вазодилатирующий эффект. Нитраты вызывают венодилатацию уже при назначении очень малых доз препаратов. Выраженность артериальной вазодилатации прямо пропорциональна дозе органических нитратов [29].

Вазодилатирующий эффект нитратов реализуется через снижение потребности миокарда в кислороде и улучшение миокардиальной перфузии. Снижение потребности миокарда в кислороде достигается за счет уменьшения объема левого желудочка, артериального давления и, главным образом, уменьшения преднагрузки. Снижение среднего давления в аорте также может быть результатом снижения периферического сосудистого сопротивления. Нитраты также обладают антигеморрагическим и антитромбоцитарным эффектом [10].

Пролонгированные формы нитратов выходят на первое место при длительной поддерживающей терапии хронических форм ИБС. В широко распространенных препаратах изосорбида динитрата активным метаболитом является изосорбид-5-мононитрат, который имеет период полужизни в плазме крови от 4 до 5 часов [12]. Изосорбид-5-мононитрат оказывает выраженное антиангинальное действие. Отмечено, что изосорбид-5-мононитрат способен предотвращать возникновение безболевой ишемии миокарда [26]. По данным некоторых исследований применение изосорбида-5-мононитрата позволяет почти вдвое снизить частоту возникновения безболевой ишемии миокарда, ее общую продолжительность, достоверно снизить частоту выявления БИМ при исследовании сократительной функции миокарда [8].

Основной проблемой, которая возникает при регулярном приеме нитратов, является развитие толерантности. Толерантность распространяется не только на

антиангинальный и гемодинамический эффекты, но также на их антиагрегационное действие. Нитраты часто обладают таким побочным действием, как головная боль, возникающая вследствие дилатации сосудов головного мозга. К менее частым побочным эффектам можно отнести гипотонию, пресинкопальные или синкопальные состояния, брадикардию. Нитраты противопоказаны больным с закрытоугольной формой глаукомы, повышением внутричерепного давления [10].

Кроме того, доказано, что прием недостаточно эффективных доз нитратов повышает болевой порог, вызывая, тем самым, увеличение числа безболевых эпизодов и даже появление подобных эпизодов у таких больных, которые до начала лечения имели только болевые смещения сегмента ST. В настоящее время не получено данных, доказывающих положительное влияние нитратов на прогноз больных ИБС [26].

Бета-адреноблокаторы являются не только антиангинальными препаратами, одновременно они обладают способностью предупреждать развитие осложнений ИБС у больных с высоким риском и улучшать за счет этого прогноз заболевания [4].

По своим фармакодинамическим свойствам БАБ неоднородны. Наиболее часто БАБ классифицируются в зависимости от следующих свойств: кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА), наличие вазодилатирующих свойств, продолжительность адреноблокирующего действия. Положительное терапевтическое действие БАБ на больных с ИБС и стенокардией осуществляется за счет суммирования отдельных эффектов. Конечным и самым главным эффектом бета-адреноблокаторов является снижение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения ЧСС, системного АД и сократительной способности миокарда при сохраняющемся в условиях ИБС недостатке кровоснабжения кардиомиоцитов и в условиях физического напряжения. В связи с увеличением коллатерального кровотока и перераспределением коронарного кровотока в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда увеличивается доставка кислорода к миокарду.

Кроме того, бета-адреноблокаторы угнетают хронотропную функцию миокарда, снижают возбудимость миокарда желудочков, обуславливая антиаритмический и антифибрилляторный эффекты, а также ослабляют кардиотоксические аритмогенные эффекты катехоламинов. Немаловажным является антиагрегантное действие, присущее некоторым бета-адреноблокаторам и не связанное непосредственно с бета-блокирующей активностью этих препаратов.

Существует мнение, что бета-адреноблокаторы могут рассматриваться в качестве антиангинальных препаратов первого ряда для длительного лечения большинства больных со стабильной стенокардией напря-

жения и безболевой ишемией миокарда. Отмечено уменьшение числа эпизодов и продолжительности преходящих смещений сегмента ST (болевых и безболевых) у больных стенокардией напряжения под влиянием различных бета-блокаторов (подобные данные получены в рандомизированных многоцентровых исследованиях: ASIST, TIBET, TIBBS) [4,6,16]. Бета-блокаторы обладают также не только антиангинальным, но и кардиопротективным действием. БАБ без внутренней симпатомиметической активности улучшают жизненный прогноз за счет снижения смертности и частоты повторного инфаркта миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда, и уменьшают риск его развития у больных с артериальной гипертензией (Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, 1994).

Недостатком бета-адреноблокаторов служит относительно широкий спектр противопоказаний к их назначению и наличие побочных эффектов (резкая брадикардия, гипотония, развитие атриовентрикулярных блокад и др.).

Данные о сравнительном эффекте разных препаратов при безболевой ишемии миокарда противоречивы. По одним данным, наиболее эффективными при, так называемых, циркадных эпизодах БИМ, считаются бета-блокаторы, если нет противопоказаний к их назначению. По другим данным показана эффективность пролонгированных форм нитратов у больных стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда [8,12]. Однако не существует убедительных доказательств, позволяющих отдать предпочтение длительно действующим нитратам или антагонистам кальция, при длительном лечении стенокардии и безболевой ишемии [10]. Более того, в некоторых исследованиях (Р. С. Водопьянова, 1992; В.И. Метелица, 1996) было отмечено парадоксальное увеличение частоты БИМ приблизительно у 20% больных со стенокардией напряжения II-III ФК при приеме антагонистов кальция и нитратов.

При всем различии механизмов действия, описанных выше групп препаратов, главным, с точки зрения антиангинального эффекта, является улучшение коронарного кровотока и снижение потребности миокарда в кислороде, т.е. преимущественно их влияние осуществляется за счет изменения коронарной и системной гемодинамики. Однако возможности этих лекарственных средств нередко оказываются недостаточными для предупреждения развития стенокардии. Определенного аддитивного эффекта пытаются достичь при комбинированном назначении этих лекарств. Однако результаты таких лекарственных сочетаний нередко остаются неудовлетворительными. Метаанализ клинических исследований (Michaelidis AP et al. , 1997, TIBET, IMAGE и др.), где изучалась эффективность комбинированной терапии антиангинальными препаратами, подтвердил, что комбинация двух гемодинамически активных пре-

паратов оказывается не более эффективной, чем применение одного препарата. У ряда больных суммируются побочные эффекты [28]. Кроме того, эти препараты не устраняют метаболические нарушения, которые наблюдаются у больных со стенозом коронарной артерии при повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Метаболические аспекты антиангинальной терапии. Альтернативным подходом к лечению ишемической болезни сердца является уменьшение степени метаболического повреждения, возникающего при определенном уровне ишемии [9]. Это направление получило название цитопротективного или метаболического [13]. Для защиты клеток от действия ишемии можно использовать два подхода: а) усилить метаболизм глюкозы, стимулируя окислительное декарбоксилирование; б) блокировать окисление жирных кислот в миокарде и активизировать, тем самым, окислительное декарбоксилирование. Сочетание этих подходов обеспечивает цитопroteкцию миокарда [31]. Медикаментозная оптимизация энергетического метаболизма миокарда без какого-либо прямого отрицательного гемодинамического, инотропного или хронотропного воздействия может оказать положительный эффект у больных ИБС, особенно в тех случаях, когда на фоне приема стандартных антиангинальных препаратов в максимально переносимых дозах у больных сохраняются приступы стенокардии [18].

В настоящее время применяется несколько типов препаратов, каждый из которых по-своему оптимизирует энергетический обмен во время ишемии. Среди воздействий цитопротекторов, применяемых в настоящее время, на энергетический метаболизм миокарда можно выделить следующие: 1) неспецифическое или неселективное ингибирование окисления жирных кислот, 2) фермент-специфическое регулирование метаболизма жирных кислот и глюкозы [9].

Неспецифические модуляторы метаболизма миокарда.

Глио-сиз (пиридоксинил-глиоксилат) — в условиях ишемии вызывает активацию анаэробных процессов в миокарде, оказывает защитное действие на ультраструктуру миокарда при гипоксии.

Цитохром С (цитомак) — активирует тканевое дыхание и улучшает переносимость миокардом гипоксии.

Олифен — улучшает переносимость гипоксии за счет увеличения утилизации кислорода митохондриями и повышения сопряженности окислительного фосфорилирования.

Фосфаден (аденозин-5-монофосфат) — улучшает метаболизм в миокарде, обладает антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Натрия аденозинтрифосфат — оказывает положительное влияние на метаболические процессы в миокарде и коронарное кровообращение.

Специфические модуляторы метаболизма миокарда.

~ **Антагонисты карнитинпальмитотрансферазы-1 (КПТ-1):** этомоксир, оксифеницин, метилпальмоксират. КПТ-1 — основной лимитирующий фермент окисления жирных кислот. Этомоксир оптимизирует энергетический метаболизм и усиливает расщепление глюкозы, угнетая перенос жирных кислот из цитоплазмы клеток в митохондрии. Таким образом, этомоксир стимулирует окисление глюкозы и ингибирует бета-окисление жирных кислот. Однако эти препараты не применяются в клинике из-за высокого риска развития такого побочного эффекта, как гипертрофия миокарда, и из-за незначительного влияния на сократительную функцию.

~ **Прямые активаторы пируватдегидрогеназного (ПДГ) комплекса.** Дихлорацетат — прототип этого класса препаратов, является ингибитором киназы ПДГ и блокирует фосфорилирование — инактивацию ПДГ комплекса. Стимуляция окисления глюкозы и лактата приводит к увеличению доли ацетил-КоА углеводного происхождения. Окисление глюкозы при этом возрастает за счет подавления распада жирных кислот в результате ингибирования как бета-окисления жирных кислот в митохондриях, так и транслокации жирных кислот, осуществляемой КПТ-1 (опосредованно). В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что дихлорацетат обладает антиишемическими свойствами, а также ускоренно восстанавливает сократительную функцию миокарда в постишемическом периоде.

~ **Модуляторы митохондриального ацетил — КоА : L-карнитин и пропионил-L-карнитин.** Помимо участия в регуляции захвата жирных кислот в митохондриях (связывает токсические метаболиты СЖК, накапливающиеся в сердце при ишемии), L-карнитин является компонентом основной транспортной системы, осуществляющей перенос ацетил-КоА из митохондрии в цитозоль. Благодаря снижению уровня митохондриального ацетил-КоА, L-карнитин и его аналог — пропионил-L-карнитин — стимулируют окисление глюкозы и благотворно влияют на функциональное состояние миокарда (улучшают метаболизм пирувата, снижают образование лактата, уменьшают ацидоз). В клинических исследованиях как карнитин, так и пропионил-L-карнитин проявили антиишемические свойства. У больных со стабильными формами ИБС эти препараты повышают устойчивость к физическим нагрузкам и увеличивают порог ишемии, однако данных о влиянии на безболевою ишемию миокарда нет [21,31].

Милдронат является структурным аналогом карнитина, регулирует карнитин-зависимый метаболизм жирных кислот на фоне оптимизации альтернативных путей энергопродукции и снижения потребления экзогенного кислорода. В клинических исследованиях, где изучалась эффективность милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения, было отмечено на

фоне терапии милдронатом уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение инотропной функции миокарда и хорошая переносимость препарата. В этих исследованиях не было изучено влияние милдроната на безболевую ишемию миокарда [23,11].

~ *Производные пиперазина.*

Ранолазин стимулирует окисление глюкозы и ингибирует бета-окисление жирных кислот как во время, так и при отсутствии ишемии. Было показано, что этот препарат эффективен при хронической стабильной стенокардии: уменьшает количество приступов и улучшает переносимость физической нагрузки (продолжительность нагрузки до появления болевого приступа). В экспериментальных данных отмечено снижение образования лактата в ткани (параллельно активации ПДГ комплекса) и уменьшение высвобождения цитозольных маркеров повреждения кардиомиоцитов в условиях ограниченной перфузии в присутствии ранолазина. В присутствии этого препарата также отмечается более быстрое и полное восстановление сократительной функции миокарда и подавление окисления жирных кислот во время реперфузии [21]. По данным международного мультицентрового клинического исследования CARISA, ранолазин увеличивает способность к физической нагрузке и дает дополнительный антиангинальный эффект у больных ИБС с тяжелой хронической стенокардией, принимающих стандартные дозы атенолола, амлодипина или дилтиазема, без отрицательного влияния на выживаемость на протяжении 1-2 лет лечения. Не выявлено данных о влиянии ранолазина на безболевую ишемию миокарда [36].

Триметазидин занимает первое место в ряду широко применяемых антиангинальных препаратов, механизм действия которых можно определить как оптимизацию энергетического метаболизма [21]. Этот препарат оказывает защитное действие на ишемизированный миокард, не влияя на соотношение между обеспечением и потребностью миокарда в энергетических субстратах, т.е. триметазидин не влияет ни на кровоснабжение, ни на потребление кислорода миокардом [30]. Триметазидин селективно угнетает «длинноцепочечную» 3-кетотацил-КоА-тиолазу — последний фермент, участвующий в бета-окислении жирных кислот. Ингибируя окисление жирных кислот, триметазидин приводит к значительному увеличению активности ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы. Это способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза и накоплению ионов натрия и кальция в клетках миокарда, обеспечивая, тем самым, защиту мембранных структур клетки и поддержку сократительной функции миокарда в условиях ишемии. Кроме того, триметазидин препятствует агрегации тром-

боцитов за счет подавления биосинтеза тромбоспандина А2, а также подавляет накопление и активацию нейтрофилов в зоне ишемии и индуцирует их апоптоз [19].

Необходимо подчеркнуть протективное действие триметазидина в отношении перекисного окисления липидов и увеличения проницаемости клеточных мембран для натрия, индуцированных свободными радикалами кислорода [30]. Триметазидин также оказывает выраженное цитопротективное действие на миокард посредством стимуляции внутриклеточного обмена фосфолипидов и ускоренного обновления повреждающихся фосфолипидных мембранных структур.

Триметазидин является препаратом, антиишемические свойства которого не обусловлены гемодинамическими эффектами — такими, как коронарная вазодилатация или снижение артериального давления. Кроме того, триметазидин обладает высокой антиангинальной эффективностью [18], улучшает функциональное состояние ЛЖ в покое и повышает ишемический порог, достигаемый пациентом при физической нагрузке. В основе всего этого лежит кардиопротективное действие препарата [30]. По некоторым данным литературы, триметазидин оказывает опосредованное антиоксидантное действие [19]. Триметазидин также уменьшает региональную дисфункцию миокарда в покое и при ишемии, вызванной нагрузкой, у больных с хронической коронарной недостаточностью, не влияя на гемодинамические показатели, которые определяют потребление кислорода в миокарде [32]. Помимо клинической эффективности, триметазидин обладает превосходным профилем переносимости, не вызывая нежелательных побочных эффектов [30].

Триметазидин улучшает клинический статус больных ИБС. В клинических исследованиях была доказана терапевтическая эффективность триметазидина как при монотерапии (Dalla-Volta et al., 1990; TEMS, 1994), так и в комбинации с гемодинамически активными препаратами (Levy S., 1982; Michaelides A.P., 1997), что позволило Европейскому обществу кардиологов рекомендовать триметазидин для лечения больных стенокардией напряжения [20]. По данным исследования TEMS, на фоне терапии триметазидином отмечалось уменьшение частоты безболевых эпизодов ишемии миокарда, однако в меньшей степени, по сравнению с уменьшением количества болевых эпизодов.

Таким образом, благодаря цитопротективному механизму действия, высокой антиангинальной эффективности и способности уменьшать количество эпизодов ишемии, триметазидин показан и в качестве монотерапии, и в комбинации с гемодинамически активными антиангинальными препаратами больным стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда.

Литература

- Алехин М.Н., Божьев А.М., Морозова Ю.А. Возможности стресс-эхокардиографии с тредмилом в оценке безболевой ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. — 2000. — №11. — с. 13-16.
- Алмазов В.А., Трешкур Т.В., Гудкова А.Я. Оценка антиангинального и гемодинамического эффекта однократного и регулярного приема изосорбид-5-мононитрата. Кардиология. — 1998. — №2. — с. 25-28.
- Анчиполовская Н.Г., Барт Б.Я., Башинский С.Е. «Немая» ишемия миокарда: сравнительная оценка методов выявления, клиническое и прогностическое значение. Кардиология. — 1994. — №5. — с. 82-85.
- Аронов Д.М. Роль бета-блокаторов в лечении стабильной стенокардии. Русский медицинский журнал. — 2000. — Том 8. — №2. — с. 71-77.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 296 с.
- Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Кондратьев В.В. Эффективность основных антиангинальных препаратов у больных со стенокардией в зависимости от наличия безболевых эпизодов ишемии миокарда. Кардиология. — 1998. — №2. — с. 20-24.
- Бэкс Дж.Дж., Клейн Л.Дж., Слэф Г. В. Применение методов визуализации метаболических процессов при оценке ишемии и жизнеспособности миокарда. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2002. — №8. — с. 7-14.
- Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С. и др. Безболевая ишемия миокарда. «Тетрафарм». — М. — 1995. — С.103.
- Джексон Г. Цитопротективные лекарственные препараты, используемые для лечения больных стабильной стенокардией. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №4. — с. 7-8.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца, Американского Кардиологического Колледжа и Американского Колледжа Докторов Американского общества терапии. Пер с англ/JACC Vol. 33, No. 7, 1999.
- Забела П.В. и соавт. Опыт клинического применения милдроната у больных стенокардией // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — с. 149-152.
- Казачкина С. С., Лупанов В. П., Васильева Н. Н. Применение препарата изосорбид-5-мононитрата — Эфокс лонг — у больных стабильной стенокардией напряжения и безболевой ишемией миокарда//Кардиология. — 2002. — №4. — с. 7-10.
- Карпов Ю.А. Метаболические аспекты современной антиангинальной терапии. Международный Медицинский Журнал. — 2001. — №5. — с. 127-129.
- Карпов Ю.А. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста. Международный Медицинский Журнал. — 1999. — №3-4. — с. 139-143.
- Кнути Дж. Визуализация субстратного метаболизма в миокарде с помощью позитронной эмиссионной томографии. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №5. — с. 17-20.
- Козилова Н.А. Оценка эффективности триметазидина, атенолола и их комбинаций с изосорбидом динитратом при безболевой ишемии миокарда // Кардиология. — 2000. — №11. — с.50.
- Коронарное шунтирование. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца, Американского Кардиологического Колледжа. Пер. с англ/ JACC Vol. 34, No. 4, 1999.
- Лаллоуэт А. Триметазидин увеличивает обмен фосфолипидов в кардиомиоцитах желудочков. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №4. — с. 9-11.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина // Кардиология. — 2001. — №3. — с. 21-28.
- Лечение больных стабильной стенокардией напряжения. Рекомендации целевой группы Европейского Кардиологического Общества. Пер. с англ // Eur. Heart J. — 1997. — V. 18, 394-413.
- Лопасчук Г.Д., Кантор П.Ф., Дик Дж.Р. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы: новый подход к лечению ишемической болезни сердца? Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Том 21. — №2. — с. 21-28.
- Лупанов В.П. Применение нитратов при стенокардии. Русский медицинский журнал. — 2000. — Том 8. — №2. — с. 65-70.
- Люсов В.А. и соавт. Клинико-экспериментальные данные о влиянии милдроната на коронарное кровообращение // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — с. 85-90.
- Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Реваскуляризация миокарда. — М.: ООО «МАКС Пресс». — 2000. — 18 с., ил.
- Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — №1. — с. 76-83.
- Марцевич С.Ю. Применение изосорбид-5-мононитрата для лечения ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2000. — №4. — с. 87-90.
- Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.: ил.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. — 2000. — №9. — с. 106-119.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Нитраты. — Москва, ЗАО «Информатик». — 1998. — 43 с., ил.
- Чирча С.Л. Метаболизм миокарда при стенокардии. Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Выпуск 60. — Том 21. — №2. — с. 45-49.
- Чирча С.Л., Фрагасо Г. Влияние на метаболизм при ишемической болезни сердца. Пер. с англ. Миокардиальная цитопroteкция: от стенокардии до тромбозиса / Материалы сателлитного симпозиума XIV Конгресса Европейского Кардиологического Общества. — 1992. — с. 2-5.
- Чирча С.Л., Фрагасо Г., Дабровски П. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Пер. с англ // Международный Медицинский Журнал. — 1999. — №1-2. — 36-39.
- Шелберт Х.Р. Изучение метаболических процессов в миокарде человека с помощью методов позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Выпуск 60. — Т.21. — №2. — с. 54-64.
- Шлант Р.К., Александер Р.В. (редакторы). Клиническая кардиология. Пер. с англ. — М.; СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 1998. — 576 с., ил.
- Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. — 2-е изд., испр. М.: Видар, 1998. — 336 с.: ил.
- Chaitman B.R., Barr R.L., Parker J.O. et al. For the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. A Randomized Controlled Trial//JAMA 2004; 291: 309-316.
- Deanfield J.E., Shea M. et al. Transient ST-segment depression as marker of myocardial ischemia during daily life//Am. J. Cardiol. 1984. 54: 1195-1200.
- Fuster V., Fallon J.T., Nemerson Y. Coronary thrombosis//Lancet 1996; 348 Suppl 1: S7-10.
- Libbi P. Molecular bases of the acute coronary syndromes//Circulation 1995; 91:2844-50.
- Rozanski A., Bergman D. Silent myocardial ischemia: pathophysiology, frequency of occurrence, and approaches toward detection//Am. Heart J. 1987; 114: 615-626.

Поступила 17/06-2004

МЕЛКИЕ ПЛОТНЫЕ СУБФРАКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И АТЕРОГЕНЕЗ

Рагино Ю. И.

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Одной из главных морфологических характеристик атеросклероза является локальное накопление значительного количества липидов — главным образом, эфиров холестерина (ХС) в стенке артерий. Гистохимические и ультраструктурные исследования показали, что липиды аккумулируются в, так называемых, «пенистых клетках» и появление этих клеток, имеющих массивные включения эфиров ХС в цитоплазме, является своеобразным маркером атеросклеротического процесса. Многие исследователи большую роль в возникновении и развитии атеросклероза придают модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛНП). Модифицированные ЛНП имеют низкое сродство к апо-В/Е-рецепторам клеток, но активно захватываются скэвенджер-рецептором макрофагов (МФ). Скэвенджер-рецептор, в отличие от «классического» апо-В/Е-рецептора, не регулируется в зависимости от содержания ХС в клетке. Напротив, модифицированные ЛНП индуцируют экспрессию скэвенджер-рецепторов в МФ. Таким образом, постоянный эндоцитоз ХС-богатых модифицированных ЛНП через скэвенджер-рецепторы МФ приводит к избыточному накоплению ХС в МФ и трансформации их в пенистые клетки [36]. Далее будут рассмотрены некоторые вопросы, касающиеся участия отдельных субфракций ЛНП в атерогенезе.

Механизмы образования субфракций ЛНП

ЛНП представляют собой также гетерогенный класс липопротеинов, поскольку внутри их плотностного градиента (1,019–1,063 г/мл) обнаружены субпопуляции частиц, различных как по физико-химическим, так и по биологическим свойствам.

Согласно современным представлениям, существует несколько механизмов образования субфракций ЛНП. В результате действия липопротеинлипазы (ЛПЛ) на поверхности сосудистого эндотелия происходит гидролиз триглицеридов (ТГ) липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Последние превращаются вначале в меньшие по размеру и обогащенные ХС, липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), а затем в ЛНП, богатые ХС. Внутрисосудистое образование ЛНП из печеночных ЛОНП является ключевой чертой метаболизма ТГ-богатых липопротеинов [10]. Крупные частицы ЛОНП практически не превращаются в ЛНП потому, что их ремнанты содержат много апо-Е и удаляются из кровотока через апо-Е-рецепторы или апо-В,Е-рецепторы, к которым они имеют большее сродство, чем ЛНП. Мелкие час-

тицы ЛОНП, напротив, содержат мало апо-Е (1–2 молекулы на частицу), медленно элиминируются этим рецепторным путем, длительно циркулируют в крови, подвергаясь процессам липолитической деградации, и, в конечном счете, превращаются в субфракции ЛНП. Таким образом, именно мелкие частицы ЛОНП являются истинными предшественниками ЛНП и их субфракций. Их образование можно наблюдать в присутствии ЛПЛ даже *in vitro*. С другой стороны, ЛПЛ действует преимущественно на большие частицы ЛОНП. Большой размер и повышенное содержание ТГ в частицах ЛОНП приводят к повышению их чувствительности к гидролизу ЛПЛ [10].

Возможна и прямая секреция частиц ЛНП печенью. Об этом свидетельствовали кинетические исследования по изучению метаболизма апо-В во фракциях ЛОНП и ЛНП. Обнаружено, что при некоторых условиях и у человека, и у животных пул апо-В ЛНП превышает таковой ЛОНП, что позволило высказать предположение о дополнительных путях образования ЛНП и их субфракций. Апо-В,Е-рецепторы также имеют отношение к образованию субфракций ЛНП. При недостаточной рецепторной активности нарушается захват клетками не только ЛНП, но и ЛПП, что приводит к удлинению времени их циркуляции в крови и обогащению эфирами ХС, в том числе — и за счет переноса эфиров ХС с липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и превращением их, в процессе дальнейшей липолитической деградации, в субфракции ЛНП. Таким образом, известны следующие пути образования субфракций ЛНП: 1) при липолитической деградации ЛОНП; 2) путем прямой секреции ЛНП клетками печени; 3) при недостаточности апо-В, Е-рецепторов — за счет возросшей доли трансформации ЛПП в ЛНП.

Состав и свойства субфракций ЛНП

Существует несколько методов выделения и идентификации субфракций ЛНП: диск-электрофорез в полиакриламидном геле [34], электрофорез в градиенте полиакриламидного геля [4, 7], ультрацентрифугирование в градиенте плотности [9], метод ядерного магнитного резонанса [32, 35] и другие.

Chapman M.J. et al. одними из первых идентифицировали более 15 субфракций ЛНП, определив их состав и целый ряд физико-химических параметров [10]. В разных исследованиях была продемонстрирована гетерогенность фракции ЛНП по всей длине плотностного ранга от 1,019 до 1,063 г/мл в размерах

Таблица 1

Физико-химическая характеристика трех основных субфракций ЛНП (Chapman M.J., Bruckert E., 1996) [9].

Показатели	Субфракции ЛНП		
	Легкие (27,0 нм)	Средние (26,0 нм)	Плотные (25,0 нм)
Гидратированная плотность (г/мл)	1,02-1,03	1,03-1,04	1,04-1,06
Объем частицы (нм ³ × 10 ⁻³)	10,3	9,8	9,2
ХС/апо-В*	2750:1	2500:1	2100:1
Вес (× 10 ⁻⁶)	3	2,6	2,3

Примечание: * – общее количество молекул ХС (эфиры ХС + свободный ХС) на одну частицу.

частиц, в величине заряда, в молекулярном весе и в плотности. Субфракции ЛНП отличаются по содержанию липидов и белков, а также по химическому составу (ХС и его эфирам, ТГ, фосфолипидам, витамину Е). Так, Chapman M.J. et al. обнаружили, что апо-Е неравномерно распределен в субфракциях ЛНП, его молярное содержание в мелких плотных ЛНП в 60 раз ниже, чем апо-В. Это означает, что лишь одна мелкая плотная частица ЛНП из 60 имеет в своем составе оба белка. В больших легких субфракциях ЛНП количество апо-Е выше — одна частица из 8 содержит оба аполипопротеина. С увеличением плотности субфракций ЛНП увеличивается содержание в них свободного ХС и его эфиров [10].

Fainaru M. et al. сделали заключение о гетерогенности структуры и функций ЛНП после изменения размера и изучения их состава в течение дня у 7 здоровых мужчин с нормолипидемией, получающих стандартную диету (14,5% белка, 31,9% жира, 53,6% углеводов и 383 мг ХС/день). Было показано, что дневные порции ЛНП отличались от утренних как по химическим, так и по физическим параметрам. Первые были богаты ТГ, больше в диаметре, обогащены более легкими субфракциями и имели повышенное сродство к апо-В, Е-рецептору фибробластов кожи человека и печеночных клеток. Авторы заключили, что наблюдаемая дневная гетерогенность структуры и функций ЛНП объясняется приемом пищи [19].

Некоторые исследователи, говоря о структурной гетерогенности фракции ЛНП, используют термин «фенотип». Частицы ЛНП фенотипа А имеют диаметр 26-27 нм, низкую плотность (1,025-1,038 г/мл) и подразделяются на 3 субкласса: ЛНП-1, ЛНП-2, ЛНП-3. У людей с фенотипом В частицы ЛНП имеют меньший диаметр (<25 нм), большую плотность (>1,038 г/мл) и у них выделяется два субкласса: ЛНП-4 и ЛНП-5 [18]. Частицы ЛНП содержат 1 молекулу апо-В-100 и разное количество липидов, которое может занимать около 70% веса мелких плотных ЛНП и около 80% веса легких больших ЛНП. Характер фенотипа наследуется, однако внешние факторы также оказывают влияние на распределение частиц ЛНП по субклассам.

На основе структуры и метаболизма ЛНП могут быть разделены минимум на 3 большие субфракции

(табл. 1). Большие легкие частицы ЛНП являются предшественниками средних и мелких плотных частиц ЛНП у здоровых людей. Среди этих субфракций средние ЛНП (плавающая плотность 1,030-1,036 г/мл) имеют более высокое сродство к апо-В,Е-рецептору клеток *in vitro*, обладают оптимальной рецептор-связывающей конформацией апо-В-100 и, поэтому, в плазме крови ЛНП преимущественно катаболизируются именно за счет средних частиц ЛНП [9]. Таким образом, средние субфракции ЛНП играют большую роль в гомеостазе ХС. Исследования по изучению процесса переноса эфиров ХС от ЛВП к апо-В-содержащим липопротеинам показали, что средние субфракции ЛНП являются большими акцепторами эфиров ХС и, поэтому, они играют скорее защитную роль, чем проатерогенную. По связыванию с апо-В,Е-рецепторами и скорости деградации субфракции ЛНП располагаются следующим образом: средние > легкие > плотные [10]. Все эти данные говорят о том, что средние ЛНП не обладают атерогенными свойствами [9].

Для мелких плотных частиц ЛНП характерно низкое содержание сиаловой кислоты. Мелкие плотные ЛНП, в отличие от больших легких и средних частиц ЛНП, имеют более высокую электрофоретическую подвижность, более отрицательный заряд, они в большей степени склонны к агрегации. Эта субфракция ЛНП слабо связывается с апо-В,Е-рецепторами *in vitro* [8, 30], длительное время циркулирует в крови и вызывает накопление ХС в культивируемых гладкомышечных клетках [2, 3]. Таким образом, мелкие плотные частицы ЛНП считают наиболее атерогенными.

Субфракции ЛНП у здоровых людей

В нескольких исследованиях были подробно изучены особенности количественного и качественного составов субфракций ЛНП у здоровых мужчин и женщин. Так, у здоровых мужчин и женщин одинакового возраста Nikkila M. et al. исследовали размер частиц ЛНП [31]. У женщин среднего возраста и у пожилых женщин после менопаузы был больше диаметр частиц ЛНП и меньшая их атерогенность, по сравнению с мужчинами того же возраста. Tan C.E. et al. исследовали у 304 здоровых людей ЛОНП, ЛПП и 3 субфрак-

ции ЛНП [37]. Авторы обнаружили, что при постепенном повышении концентрации ТГ крови в пределах до 200 мг/дл снижается концентрация больших легких ЛНП, увеличивается концентрация средних ЛНП и не изменяется концентрация мелких плотных ЛНП. Однако, если концентрация ТГ повышается выше 200 мг/дл, то у мужчин снижается количество средних ЛНП, увеличивается количество мелких плотных ЛНП в сравнении с женщинами, что, по заключению авторов, является фактором высокого риска ИБС у мужчин.

J. Otvos et al. исследовали 6 субфракций ЛОНП, ЛПП, 3 субфракции ЛНП и 5 субфракций ЛВП у 1684 мужчин и 1753 женщин. Оказалось, что у женщин больше мелких плотных частиц ЛОНП и больших легких частиц ЛНП в сравнении с мужчинами. У женщин средний диаметр частиц ЛНП больше, чем у мужчин. У мужчин концентрации мелких плотных частиц ЛНП больше, а больших легких ЛНП — меньше в сравнении с женщинами. Авторы заключили, что женщины имеют менее атерогенный липопротеиновый профиль, чем мужчины [32].

В другом исследовании Capell W.H. et al. было обнаружено, что у здоровых людей, имеющих частицы ЛНП фенотипа В, величины отношений свободный ХС/апо-В, фосфолипиды/апо-В и эфиры ХС/апо-В в них значительно меньше, по сравнению с частицами ЛНП фенотипа А. Количество ТГ на частицу ЛНП не различалось между двумя фенотипами, несмотря на повышенную концентрацию ТГ крови у фенотипа В здоровых людей [7]. Фенотип А чаще обнаруживается у здоровых лиц. Кроме того, Williams P.T. et al. показали, что при повышенном потреблении жирной пищи наблюдается значительно больше фенотипа В, чем фенотипа А [40].

Субфракции ЛНП у лиц с факторами риска атеросклероза

Гетерогенность ЛНП тесным образом связана с атерогенезом и может служить дополнительным критерием атерогенности этого класса липопротеинов. В последние годы интенсивно проводятся исследования, выясняющие роль субфракций ЛНП в обмене липопротеинов не только при отсутствии клиники атеросклероза, но и при ИБС и ее факторах риска.

Проведено несколько исследований субфракций ЛНП у пациентов с факторами риска ИБС. При дислипидемиях (ДЛП), таких как комбинированная гиперлипидемия (ГЛП) и гипертриглицеридемия (ГТГ) выявлена повышенная концентрация в крови мелких плотных ЛНП или их преобладание по отношению к легким и средним субфракциям ЛНП [15, 22, 25, 26]. Обнаружена высокая концентрация мелких плотных, наиболее атерогенных, частиц ЛНП при ГТГ [34]. Авторы объясняют преобладание

мелких плотных частиц ЛНП не только повышенной концентрацией ТГ, но и другими факторами, включая генетические (ответственные за размер частиц ЛНП), поскольку даже при нормальном уровне ТГ крови у больных ИБС отмечен повышенный уровень мелких плотных ЛНП. В связи с этим, сделано заключение, что существует не одна, а несколько генетических детерминант размера частиц ЛНП, которые включают в себя различные метаболические механизмы повышения концентрации мелких плотных ЛНП. Chapman M. J. и Bruckert E. показали, что у лиц с комбинированной ГЛП уровень ТГ крови более 150 мг/дл ассоциируется с атерогенным липопротеиновым фенотипом В с преобладанием мелких плотных ЛНП и низкой концентрацией частиц ЛВП [9]. Интересные данные опубликовали Beard C.M. et al. о том, что у лиц с комбинированной ГЛП применение маложировой, низкохолестериновой, высокоуглеводной диеты в сочетании с прогулками на свежем воздухе приводит к снижению уровня ТГ и ХС крови, снижению ХС-ЛНП, повышению резистентности ЛНП к окислению, увеличению их размера, а также к преобразованию атерогенного фенотипа В в фенотип А [5]. Liu M. L. et al. выявлено при семейной комбинированной ГЛП повышенное количество мелких плотных, ХС-обогащенных ЛНП со сниженной резистентностью к окислению в сравнении со здоровыми людьми [28].

Известно, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНЗСД) способствуют развитию атерогенной ДЛП [6, 17]. Показано, что у больных сахарным диабетом также наблюдается повышенное количество мелких плотных ЛОНП и ЛНП, однако при постоянном контроле за уровнем глюкозы в крови снижается концентрация этих потенциально атерогенных частиц [33]. Кроме того, даже при нормолипидемии у больных ИНЗСД были обнаружены атерогенные изменения липопротеинов: значительно сниженный уровень ХС-ЛВП, повышенный ХС-ЛНП и высокая частота встречаемости фенотипа В частиц ЛНП [1, 4]. Все эти данные еще раз свидетельствуют о том, что при ИНЗСД имеет место повышенный риск развития атеросклероза и ИБС, связанный с атерогенными изменениями частиц ЛНП.

При избыточной массе тела (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$) также исследовали субфракции ЛНП. Согласно данным Halle M. et al., при ожирении отмечены снижение ХС-ЛВП и повышение уровня мелких плотных ЛНП. Авторы заключили, что ожирение является важным фактором для возникновения атерогенного фенотипа субфракций ЛНП даже при нормоинсулинемии, так как масса тела играет значительную роль в метаболизме субфракций ЛНП [23].

Субфракции ЛНП у больных ИБС

В многочисленных исследованиях последних лет показано, что повышенный риск ИБС сильно и положительно коррелирует с высокой концентрацией мелких плотных ЛНП атерогенного фенотипа В.

Исследовали гетерогенность ЛНП как дополнительный критерий их атерогенности при коронарном атеросклерозе. Установлено, что при ИБС выявляется более выраженная гетерогенность ЛНП по размеру частиц и значительное преобладание мелких плотных субфракций ЛНП в сравнении со здоровыми лицами. То есть, спектр ЛНП у лиц с ИБС соответствует фенотипу В, для которого характерно преобладание мелких плотных частиц. DeJager S. и Turbin G. заключили, что у больных ИБС мелкие плотные ЛНП атерогенного фенотипа В характеризуются сниженным сродством к апо-В,Е-рецепторам и повышенной способностью модифицироваться, взаимодействуя с различными компонентами артериальной стенки [16].

У людей с фенотипом В высокие концентрации мелких плотных ЛНП ассоциируются с повышенным риском инфаркта миокарда [18]. Krauss R.M. et al. показали, что независимыми факторами риска инфаркта миокарда являются не только повышенные концентрации мелких плотных ЛНП, но и высокий уровень ХС мелких плотных ЛНП. Уменьшенный размер всех частиц ЛНП также положительно коррелирует с атеросклерозом коронарных артерий [9, 25, 26]. В подтверждение сказанному, у больных с острым инфарктом миокарда и коронароангиографически подтвержденной ИБС было обнаружено 3-кратное увеличение в крови мелких плотных ЛНП атерогенного фенотипа В [27].

Таким образом, и у пациентов с некоторыми факторами риска ИБС и, особенно, у больных коронарным атеросклерозом и его осложнениями, в крови выявляется повышенная концентрация мелких плотных, ХС-обогащенных ЛНП атерогенного липопротеинового фенотипа В.

Сниженная устойчивость мелких плотных ЛНП к окислению

В последние годы в патогенезе атеросклероза большое признание получила концепция ключевой роли окисленных ЛНП как индукторов атерогенеза в сосудистой стенке. Проведено немало исследований, показывающих, что повышенная чувствительность ЛНП к окислению и окисленные ЛНП являются важным фактором риска атеросклероза.

Поскольку фракция ЛНП гетерогенна, необходимо отметить и особенности резистентности к окислению субфракций ЛНП. Субфракции ЛНП существенно отличаются по своей способности в резистентности к окислительному стрессу *in vitro*. Так, средние ЛНП обладают высокой устойчивостью к окислению

за счет более длительной лаг-фазы и меньшего образования диеновых конъюгатов (продуктов перекисного окисления липидов). Наоборот, мелкие плотные ЛНП демонстрируют низкую толерантность к окислительному стрессу. Высокая чувствительность мелких плотных ЛНП к окислению может быть как причиной, так и следствием сниженного содержания в них эндогенных антиоксидантов, в частности — витамина Е [15].

Tribble D.L. et al. [39] исследовали окисление в поверхностном слое частиц, по сравнению с внутренними слоями, больших легких (d 1,025-1,032 г/мл) и мелких плотных (d 1,040-1,054 г/мл) субфракций ЛНП. Оказалось, что поверхностная уязвимость к окислению больше у мелких плотных ЛНП, в то время как у больших легких ЛНП наблюдается значительная поверхностная резистентность к окислению. Авторы заключили, что мелкие плотные ЛНП более чувствительны к Cu^{2+} -зависимому окислению (меньшее время лаг-фазы), в результате повышенной уязвимости поверхностного слоя частиц, по сравнению с большими легкими ЛНП.

Возможное объяснение высокой атерогенности мелких плотных ЛНП впервые было предложено De Graaf J. et al. [13], которые изолировали из крови 11 здоровых людей 3 субфракции ЛНП — легкие, средние и плотные ($>1,040$ г/мл) — и исследовали их устойчивость к Cu^{2+} -зависимому окислению. Отмечено уменьшение (-20%) времени лаг-фазы и увеличение (+25%) максимальной скорости окисления у мелких плотных ЛНП, по сравнению с большими легкими ЛНП. Те же показатели у средних ЛНП занимали промежуточное положение между плотными и легкими ЛНП. Мелкие плотные ЛНП содержали больше полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и обладали меньшим соотношением ПНЖК/витамин Е, что указывало на слабую их защиту против окисления. Содержание ХС в трех исследуемых субфракциях положительно коррелировало с временем лаг-фазы, то есть ХС-нагруженные мелкие плотные ЛНП значительно менее устойчивы к окислению. Позднее, те же исследователи [14] провели сравнительное изучение скорости окисления 5 субфракций ЛНП у 10 здоровых людей и окисление *in vitro* мелких плотных субфракций ЛНП, выделенных от 9 человек с умеренной ГЛП. Обнаружено, что с увеличением плотности ЛНП уменьшается время лаг-фазы (-60%) от 244 минут (для ЛНП-1) до 149 минут (для ЛНП-5) как у здоровых людей, так и у лиц с умеренной ГЛП. Лечение этих пациентов с ГЛП клофибратом приводило к нормализации нарушенного профиля ЛНП и смещению его в сторону преобладания больших легких частиц ЛНП, причем с временем лаг-фазы, похожим на контрольные величины. Tribble D.L. et al. [38] изолировали 6 субфракций ЛНП, различных по размеру и

плотности, от 9 здоровых доноров и сравнили их устойчивость к Cu^{2+} -зависимому окислению. Оказалось, что время, требующееся для половины максимального образования продуктов окисления ($T_{1/2\text{max}}$), уменьшается с увеличением плотности и уменьшением диаметра частиц ЛНП на 30%. Измерение флуоресценции и электрофоретической подвижности окисленных субфракций ЛНП показало сходные результаты. Подобно раннему сообщению De Graaf J. et al. [13], была обнаружена сильная положительная корреляция между резистентностью к окислению и содержанием ХС-ЛНП. Кроме того, при измерении времени лаг-фазы и скорости окисления 6 субфракций ЛНП от людей с фенотипом В и фенотипом А, было обнаружено, что плотные частицы ЛНП фенотипа В менее устойчивы к окислению *in vitro*.

Все эти данные свидетельствуют о том, что мелкие плотные субфракции ЛНП, преобладающие в атерогенном липопротеиновом фенотипе В, являются более чувствительными к окислению. Повышенная окисляемость мелких плотных ЛНП объясняется различиями в составе субфракций ЛНП. Мелкие плотные ЛНП отличаются пониженным содержанием антиоксидантов, в частности — α -токоферола и убинона [15]. Плотные ЛНП содержат больше ПНЖК и меньше сиаловых кислот, более гликозилированы. В экспериментах по исследованию окисления в присутствии ионов меди наблюдается высокая скорость истощения содержания α -токоферола у плотных ЛНП (d 1,040–1,054 г/мл), по сравнению с большими легкими (d 1,026–1,032 г/мл) частицами ЛНП. Исходное содержание α -токоферола значительно меньше у мелких плотных ЛНП, что приводит к субфракционным различиям в скорости его истощения [18]. Поскольку во всех исследованиях использовалось Cu^{2+} -зависимое окисление, то можно предполагать, что структурные изменения в апо-В мелких плотных ЛНП способствуют образованию каталитических центров окисления в этих частицах. Однако механизмы этого процесса остаются во многом неясными.

Окислительная модификация мелких плотных ЛНП, вызываемая клеточными компонентами артериальной стенки, способствует их катаболизму «атерогенными» путями, в частности — через скэвинджер-рецепторы макрофагов [25, 36]. Таким образом, сниженная устойчивость мелких плотных ЛНП к окислению является неблагоприятным атерогенным фактором.

Влияние липидкорректирующей терапии на субфракции ЛНП

Наконец, необходимо рассмотреть вопросы влияния современных липидснижающих препаратов на субфракции ЛНП в связи с особой актуальностью и значимостью гиполипидемической терапии атеросклероза и ИБС. Исследования последних лет позволи-

ли детально изучить механизмы действия основных липидснижающих препаратов — ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) и фибратов.

Механизм действия ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, связанный с их влиянием на субфракции ЛНП, заключается в следующем: 1) сниженное образование субфракций ЛНП из субфракций ЛОНП, за счет подавления их синтеза в печени; 2) увеличение захвата субфракций ЛНП через повышенное, в результате синтеза, число апо-В_Е-рецепторов к ЛНП; 3) сниженное образование субфракций ЛНП из субфракций ЛОНП, за счет повышенного катаболизма ремнантов ЛОНП через апо-В_Е-рецепторы к ЛНП.

Geiss H.C. et al. исследовали влияние симвастатина (20 мг/сутки) в течение 4 недель на 7 субфракций ЛНП у лиц с семейной гиперхолестеринемией (ГХС), изолированной и в комбинации с ГТГ. После приема симвастатина у пациентов с ГХС обнаружено снижение концентраций ХС во всех субфракциях ЛНП, а у лиц с ГХС и ГТГ концентрация ХС в мелких плотных ЛНП снижалась в меньшей степени, в сравнении с большими легкими и средними частицами ЛНП [21].

Frost R.J.A. et al. в своем исследовании не выявили влияния аторвастатина на субфракции ЛНП. Согласно их данным, аторвастатин снизил концентрацию только ХС в общей фракции ЛНП [20]. В исследование McKenney J. и McCormick L. были включены 99 пациентов с ДЛП IIb типа. В этой работе методом ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов были также исследованы субфракции ЛНП до и после приема аторвастатина (10 мг/день) в течение 3 месяцев. После приема аторвастатина снизилась концентрация ХС в мелких плотных ЛНП и их количество [29].

Исследовали липопротеиновый профиль крови у 119 пациентов с коронарным атеросклерозом до и после 6 месяцев лечения правастатином и в группе плацебо (104 человека). Отмечено, что коронарный атеросклероз значительно прогрессирует у лиц с липопротеиновым фенотипом В, чем с фенотипом А. Правастатин снижает его прогрессирование более выражено при липопротеиновом фенотипе В, чем при фенотипе А и способствует нормализации липопротеинового профиля крови — снижению количества мелких плотных ЛНП и повышению количества больших легких ЛНП [35].

Механизм действия фибратов, связанный с их влиянием на субфракции ЛНП, заключается в следующем: 1) уменьшение образования субфракций ЛНП в результате повышенного метаболизма ТГ-богатых ЛОНП индуцированной фибратами ЛПЛ-зой; 2) уменьшение образования субфракций ЛНП в результате сниженного синтеза ЛОНП печенью из-за вызванных фибратами повышения катаболизма ЖК и снижения синтеза ТГ; 3) повышение катабо-

лизма мелких плотных ЛНП в результате влияния фибратов на структуру мелких плотных ЛНП и повышения их сродства к апо-В,Е-рецепторам. При лечении пациентов с первичной ГХС фибратами наблюдается снижение количества мелких плотных ЛНП, возрастает концентрация больших легких ЛНП, снижается плотность частиц ЛНП, средний размер частиц ЛНП увеличивается до нормального, то есть изменяется субфракционный спектр ЛНП в сторону преобладания больших легких частиц, наименее атерогенных [11].

В исследовании Frost R. J. A et al. у пациентов с ИНЗСД прием фенофибрата способствовал перераспределению субфракционного профиля ЛНП в сторону снижения концентрации мелких плотных ЛНП и увеличения концентрации средних частиц ЛНП [20]. После применения фенофибрата в течение 6 месяцев у пациентов с пролонгированной постпищевой ГЛП также значительно снизился уровень мелких плотных ЛНП, что, по заключению авторов, свиде-

тельствует об антиатерогенных сдвигах в липопротеиновом профиле крови [24].

В работе Chapman M. J. у пациентов с ДЛП IIb типа оценивалось действие ципрофибрата (100 мг/день) в течение 4 недель на концентрации субфракций ЛНП. Авторы выявили перераспределение липопротеинового профиля в сторону увеличения концентрации больших легких и уменьшения концентрации мелких плотных ЛНП [9].

Таким образом, ЛНП гетерогенны и состоят из отдельных субфракций, различных по составу и свойствам. При ИБС и ее осложнениях — таких, как инфаркт миокарда, а также практически при всех факторах риска атеросклероза и ИБС — в крови присутствует повышенное количество мелких плотных, ХС-обогащенных, имеющих значительно сниженную резистентность к окислению, ЛНП. Снизить содержание в крови этих наиболее атерогенных частиц ЛНП, на сегодняшний день, можно такими гиполипидемическими средствами, как статины и фибраты.

Литература

1. Abate N., Vega G.L., Garg A. et al. Abnormal cholesterol distribution among lipoprotein fractions in normolipidemic patients with mild NIDDM // *Atherosclerosis*. 1995; 118: 111-122.
2. Anber V., Griffin B.D., Packard C.J., Shepherd J. Preferential binding of small, dense LDL to human arterial proteoglycan // *Atherosclerosis*. 1994; 109: 217-226.
3. Austin M.A., King M., Vranizan K.M. and Krauss R.M. Atherogenic lipoprotein phenotype A proposed genetic marker for coronary heart disease risk // *Circulation*. 1990; 82: 495-506.
4. Austin M.A., Selby J.V. LDL subclass phenotypes and the risk factors of the insulin resistance syndrome // *Intern. J. Obesity*. 1995; 19: 522-526.
5. Beard C.M., Barnard R.J., Robbins D.C. et al. Effects of diet and exercise on qualitative and quantitative measures of LDL and its susceptibility to oxidation // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1996; 16: 201-207.
6. Betteridge D.J. Lipids and atherogenesis in diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. 1996; 124: 543-547.
7. Capell W.H., Zambon A., Austin M.A. et al. Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1996; 16: 1040-1046.
8. Caslake M.J., Packard C.J., Gaw A. et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1993; 13: 702-713.
9. Chapman M.J., Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy // *Atherosclerosis*. 1996; 124: 921-928.
10. Chapman M.J., Guerin M., Bruckert E. Atherogenic, dense LDL pathophysiology and new therapeutic approaches // *Eur. Heart J*. 1998; 19: 24-30.
11. Chapman M.J. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives // *Atherosclerosis*. 2003; 171: 1-13.
12. Chappey B., Myara I., Benoit M.O. et al. Characteristics of ten charge-differing subfractions isolated from human native low-density lipoproteins (LDL). No evidence of peroxidative modifications // *Biochim. et Biophysica Acta* 1995; 1259: 261-270.
13. De Graaf J., Hak-Lemmers H.L.M., Hectors M.P.S. et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1991; 11: 2988-306.
14. De Graaf J., Demacker P.N.M., Stalenhoef A.F.H. LDL oxidation and coronary atherosclerosis // *Lancet*. 1992; 340: 123-124.
15. Dejager S., Bruckert E., Chapman M.J. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia // *J. Lipid Research*. 1993; 34: 295-308.
16. Dejager S., Turbin G. Low-density lipoproteins and atherosclerosis — A problem of quantity or quality? // *Press Medicale*. 1995; 24: 1772-1776.
17. Destypere J.P. Modified lipoproteins in diabetes // *J. Intern. Med*. 1994; 236: 69-74.
18. Esterbauer H. and Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation // *Curr. Opin. in Lipidol*. 1993; 4: 114-124.
19. Fainaru M., Gavish D., Schafer Z. Diurnal heterogeneity in structure and function of low density lipoproteins of normolipidemic males // *J. Medical Sciences*. 1996; 32: 454-464.
20. Frost R.J.A., Otto C., Geiss H.C. et al. Effects of atorvastatin vs. fenofibrate on lipoproteins, LDL subfraction distribution and hemorheology in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipoproteinemia // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 13.
21. Geiss H.C., Parhofer K.G., Schwandt P. Influence of simvastatin on LDL subtypes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 36.
22. Griffin B.A., Freeman D.J., Tait G.W. et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk // *Atherosclerosis*. 1994; 106: 241-251.
23. Halle M., Berg A., Frey I. et al. Relationship between obesity and concentration and composition of low-density lipoprotein subfractions in normoinsulinemic men // *Metabol. Clinical and Experimental*. 1995; 44: 1384-1390.
24. Kornitzer M., Dramaix M., Vanderbroek M.D. et al. Efficacy and tolerance of 200 mg micronised fenofibrate administered over a 6-month period in hyperlipidaemic patients: an open Belgian multicenter study // *Atherosclerosis*. 1994; 110 (Suppl.): S49-S54.
25. Krauss R.M. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk // *Curr. Opin. Lipidol*. 1994; 5: 339-348.
26. Krauss R.M., Stampfer M.J., Blanche P.J. et al. A prospective study of LDL particle diameter and risk of myocardial infarction // *Circulation*. 1994; 90: 460-469.
27. Krauss R.M., Rotter J.I., Lusis A.J. Genetic and metabolic influences on LDL subclasses // *Atherosclerosis X*. 1995; 980-983.
28. Liu M.L., Ylitalo K., Valkonen M. et al. Relationship between sus-

- ceptibility of LDL to oxidation in vitro and LDL size in FCHL patients // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 262.
29. McKenney J., McCormick L. The effect of atorvastatin and niacin on lipoprotein subclasses in patients with mixed hyperlipidemia // *Atherosclerosis* XI. 1997; 134: 98-115.
30. Nigon F., Lesnik P., Rouis M. et al. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor // *J. Lipid Res.* 1991; 32: 1741-1753.
31. Nikkila M., Pitkajarvi T., Koivula T. et al. Women have a larger and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men // *Atherosclerosis*. 1996; 119: 181-190.
32. Otvos J., Jeyarajah E., Ordovas J. et al. Lipoprotein subclasses measured by NMR spectroscopy help explain the sex differential in coronary artery disease. Results from the Framingham Offspring Study // *Atherosclerosis*. 2000; 151: 128.
33. Patti L., Dimarino L., Maffettone A. et al. Very low density lipoprotein subfraction abnormalities in IDDM patients: any effect of blood glucose control? // *Diabetologia*. 1995; 38: 1419-1424.
34. Rajman I., Kendall M.J., Cramb R. et al. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men // *Atherosclerosis*. 1996; 125: 231-242.
35. Rosenson R.S., Otvos J.D., Freedman D.S. Relations of lipoprotein subclass levels and LDL size to progression of coronary artery disease in the PLAC-I trial // *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 89-94.
36. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime // *Nature Medicine*. 2002; 8: 1211-1218.
37. Tan C.E., Forster L., Caslake M.J. et al. Relations between plasma lipids and postheparin plasma lipases and VLDL and LDL subfraction patterns in normolipidemic men and women // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. 1995; 15: 1839-1848.
38. Tribble D.L., Holl L.G., Wood P.D. et al. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size // *Atherosclerosis*. 1992; 93: 189-199.
39. Tribble D.L., Krauss R.M., Lansberg M.G. et al. Greater oxidative susceptibility of the surface monolayer in small dense LDL may contribute to differences in copper-induced oxidation among LDL density subfractions // *J. Lipid Research*. 1995; 36: 662-671.
40. Williams P.T., Dreon D.M., Krauss R.M. Effects of dietary fat on high-density-lipoprotein subclasses are influenced by both apolipoprotein E isoforms and low-density-lipoprotein subclass patterns // *Am. J. Clin. Nutrition*. 1995; 61: 1234-1240.

Поступила 04/05-2003

КОЛПАКОВ Евгений Васильевич

(к 60-летию со дня рождения)

Исполнилось 60 лет со дня рождения заместителя директора института трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, хирурга и ученого, специализирующегося в области хирургической аритмологии, доктора медицинских наук, профессора, академика Медико-технической академии Евгения Васильевича КОЛПАКОВА.

Евгений Васильевич родился в семье известного ученого в области математической статистики связи в г. Москве. После прохождения службы в рядах СА поступил в 1-й ММИ им. Сеченова И.М, который закончил в 1971 г. Медициной стал увлекаться еще в школе. Во время учебы в институте был старостой кружка на кафедре госпитальной хирургии, принимал участие в операциях в отделении пищевода и желудка у профессора Э.Н. Ванцяна, занимался вопросами электрофизиологии оперированного желудка. После окончания института начал работать в отделении хирургии приобретенных пороков сердца (профессор Зубарев Р.П.). В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-анатомические формы приобретенного трикуспидального порока в свете хирургической коррекции». С 1975 г. перешел на работу в НИИ ТиИО к академику В.И. Шумакову. С этого времени стал заниматься проблемами создания протезов клапанов сердца и имплантируемыми электрокардиостимуляторами. Под руководством В.И. Шумакова им предложено более 10 моделей протезов клапанов сердца (авторские свидетельства), из которых две (ЛИКС и МЕДИНЖ) вошли в широкую клиническую практику. Тесно работая с конструкторами КБ Точного машиностроения им. Нудельмана А.Э., принимал непосредственное участие в разработке всех моделей отечественных электрокардиостимуляторов и методов их применения, занимался исследованиями в области новых методов хирургической и электрофизиологической коррекции жизнеугрожаемых аритмий. Развитие

нового направления кардиохирургии — хирургической коррекции нарушений ритма сердца (в первую очередь — тахикардий) позволило создать первое в стране специализированное отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца (руководитель — Е.В. Колпаков). Работа в области разработок новых ЭКС и методов диагностики и лечения, аппаратуры для изучения клинической электрофизиологии сердца, легла в основу докторской диссертации «Хирургическая коррекция тахиаритмий» (Москва, 1990). Одним из направлений научных интересов были исследования в области динамической кардиомиопластики. Был разработан уникальный отечественный миокардиостимулятор (ЭКС-445) который применялся при выполнении операции у больных с выраженной сердечной недостаточностью.

Последнее время Е.В. Колпаков много времени уделяет учебной работе. Занимается созданием новых видов учебных пособий для врачей и студентов старших курсов и разработкой методов современного профессионального обучения.

Е.В. Колпаков — член правления общества трансплантологов, Всероссийского научного кардиологического общества, член редколлегии журналов: «Российского кардиологического журнала», «Вестника аритмологии», «Вестника трансплантологии».

С 1995 г. профессор Колпаков Е.В. сочетал работу в отделении хирургического лечения нарушений ритма сердца и заместителя директора института по научно-учебной работе. Евгений Васильевич — талантливый ученый, внимательный и вдумчивый врач-клиницист, педагог, организатор науки и здравоохранения.

Коллектив кафедры госпитальной терапии Российского государственного медицинского университета и редколлегия нашего журнала поздравляют юбиляра и желают ему здоровья, добра и дальнейших творческих успехов.

ПРОПАНОРМ® — (пропафенон) — антиаритмический препарат с доминирующей активностью, характерной для Ic класса. Обладает менее выраженными β -адреноблокирующими свойствами и является слабым блокатором Ca^{++} каналов.

Состав и форма выпуска:

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 150 мг пропафенона гидрохлорида.

Показания:

- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов
- Купирование пароксизмов мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Пароксизмальная желудочковая тахикардия
- Предсердно-желудочковая «ге-ентру» тахикардия
- Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в т.ч. при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Противопоказания:

- хроническая сердечная недостаточность III-IV ф.к.;
- кардиогенный шок;
- брадикардия;
- предшествующие СА, АВ и ИВ нарушения проводимости;

- Больные со злокачественными желудочковыми аритмиями в анамнезе.

Дозировка и способ применения:

Доза препарата должна подбираться индивидуально под наблюдением кардиолога, контролем ЭКГ и артериального давления.

- Мерцательная аритмия, купирование пароксизмов — 600 мг, однократно.
- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов — 300-450 мг в сутки.
- Желудочковая экстрасистолия — 300-450 мг в сутки.
- При наджелудочковых и предсердно-желудочковых тахикардиях в некоторых случаях возможно (при регулярном контроле ЭКГ) увеличение средне-суточной дозы препарата — 450-900 мг.

Упаковка:

50 таблеток.



Эффективность пропафенона (пропанорма) (600 мг) в лечении ФП у пациентов с сопутствующей сердечной патологией и без нее. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (1997)

- Частота восстановления синусового ритма через 8 часов: 56% — у пациентов без органической патологии; 27% — у больных с АГ; 17% — у больных с органической патологией;
- Частота восстановления синусового ритма через 3 часа: у лиц без органической патологии — в 48%, плацебо — в 26%; у больных с АГ — в 41%, плацебо — в 16%; у пациентов с органической патологией — в 47%, плацебо — в 7% случаев.

«Пропафенон против атенолола» после АКШ (Merrick A.F. et.al., 1995)

- В обеих группах отмечался низкий уровень возникновения послеоперационных ФП (12% для пропафенона и 11% для атенолола, $p=0,89$)
- Сделаны выводы о том, что пропафенон, обладая менее выраженным отрицательным инотропным эффектом, может стать альтернативой β -блокаторам у больных с нарушенной функцией ЛЖ или с бронхообструктивным синдромом.

Выводы

1. Пропанорм эффективен при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях.
2. Клиническое применение пропафенона (пропанорма) четко регламентировано рекомендациями Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (2001 г.)
3. Согласно рекомендациям, пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных ФП с артериальной гипертензией и умеренными признаками ГМЛЖ.
5. Профилактика рецидивов ФП: пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных без выраженных органических поражений сердца.
6. Наилучший эффект в плане профилактики пароксизмов ФП отмечен у пациентов с адренергическим патогенетическим типом тахикардии, наименьший — у больных с вагусным вариантом.
7. Пропанорм может использоваться для предупреждения рецидивирования других наджелудочковых и желудочковых тахикардий.
8. Для купирования пароксизмов ФП пропанорм эффективен при однократном применении нагрузочной дозы (450 — 600 мг).
9. Хорошая переносимость пропанорма при длительной терапии (в отличие от амиодарона!), низкая частота проаритмогенных эффектов.
10. Пропанорм может назначаться в комбинации с амиодароном и β -адреноблокаторами.