



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор — **Люсов В.А.**
Заместители главного редактора —
Колпаков Е.В.

Гордеев И.Г.

Ответственный редактор —
Некрасова Л.И.

Ответственный секретарь —
Таратухин Е.О.

Члены редколлегии:

Белов Ю.В.

Белоусов Ю.Б.

Бритов А.Н.

Гуревич М.А.

Задионченко В.С.

Оганов Р.Г.

Орлов В.А.

Потешкина Н.Г.

Тюлькина Е.Е.

Чазова И.Е.

Шевченко Н.М.

Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)

Александровский А.А. (Саранск)

Волкова Э.Г. (Челябинск)

Габинский Я.Л. (Екатеринбург)

Говорин А.В. (Чита)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Искандеров Б.Г. (Пенза)

Коваленко В.М. (Киев, Украина)

Либензон Р.Т. (Владивосток)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревитов А.Ш. (Москва)

Симоненко В.Б. (Москва)

Сисакян А.С. (Ереван, Армения)

Скибицкий В.В. (Краснодар)

Туев А.В. (Пермь)

Хрусталев О.А. (Ярославль)

Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Ушаков В.Ю. (Саратов)

Adamian K.G. (Армения)

Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)

Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)

V. Gabinsky (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

V. Ruthishaur (Женева, Швейцария)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 3 (89)

2011

Главный редактор — **Люсов Виктор Алексеевич**

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,
терапевтический корпус, 3-й этаж, тел. 375-12-30

Ответственный секретарь — **Таратухин Евгений Олегович**

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел/факс 918-72-84,
эл. почта: cardio03@list.ru

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, глав-
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-72-84,
e-mail: cardio03@list.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2010 г.).

Начиная с № 1–2007, журнал включен в следующие индексы цитирования (импакт-
индекс): Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Journal Citation Reports/Science Edition

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

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

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

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

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

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

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ТОРЖЕСТВЕННЫЕ ДАТЫ

- 4 Люсов В.А., Колпаков Е.В., Таратухин Е.О.
К Юбилею кафедры госпитальной терапии
№1 лечебного факультета РГМУ (ч.III)

DATES TO CELEBRATE

- 4 Lusov V.A., Kolpakov E.V., Taratukhin E.O.
Anniversary of the Hospital Therapy Department
№1, Therapy Faculty, Russian State Medical
University (Part III)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 10 Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Денисова Е.А.
Объемный кровоток в магистральных артериях
при различных уровнях артериального
давления у больных артериальной
гипертензией пожилого возраста
- 16 Малинова Л.И., Силина Т.С., Денисова Т.П.
Возможности оптимизации диагностики
хронической сердечной недостаточности
у пациентов старческого возраста
- 21 Страхова К.В., Великова И.В., Егорова Е.Н.,
Мазур В.В., Мазур Е.С.
Показатели центральной гемодинамики
у больных идиопатической фибрилляцией
предсердий
- 24 Хурс Е.М., Евсина М.Г., Поддубная А.В.,
Андреев П.В., Смоленская О.Г.
Влияние вегетативного дисбаланса
на структурно-геометрические свойства левого
желудочка у здоровых лиц

ORIGINAL ARTICLES

- 10 Efremushkin G.G., Filippova T.V., Denisova E.A.
Volume blood flow in large arteries among elderly
patients with arterial hypertension and various
levels of blood pressure
- 16 Malinova L.I., Silina T.S., Denisova T.P.
Optimization of chronic heart failure diagnostics in
elderly patients
- 21 Strakhova K.V., Velikova I.V., Egorova E.N.,
Mazur V.V., Mazur E.S.
Central hemodynamic parameters in patients with
idiopathic atrial fibrillation
- 24 Khurs E.M., Evsina M.G., Poddybnaya A.V.,
Andreev P.V., Smolenskaya O.G.
Autonomous nervous system imbalance and left
ventricular structure and geometry in healthy
individuals

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 28 Бабкин А.П., Курбатова Т.Л.
Эффективность комбинированной
антигипертензивной терапии при когнитивных
расстройствах у пожилых больных
- 33 Шуичи Ичикава, Йошиаки Такаяма
Долгосрочные эффекты олмесартана —
блокатора рецепторов к ангиотензину II —
у пациентов с гипертензией
- 40 Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.
Эффективность и безопасность двух режимов
комбинированной гипотензивной терапии
у больных с мягкой и умеренной формой
артериальной гипертензии
- 46 С.Г. Хризант и соавт.
Оценка эффективности комбинированной
антигипертензивной терапии олмесартаном
медоксомилом и гидрохлортиазидом

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 28 Babkin A.P., Kurbatova T.L.
Combined antihypertensive therapy effectiveness
in elderly patients with cognitive dysfunction
- 33 Shuichi Ichikawa, Yoshiaki Takayama
Long-term effects of olmesartan, an Ang II
receptor antagonist, on blood pressure and
the renin-angiotensin-aldosterone system in
hypertensive patients
- 40 Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A.,
Oganesyan T.S.
Effectiveness and safety of two combination
antihypertensive therapy variants in patients with
mild to moderate arterial hypertension
- 46 S.G. Chrysant et al.
Evaluation of antihypertensive therapy with
the combination of olmesartan medoxomil and
hydrochlorothiazide

- 55 *Нечаева Г.И., Викторова И.А., Дубилей Г.С., Друк И.В., Терещенко Ю.В., Калиничева С.А.*
Клиническая эффективность милдроната у лиц с дисплазией соединительной ткани: опыт терапии в условиях специализированного центра г. Омска

- 55 *Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Dubiley G.S., Druk I.V., Tereshchenko Yu.V., Kalinicheva S.A.*
Clinical effectiveness of mildronate in patients with connective tissue dysplasia: experience of the specialized clinical centre, Omsk City

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В КАРДИОЛОГИИ

INNOVATIVE METHODS IN CARDIOLOGY

- 58 *Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Слободяник В.В., Тонкошкурова В.В., Тюняева И.Ю., Ермоленко А.Е., Шумаков Д.В.*
Перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ, и ресинхронизирующая терапия

- 58 *Ostroumov E.N., Kotina E.D., Slobodyanik V.V., Tonkoshkurova V.V., Tunyaeva I.Yu., Ermolenko A.E., Shumakov D.V.*
ECG-synchronized myocardial perfusion tomoscintigraphy and cardiac resynchronization therapy

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- 66 *Александровский А.А., Усанова А.А., Колпакоев Е.В., Люсов В.А., Поронова Л.П.*
Распространенность вариантов ишемической болезни сердца в Мордовии
- 73 *Касумова Ф.Н.*
Факторы риска ишемической болезни сердца, опосредованные трудовой деятельностью, у беженцев и мигрантов г. Сумгаит

- 66 *Alexandrovskiy A.A., Usanova A.A., Kolpakov E.V., Lusov V.A., Porunova L.P.*
Prevalence of coronary heart disease variants in Mordovia
- 73 *Kasumova F.N.*
Work-related coronary risk factors in refugees and migrants settled in Sumgait City

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 78 *Туренко О.И., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., Волов Н.А.*
Проблема контрастиндуцированной нефропатии в кардиологии
- 87 *Потешкина Н.Г.*
Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ч. I)
- 96 *Лупанов В.П.*
Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол в лечении больных ишемической болезнью сердца

- 78 *Turenko O.I., Lebedeva A.Yu., Gordeev I.G., Volov N.A.*
Contrast-induced nephropathy in cardiology practice
- 87 *Poteshkina N.G.*
Salt intake, arterial hypertension, and cardiovascular risk. Part I
- 96 *Lupanov V.P.*
Cardio-selective β -blocker bisoprolol in the management of coronary heart disease

ОПЕЧАТКА

ERRATUM

Архив нашего журнала представлен на медицинском портале **MEDI.RU** <http://cardio.medi.ru>

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф"

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

ТОРЖЕСТВЕННЫЕ ДАТЫ

К ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1 ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА РГМУ (ч.III)

*Люсов В.А., Колпаков Е.В., Таратухин Е.О.**

ГОУ ВПО РГМУ РЗ кафедра госпитальной терапии №1, Москва

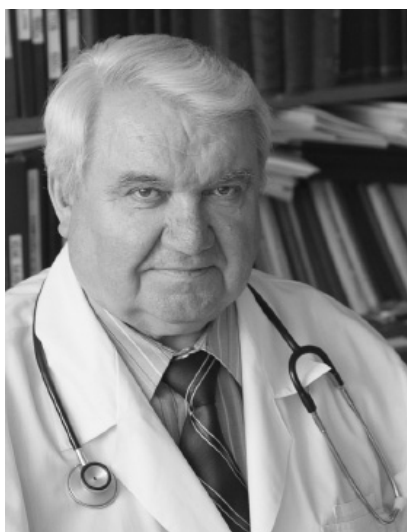


Рис. 13. Люсов Виктор Алексеевич.

Люсов Виктор Алексеевич (1938 г.) — в 1979-1994 гг. — Главный кардиолог России. 1979-1991 гг. — Председатель научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ РСФСР; 1981-1991 гг. — председатель Всесоюзной Проблемной комиссии АМН СССР «Патология гемостаза»; 1983-1987 гг. — декан лечебного факультета РГМУ; 1987-1991 гг. — Главный терапевт IV ГУ МЗ РСФСР. В 1991 г. — Лауреат Государственной Премии РСФСР; 1991-1999 гг. — Президент Всероссийского Научного Общества Кардиологов; 1996 г. — по настоящее время — главный редактор Российского Кардиологического журнала; 1998 г. — первый вице-президент, в настоящее время — президент НБ Фонда «Сердце России». Академик РАЕН, академик ЛАН, член Европейского и Всемирного общества кардиологов. Автор 12 патентов на изобретения, заслуженный деятель науки РСФСР. В 2000 году награжден дипломом Европейского общества кардиологов (единственный в России).

После окончания института Люсов В.А. в течение двух лет заведовал врачебным участком первоцелинных земель в Казахстане. В 1963 году был зачислен в аспирантуру кафедры госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ. С 1974 года по настоящее время заведует кафедрой госпитальной терапии этого вуза, доктор медицинских наук, профессор. С 1983 по 1987 год был деканом лечебного факультета

института. Он организовал первый в стране курс и кафедру профилактической кардиологии при факультете усовершенствования квалификации врачей. Профессор В. А. Люсов стал непосредственным организатором в институте таких новых кафедр и курсов, как кафедра поликлинической терапии, кафедра функциональной диагностики, кафедра клинической фармакологии, курс ультразвуковой диагностики. Названные приоритетные кафедры возглавили его ученики. За свою продолжительную педагогическую карьеру В.Л. Люсов подготовил более 500 ординаторов и аспирантов и 7000 врачей.

Докторская диссертация профессора В.А.Люсова была посвящена изучению патогенеза, клиники и лечения ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда и его осложнения, с позиций определения роли и степени изменения внутрисосудистого свертывания крови, фибринолиза, функционального состояния тромбоцитов и реологических свойств крови. К этому времени В.А.Люсовым, П.В.Казьминой и другими сотрудниками кафедры — Ю.М.Майоровым, Ю.Б.Белоусовым, В.А.Асосковым, В.Б.Яковлевым и др. были выполнены и опубликованы в отечественной и зарубежной печати результаты оригинальных и приоритетных для страны исследований по определению роли в коронарном тромбогенезе таких факторов свертывания крови, как фибриноген, протромбин, проакцелерин, проконвертин, факторы VIII, IX, XIII и др. Установлен и классифицирован феномен ДВСФ синдрома и коагулопатии потребления при различных формах ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Изучена система активаторов и ингибиторов пламина (О.А.Гомазков). Разработана схема раннего, в том числе догоспитального, лечения прединфарктного состояния (ныне обозначаемого как «острый коронарный синдром») стрептокиназой (стрептаза, кабикиназа, авелизин, целиаза, стрептолиза), урокиназой и др. тромболитиками, в том числе — актилизе.

Впервые функция тромбоцитов была определена с помощью радиоактивных изотопов на базе кафедральной радиоизотопной лаборатории (А.С.Парфенов, В.А.Люсов, А.В.Рудаков и др.),

постоянно расширяющей свои функциональные возможности и позднее реорганизованной в объединенное с больницей мощное структурное подразделение, позволяющее и сегодня, на базе 15-й клинической больницы (куда кафедра в полном составе перешла работать в 1981 году, т. е. со дня основания этой больницы), исследовать структуру и функцию практически всех органов и систем в практике терапевтической службы (с использованием самых разнообразных современных наборов КИТ-реактивов).

Число терапевтических коек в больнице №15 достигало 500 и более. А в дни Чернобыльской аварии терапевтический корпус из 6 отделений круглосуточно принимал на лечение больных и жителей Брянской области.

В отечественной и мировой литературе впервые появились кафедральные публикации, представляющие достоверные данные о реологических свойствах крови, определенных с помощью ротационного вискозиметра (В.А.Люсов, В.Н.Захарченко, В.Б.Разумов и др.) у больных различными формами ишемической болезни сердца. Одновременно, под руководством В.А. Люсова, была выполнена кандидатская диссертация по оценке функционального состояния тромбоцитов у больных мозговым инфарктом (В.Т.Квасов, 1972), в которой была показана определенная диагностическая значимость этого теста в дифференциальном диагнозе ишемического и геморрагического инсультов.

Аспирант Ибрагим Эль-Самани (1978) в сотрудничестве с ассистентом В.В.Макельским установил значимость агрегации тромбоцитов и свертываемости крови в патогенезе бронхоастматического синдрома. Состояние гемостаза весьма тесно коррелирует с различными типами гиперлипидемий, причем наиболее тромбогенна кровь больных с гиперхолестеринемией и увеличением липопротеидов низкой плотности (В.А.Дудаев, 1977; Е.Г.Редчиц, 1984). Установлена связь с перекисным окислением липидов (Амжад Аббуд, 1987) и влиянием бета – каротина на реологию крови у больных ИМ (С.М. Отарова, 1997). Начиная с первых публикаций Б.А.Сидоренко, посвященных исследованию водно-электролитного обмена при сердечной недостаточности, сотрудники кафедры активно исследуют эту проблему (Е.Т.Разумова, О.И.Отверченко, Ю.М.Кудисов, В.И.Харченко и др.) и после завершения Б.А.Сидоренко докторской диссертации в 1974 г.

В работе М.П.Савенкова реология крови и водно-электролитный обмен у больных с сердечной недостаточностью были исследованы одновременно в сравнительном аспекте и, может быть, впервые в клинике было показано, что благоприятный ситуационный эффект диуретиков отнюдь не всегда



Рис.14. Главное здание 15-й ГКБ им. Филатова.

позитивно влияет на микроциркуляцию и, тем самым, может определять отдаленный прогноз таких больных. Впервые в этих разработках появились данные о необходимости использования у больных с сердечной недостаточностью тромбоцитарных и эритроцитарных антиагрегантов (М.П.Савенков 1977-1988; Б.А.Сидоренко, 1985; А.Л.Сидорский, 1985; О.А.Байкова, 1991; Г.А.Червякова, 1999). Н.А.Волов (1985) изучал проблему клинико-гемодинамических нарушений и возможность их коррекции у больных острым инфарктом миокарда. Возможность медикаментозного лечения недостаточности кровообращения новым классом препаратов (ингибиторами АПФ), освящена в докторской диссертации З.Э.Кайтовой (1999). Если в разделе «Недостаточность кровообращения» работы Б.А.Сидоренко с клиническим применением лазикса и других последующих диуретиков можно назвать приоритетными наряду с другими исследованиями, то работу В.В.Евдокимова, К.И.Теблосова, Н.И.Катышкиной (1979) можно считать пионерской, т. к. факт первого в стране в/в применения нитроглицерина с лечебной целью у больного инфарктом миокарда был запрототолирован и отмечен специальным международным жюри на III Всесоюзном съезде кардиологов. Эти же слова можно с полным основанием отнести и к работам В.Л.Дощицина по аритмиям сердца – одного из классических отечественных авторитетов в области сердечной аритмологии, впервые в стране применившего лидокаин в/в с целью лечения и профилактики желудочковых аритмий у больных инфарктом миокарда. Серия его работ – кандидатская и докторская диссертации, выдержавшие несколько изданий монографии – и сейчас являются настольными книгами для многих поколений врачей и студентов. В.Л.Дощицин – один из участников той группы кафедральных сотрудников, которые организовывали и осуществляли функционирование первого в стране БИТА (блока интенсивной терапии) в 59-й клинической больнице (В.Л.Дощицин, Н.А. Грацианский, В.В.Соловьев, Ю.В.Зимин,

Ю.С. Мдинарадзе, Л.Л.Орлов, П.В.Казьмина, В.В. Макельский и многие др.). В.В.Евдокимов был одним из соавторов исследования о влиянии внутриаортальной баллонной контрпульсации на гемодинамику и зоны ишемии у больных острым инфарктом миокарда. Первая подобная операция у больного коронарным шоком была выполнена В.И.Шумаковым при участии П.Е.Лукомского и В.А.Люсова в БИТЕ 59-й клинической больницы, так же, как и первые успешные повторные (до 80 раз) дефибрилляции у больных инфарктом миокарда (В.Л.Дошицин). Колоритным фрагментом работ по гемостазу и реологии крови у больных инфарктом миокарда явились исследования, посвященные патогенезу аритмий сердца при этом заболевании (А.А.Абдуллаев, В.Б.Разумов, В.А. Пивоваров и др., 1979-1995), где ведущим механизмом возникновения аритмий сердца являются нарушения реологических свойств крови, вызывающие ишемию и электрическую нестабильность миокарда. Серия этих работ вошла как составная часть в официальные патенты на изобретения, которых на кафедре 12.

В.В.Бородкин впервые применил милдронат при сердечных аритмиях. Определение кальция в эритроцитах проводили Г.О.Дибирова и Д.Б.Утешев (1994). Многие годы сотрудники кафедры исследовали взаимосвязь нарушений углеводного обмена с особенностями течения инфаркта миокарда и его осложнений, в том числе — при сердечной недостаточности: это и докторские работы И.М.Корочкина (1975) и Р.Г.Оганова (1977), и публикации по диссертациям А.А.Александрова (1978), В.Е.Бунаевой (1979), И.В.Виноградовой (1980). Разработанные в те годы схемы лечения больных инфарктом миокарда инсулин-глюкозо-калиевыми смесями сегодня вновь привлекают клиницистов своей практической значимостью. Изменения в системе гемостаза при различных локализациях атеросклеротических поражений послужили поводом для оценки эффективности диагностики и лечения различных тромботических и тромбоэмболических процессов в периферических сосудах, и, в том числе, с применением фибринолитиков, антикоагулянтов, гравитационных методов плазмо- и эритрофереза, гемодилюции и гемосорбции (Ю.А.Приказчиков, 1980; М.Т.Кудаев, 1983; С.Г.Гашимоглы, 1983; В.Н.Соболева, 1984; К.И.Теблов, 1984; В.П. Морозов 1989; А.С.Парфенов, 1987; К.Г.Хачумова, 1993; А.Н.Кузнецов, 1994).

В 1995 г. была завершена докторская диссертация А.А. Абдуллаева (ныне — проф., заведующий кафедрой семейной медицины Дагмедакадемии, Махачкала): «Роль плазмфереза и плазмсорбции в комплексном лечении больных в остром периоде

инфаркта миокарда». В последние годы продолжается изучение патогенетических механизмов развития инфаркта миокарда и возможность их коррекции (В.А.Кокорин, 2003). Всестороннее исследование было проведено на кафедре по патогенезу и лечению кардиогенного шока — это и уточнение механизмов гипотензии, развития олигоанурии, метаболического ацидоза и других факторов (Н.А.Грацианский, 1971-76, Ю.В.Зимин, 1971, и др.). Впервые, наряду с аортальной баллонной контрпульсацией, использовали большие дозы стероидных гормонов, низкомолекулярных декстранов и других средств.

Большое значение на кафедре придают новым диагностическим методам. Б.Я.Барт в своей докторской диссертации (1979) обобщил диагностическое значение определения активности сывороточных ферментов при различных патологиях. Одним из первых в стране был внедрен в практику метод эхокардиографии у больных острым инфарктом миокарда (Н.И.Катышкина, 1982). Особым пластом существенных, в том числе фундаментальных, исследований были работы по артериальной гипертензии (АГ), начало которым положил еще П.Е. Лукомский и его сотрудники, а позднее — В.А.Люсов, А.Н.Бритов и Е. М.Евсиков (1981). На кафедре была выполнена работа, показывающая механизмы распределения воды, обменных натрия и калия у больных АГ. Последовательно углублял эту тему А.М. Абдалла (1983), реологию крови изучал Аль-Мубарак Мухамед (1987), физические нагрузки — О.Е.Холодова (1984), Л.А. Соломонова (1990), гормональные нарушения — В.И. Харченко (1988). А.Б. Бахшалиев (ныне — ректор института кардиологии, Баку) (1990) использовал при выполнении докторской диссертации диагностические тесты и применял лекарственные средства, относящиеся к ингибиторам АПФ и бета-блокаторам. Одним из существенных этапов исследования в этой области явилась докторская диссертация Е.М.Евсикова (1994) (бывший секретарь ВНОК, в 2001 — 2010 гг. — зам. главного врача ГКБ №15; ныне — проф., руководитель КДЦ при ГКБ №15), где практически все важные разделы гормональных, гемодинамических и водно-электролитных нарушений в развитии АГ у женщин были представлены в наиболее совершенном виде. Обособленно стоят работы другого сотрудника кафедры — И.Ю. Постнова (1983) по исследованию проницаемости мембран эритроцитов для натрия при первичной гипертензии (ГБ и спонтанной гипертензии крыс) и некоторых вторичных гипертензиях. В ряде работ была произведена оценка диастолической дисфункции миокарда и попытка ее коррекции с помощью применения некоторых гипотензивных препаратов — ингибиторов АПФ —

Н.О.Кугаенко (2001), антагонистов кальциевых каналов — Н.В.Теплова (2004).

Обмен кальция в организме больных АГ изучала А.М. Пальшина (сегодня работает в Якутии) (1997). Продолжением данного научного направления явилась серия работ по изучению артериальной гипертензии — Ж.Б.Шапарова (2002), А.А.Магомедова (2004), А.В.Ошнокова (2005). Отдельные механизмы патогенеза и варианты медикаментозного воздействия у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией были освещены в докторской диссертации О.А.Байковой (2004), сочетающей работу доцента кафедры (ныне — профессор) с заведованием терапевтическим отделением. Одним из важных разделов научно-практических изысканий кафедры явились так называемые некоронарогенные заболевания сердца, из которых наиболее значимы данные по гипертрофической кардиомиопатии (ГКМ). Работы эти выполнялись под руководством профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии №3 РГМУ, Н.И.Щербининой, причем часть этих исследований выполнена в Брянской области на ликвидаторах и жителях в зоне Чернобыльской аварии (начиная с 1986 г. и по настоящее время). Н.И.Щербининой принадлежит и приоритет применения метода эхокардиографии у больных инфарктом миокарда (1980-1982).

Оценке дифференциально-диагностических изменений симпатико-адреналовой системы у больных ГКМ была посвящена работа Э.Х.Ахметзяновой (ныне — доцент кафедры, докторант-совместитель, Уфа) (1991); гормональным нарушениям, как причине нарушений сердечного ритма (исследование П.Л.Овчинникова, 1992). При этой патологии микроциркуляцию изучала О.В. Богоявленская (ныне — доцент Казанского университета) (1993), метаболизм катехоламинов — З.Э.Кайтова (1993), гемостаз — Р.Б.Тебоева (1993), состояние процессов свободно-радикального окисления — Ю.А.Гомзикова (1996), изменения в системе циклических нуклеотидов с коррекцией выполненных изменений антагонистами кальция — С.В. Хегай (1996). Итогом этих работ явилась докторская диссертация Н.И. Щербининой — практически все о патогенезе и лечении этого заболевания сердца.

В разные годы была выполнена серия работ по немедикаментозным методам лечения ИБС и сердечной недостаточности — по оценке влияния продуктов пчеловодства (меда, пыльцы) на физическую работоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда (В.А.Люсов, Ю.В.Зимин, А.А. Горбаченков, В.А. Дудаев, 1981-1996). Влияние миллиметровой (мм) терапии электромагнитного излучения и лазерной терапии на течение неста-



Рис. 15. В.А.Люсов и гл. врач ГКБ 15 В.М. Мудрак.

бильной стенокардии и гемостаз представлено в работах А.Ю.Лебедевой (1996), И.Г.Щелкуновой (1996), Ю.Н.Федулаева (1996), О.Ю.Шайдюк (1999), Т.Ю.Семеновой (1997), М.А.Кудиновой (1997), А.А.Царева (1998).

Кафедра была одним из пионеров ранней физической реабилитации больных инфарктом миокарда, начиная с разработки проб с физической нагрузкой (Д.Д.Щербаткин, 1975). В течение последующих лет разрабатывались патогенетические и практические схемы оценки дифференцированной физической реабилитации на разных этапах лечения: в стационаре — А.А. Горбаченков, И.В. Дюков (1988), А.В. Рудаков (1989), О.Е. Холодова (1984), Т.Г. Почхуа (1986), в поликлинике — Г.У.Хлобыстова (1986), в санатории-профилактории — Н.И. Чудновский, 1987. А.А. Горбаченков подытожил эти материалы в докторской диссертации «Физические тренировки при ишемической болезни сердца» (1986).

Кафедра организовала «Коронарный клуб», действующий с 1979 года до наших дней. Нестабильная стенокардия — предмет специальных исследований сотрудников кафедры как научных, так и организационных. Аспиранты Е.Т.Валиахметова (1986), Л.А. Землякова (1991) занимались разработкой алгоритма дифференцированного лечения специально для БИТ кардиологического отделения, соискатель И.В.Тимофеева (1994) — разработкой терапии инфаркта миокарда лазером. На кафедре выполнялись и работы не только по проблемам сердечно-сосудистой патологии: в частности, посвященные проблемам гастроэнтерологии В.С.Обруч (1991), И.В.Лопатина (1999).

Следует отметить, что сотрудниками кафедры были и есть лица почти 20 национальностей из других стран, включая Китай, США, Италию, Сирию и другие государства.

Проблема безболевого ишемии миокарда — одно из направлений научных изысканий сотрудников кафедры. После изучения развития механизмов развития безболевого ишемии миокарда были пред-

ложены варианты немедикаментозного — электромагнитного (Ю.Н.Федулаев, 1996) и медикаментозного лечения (Р.М.Гафурова, 1999; Н.С.Кубылинская, 2002; С.Н.Васляева, 2004).

Благодаря совместной работе с кардиохирургами, сотрудниками кафедры (одними из первых в Москве) был внедрен метод стресс-эхокардиографии, который использовался в ряде работ и с целью диагностики ИБС, и для изучения дисфункции миокарда (гибернация) (И.Г.Гордеев, 1999; О.Ю.Шайдюк, 1999). На кафедре проводились работы по изучению метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца. В 1978–1979 гг. проводились клинические исследования отечественного препарата милдронат у больных ИБС, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца (В.А.Люсов, Н.А.Волов, В.В.Бородкин). А.А.Глускер изучил возможность применения метаболических препаратов в лечении больных НК 2А стадии (1988). Работы в этом направлении активно продолжаются и в последние годы, появились данные по применению цитопротекторной терапии у больных инфарктом миокарда с целью предотвращения реперфузионных повреждений (В.И.Сивков, 1997; И.В.Ильенко, 2003) и восстановления нарушенной функции миокарда (И.Г.Гордеев, 1999). Учитывая активное развитие в последние годы интервенционной кардиологии и кардиохирургии, проводились совместные исследования по оптимизации лекарственной терапии с применением цитопротекторов у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам (В.А.Люсов, И.Г.Гордеев, Е.Е.Ильина, 2004).

В настоящее время на кафедре ведутся активные научные исследования, посвященные сочетанному применению тромболитической терапии и эндоваскулярных методов лечения. С 1974 по 2001 гг. только штатными сотрудниками кафедры защищено 38 докторских и около 100 кандидатских диссертаций; 12 открытий были запатентованы. Практически все докторанты стали профессорами, а 23 из них — заведующими кафедр. В РГМУ: И.М.Корочкин — кафедра факультетской терапии педиатрического факультета; Б.Я.Барт — кафедра поликлинической терапии; М.П.Савенков — кафедра функциональной диагностики ФУВ; А.А.Горбаченков — кафедра профилактической кардиологии и фармакотерапии ФУВ; Ю.Б.Белоусов — кафедра клинической фармакологии; Н.И.Щербинина — кафедра госпитальной терапии №3 лечебного факультета; Г.Е.Ройтберг — кафедра семейной медицины; Г.П.Арутюнов — кафедра внутренних болезней Московского факультета. На кафедре все эти годы активно проводится методическая работа. Сотрудниками кафедры в последние годы опубли-

ковано 38 методических пособий для студентов медицинских ВУЗов и врачей. Изданы учебники, написанные проф. В.А.Люсовым с соавторами (среди них — «Руководство по кардиологии», «Внутренние болезни», атласы «ЭКГ при инфаркте миокарда» и «Суточное мониторирование ЭКГ», «Радиоизотопная диагностика в клинике внутренних болезней» и др.).

Одним из основных направлений деятельности кафедры является учебная работа. На кафедре занимаются студенты дневного отделения лечебного факультета V–VI курсов, в том числе, иностранные студенты. На базе кафедры многие годы проводится прием государственных экзаменов у студентов VI курса. Многие годы активно работает студенческий научный кружок, который в разные годы возглавляли В.А.Люсов, П.М.Савенков, В.Н.Соболева. Студенты ежегодно участвуют в Пироговской студенческой конференции, их работы публикуются в центральной печати. С 1974 г. молодым специалистам РГМУ присуждается ежегодная премия им. П.Е. Лукомского. Кафедральные сотрудники, как правило, побеждают ежегодно, как и в институтских конкурсах на лучшие научные и учебно-методические работы. В разные годы сотрудники кафедры госпитальной терапии работали в различных странах (Италии, Швеции, США, Индии, Шри-Ланка и др.). Сотрудники кафедры дважды были удостоены чести выступить с актовой речью «Инфаркт миокарда» в стенах РГМУ (в 1971 г. — П.Е.Лукомский, в 1999 г. — В.А.Люсов). В 2006 г. Американская Ассоциация Кардиологов в лице крупнейшего кардиолога мира Евгения Браунвальда наградила профессора В.А.Люсова и его коллектив серебряной медалью за активное участие в клинических исследованиях по кардиологии.

Научная работа на кафедре не прекращается. Ежегодно не менее двух аспирантов защищают диссертации и получают учёную степень кандидата медицинских наук. В 2007 году взаимосвязь патологии почек и артериальной гипертензии показала в своей диссертационной работе Ю.М.Машукова. Активно исследовались на кафедре реперфузионное повреждение миокарда и цитопротекторная терапия. Проведён ряд работ по изучению препаратов триметазидина, милдроната в ситуациях хронической ИБС, острого инфаркта миокарда, реваскуляризационных процедур; успешно защищены кандидатские диссертации Е.Е.Лучинкиной, Е.А. Бекчиу, С.Н. Васляевой, И.В. Ильенко, докторская диссертация И.Г.Гордеевым (2008). Изучением факторов, влияющих на прогноз больных острым инфарктом миокарда в зависимости от типа лечения и множества сопутствующих факторов, занималась

А.Ю.Лебедева, ею защищена докторская диссертация (2009). Большое внимание уделено патологии нарушений дыхания во время сна — синдрома ночного апноэ — у больных ИБС, защищены две кандидатские диссертации — Е.О.Таратухиним и А.П.Гончаровым (2010). Проблемой эффективности кардиоверсии у больных мерцательной аритмией занимался И.А.Кокорин, им защищена кандидатская диссертация (2010). В настоящее время аспирантами кафедры ведутся работы по изучению контрастированной нефропатии (О.И.Туренко), изучению лептина и других новых маркёров и предикторов исхода инфаркта миокарда (П.Б.Адамов), изучению кардиовертеров и синхронизирующей терапии (М.В.Киютин), изучению биологически активного вещества — таурина — при сердечной недостаточности (Е.М.Покровская), изучению особенностей психического реагирования и депрессии у больных ИБС и артериальной гипертонией (М.А.Беневская, Д.Б.Гаева). Работа М.А.Беневской была успешно защищена в феврале 2011 года. С 2010 года на кафедре возобновилось изучение системы коагуляции крови. Оно ведётся на качественно новом уровне: клинические и инструментальные данные сопоставляются и с балансом факторов свёртывания и с генетическими аспектами тромбофилии (С.В.Хегай, Д.А.Белоносов, Буй Минь Зиеп, Е.О.Таратухин). Злободневными аспектами изучения являются: тромбоэмболия лёгочной артерии, необходимость антикоагулянтной терапии при застойной сердечной недостаточ-

ности при сохраненном синусовом ритме, коагуляция венозной крови в сравнении с артериальной, показатели воспаления и агрегации тромбоцитов при остром коронарном синдроме; уделяется внимание свёртыванию крови у рожениц с сопутствующей кардиологической патологией.

Ежегодно кафедра выпускает как минимум одно книжное издание. В 2009 году — монография «Аритмии сердца» (В.А.Люсов, Е.В.Колпаков), в 2010 году — учебное пособие «Госпитальная терапия. Курс лекций» (коллектив авторов) и монография «Инфаркт миокарда» (В.А.Люсов, Н.А.Волов, И.Г.Гордеев). Издания кафедры удостоиваются наград и премий.

Впереди следующее столетие. И кафедра смело вступает в новый ХХI век, век научных инноваций, осваивая и внедряя в практику современные методы и новейшие знания, но стремится, в то же время, сохранить в обучении студентов тот уникальный клинический подход, так выгодно отличающий *русскую медицинскую школу* от других, западных, школ. Подход, требующий глубокого осмысления анамнеза больного, данных осмотра и основных лабораторных методов исследования и позволяющий, в большинстве случаев, поставить правильный диагноз без использования дорогих малодоступных высокотехнологичных средств.

Как и во все времена, кафедра продолжает оставаться колыбелью молодых ученых — кардиологов, миссия которых — достойно нести научную эстафету от века нынешнего к будущему!

Поступила 14/01 — 2011

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОБЪЕМНЫЙ КРОВОТОК В МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Ефремушкин Г.Г.^{*}, Филиппова Т.В., Денисова Е.А.

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Резюме

С целью изучения объёмно-скоростных и энергетических параметров гемодинамики в магистральных артериях больных АГ пожилого возраста обследовано 50 больных АГ мужчин в возрасте 62-88 ($76,3 \pm 0,9$) лет с длительно-стью течения заболевания $16,0 \pm 1,2$ лет. Проводилось дуплексное сканирование общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и бедренной артерий. Определялись объёмный расход крови, протекающей через данное сечение сосуда за 1 с (Q см³/с) в каждую фазу кровотока, суммарный (во все фазы) минутный объём крови (МОК) в каждом сосуде и удельная кинетическая энергия (h_v) пульсовой волны (ПВ).

У больных АГ пожилого возраста увеличен по сравнению со здоровыми МОК в магистральных артериях с перераспределением кровотока в пользу ОСА и ПА. Особенно отчётливо это проявляется у больных с повышенными одновременно максимальным и минимальным АД. При АГ с нормальным АД и ИСАГ объёмный кровоток в магистральных артериях увеличен по сравнению со здоровыми, но в меньшей степени, чем при АГ с повышенным АД max и min . Величину АД определяет энергетическая составляющая ПВ — h_v . Самое большое значение h_v по сравнению со здоровыми лицами определялось у больных ИСАГ. ПВ с высоким значением h_v обуславливает более раннее появление первых тонов ниже манжеты и более позднее — последних, что даст эффект более высокого АД max и нормального или пониженного АД min . Если тонус стенки ПА повышен, то последние тоны возникают при более высоком давлении в манжете и регистрируется АГ с повышенными САД max и min .

Ключевые слова: артериальная гипертензия, магистральные артерии, параметры гемодинамики, пожилой возраст.

В настоящее время изменение свойств крупных артерий рассматривают как важный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных и лиц с артериальной гипертензией [1]. Получен значительный фактический материал, касающийся регуляции кровообращения и патогенеза артериальной гипертензии (АГ), и чем больше появляется данных, тем труднее выстроить их в единую патогенетическую систему. Механизмы регуляции кровообращения и уровня артериального давления (АД) чрезвычайно сложны, поэтому широко обсуждается вопрос о неоднозначности патогенеза АГ у различных больных [2]. Большое внимание уделяется изучению патогенеза изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) в пожилом возрасте. Считается, что ключевым моментом в патогенезе ИСАГ является снижение эластичности артерий [3], растяжимости, что приводит к потере их способности демпфировать пульсацию давления в систолу и диастолу [4]. У пожилых и лиц преклонного возраста до настоящего времени не установлены специфические трансформации центральной и периферической гемодинамики, мало исследований, посвящённых объёмному кровотоку в магистральных артериях [5]. В то же время, неравномерность кровотока

в различных сосудистых областях и органах является одним из основных свойств гомеостаза. Направление потоков крови формируется при непосредственном изменении сердечного выброса и тонуса сосудов, что является характерной чертой любой АГ [6].

Таким образом, представляется очевидным необходимость изучения объёмно-скоростных потоков крови в магистральных артериях у больных АГ для уточнения роли гемодинамической составляющей в формировании ИСАГ.

Цель: изучить объёмно-скоростные и энергетические параметры гемодинамики в магистральных артериях больных АГ пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных АГ мужчин в возрасте 62-88 ($M = 76,3 \pm 0,9$) лет. В возрасте 80 лет и старше было 61,5 % больных. Диагностика АГ проводилась в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (третий пересмотр) [7]. Определялось систолическое

Таблица 1

Объёмная скорость кровотока в различные его фазы в магистральных артериях в 1 минуту у больных АГ пожилого возраста (АГ — $n = 50$; здоровые — $n = 21$) ($M \pm m$)

Артерии		Q см ³ /мин			В одной артерии $\Sigma = V_{\max} + V_{\text{tamax}} + V_{\min}$	В 2-х парных артериях $\Sigma = V_{\max} + V_{\text{tamax}} + V_{\min}$
		V max	V tamax	V min		
ОСА	АГ	108,9 ± 7,6	146,38 ± 8,2	25,12 ± 1,8	280,4 ± 7,8	560,8 ± 7,9
	Здоровые	63,1 ± 4,5***	72,1 ± 4,0 ***	19,6 ± 2,3	154,8 ± 3,8 ***	309,6 ± 3,9 ***
ПА	АГ	33,85 ± 2,6	44,16 ± 3,1	9,87 ± 0,7	87,88 ± 2,7	175,76 ± 2,8
	Здоровые	18,41 ± 1,4 ***	20,58 ± 1,2 ***	3,35 ± 0,21 ***	42,34 ± 2,1 ***	84,7 ± 2,3 ***
БА	АГ	70,56 ± 5,0	95,0 ± 6,6	8,06 ± 0,6	173,62 ± 6,4	347,24 ± 8,1
	Здоровые	55,31 ± 3,2 **	77,13 ± 4,1 *	7,15 ± 0,3	139,6 ± 3,8 ***	279,2 ± 3,5 ***
АГ — $\Sigma =$		213,3 ± 6,8	285,54 ± 7,5	43,05 ± 1,2	541,89 ± 6,9	1083,78 ± 7,4
Здоровые $\Sigma =$		136,82 ± 4,1 ***	169,81 ± 4,0 ***	30,1 ± 0,86 ***	336,74 ± 3,7 ***	673,5 ± 3,6 ***

Примечание: ОСА — общая сонная артерия, ПА — плечевая артерия, БА — бедренная артерия, * — $< 0,05$; ** — $< 0,01$; *** — $< 0,001$ — по сравнению со значением АГ.

Таблица 2

МОК в магистральных артериях в различные фазы кровотока у пожилых больных АГ с различными уровнями АД ($M \pm m$)

Магистральные артерии	Группы	Q см ³ /мин			В одной артерии $\Sigma = V_{\max} + V_{\text{tamax}} + V_{\min}$	В 2-х парных артериях $\Sigma = V_{\max} + V_{\text{tamax}} + V_{\min}$
		V max	V tamax	V min		
ОСА	Здоровые (n = 21)	63,1 ± 4,5	72,1 ± 4,0	19,6 ± 2,3	154,8 ± 3,8	309,6 ± 3,9
	АГ-Н (n = 8)	120,36 ± 7,4***	124,0 ± 7,8 ***	27,9 ± 2,0 **	272,3 ± 7,3 ***	544,6 ± 7,9 ***
	ИСАГ (n = 10)	112,97 ± 8,1 ***	151,16 ± 8,6 *** ^	42,7 ± 3,1 *** ^^	306,8 ± 8,4 *** ^^	613,7 ± 9,2*** ^^ ^
	АГ 140/90 и выше (n = 32)	121,0 ± 8,2 ***	153,0 ± 8,9 *** ^	48,8 ± 3,8 *** ^^ ^	322,8 ± 9,7 *** ^^ ^	645,6 ± 10,2*** ^^ ^ 0
ПА	Здоровые	18,41 ± 1,4	20,58 ± 1,2	3,35 ± 0,21	42,34 ± 2,1	84,7 ± 2,3
	АГ-Н	33,8 ± 2,0 ***	39,4 ± 2,8 **	7,53 ± 0,6 ***	80,73 ± 2,6 ***	161,46 ± 2,7 ***
	ИСАГ	32,78 ± 2,3 ***	38,27 ± 2,9 **	8,02 ± 0,6 ***	79,07 ± 2,6 ***	158,14 ± 2,7 ***
	АГ 140/90 и выше	43,58 ± 2,4 *** ^^ 000	52,1 ± 3,7 *** ^^ 00	6,52 ± 0,5 ***	102,2 ± 5,4*** ^^ ^ 000	204,4 ± 5,6 *** ^^ ^ 000
БА	Здоровые	55,31 ± 3,2	77,13 ± 4,1	7,15 ± 0,3	139,6 ± 3,3	279,2 ± 3,5
	АГ-Н	73,59 ± 4,1 **	92,58 ± 5,2 *	7,32 ± 0,5	173,49 ± 4,8 ***	347,0 ± 4,9 ***
	ИСАГ	76,4 ± 5,4 ***	104,2 ± 7,4 **	8,18 ± 0,6	188,78 ± 6,8 ***	377,56 ± 7,0 ***
	АГ 140/90 и выше	58,2 ± 2,9 ^^ 00	78,0 ± 5,2 00	6,01 ± 0,5	142,21 ± 6,3^^ 000	284,42 ± 6,9 ^^ ^ 000

Обозначения: ОСА — общая сонная артерия, ПА — плечевая артерия, БА — бедренная артерия.

Примечание: * (^ и 0) — $< 0,05$; ** (^ и 00) — $< 0,01$; *** (^ и 000) — $< 0,001$ — по сравнению со значением у здоровых, с АГ-Н и ИСАГ, соответственно.

АД максимальное (САД_{max}) и систолическое АД минимальное (САД_{min}) (8). САД_{max} было в пределах 120-180 (150,2 ± 1,5) мм рт.ст., САД_{min} — 70-110 (88,7 ± 1,2) мм рт.ст. Больных АГ с повышенным САД max и min (АГ_{max-min}) было 64 %, с ИСАГ — 20 %, с нормальными значениями САД max и min (АГ-Н) — 16 %. По стадиям АГ больные распределялись следующим образом: I ст. — 4 %, II ст. — 43,5 %, III ст. — 52,5 %.

Зарегистрированы нарушения ритма: постоянная и пароксизмальная (вне приступа) формы фибрилляции предсердий — у 13 % больных, предсердные и желудочковые экстрасистолы — у 16,5 %. Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 15 % больных, хроническая сердечная недостаточность — у 95 %. Продолжительность течения АГ суммарно у всех больных составила 16,0 ± 1,2 лет.

Таблица 3

Удельная кинетическая энергия ($h_v \text{ м}^2/\text{с}^2$) пульсовой волны в магистральных артериях у здоровых и больных АГ пожилого возраста

Магистральные артерии	$h_v \text{ м}^2/\text{с}^2$			
	Здоровые n = 21	АГ-Н n = 8	ИСАГ n = 10	АГ > 140/90 n = 32
Общая сонная	0,104 ± 0,009	0,057 ± 0,006 ***	0,07 ± 0,005 ***	0,116 ± 0,009
Плечевая	1,326 ± 0,11	2,15 ± 0,16 ***	2,64 ± 0,4 ***	1,66 ± 0,12 *
Бедренная	2,153 ± 0,21	3,18 ± 0,24 ***	3,43 ± 0,33 ***	3,5 ± 0,25 ***

Примечание: * – < 0,05; ** – < 0,01; *** – < 0,001 – по сравнению со здоровыми.

В контрольной группе здоровых обследован 21 мужчина в возрасте 19-45 ($32,1 \pm 1,1$) лет. САД_{max} было в пределах 100-130 мм рт. ст. ($118,4 \pm 1,4$), САД_{min} – 60-80 мм рт. ст. ($77,3 \pm 1,4$).

Обследование проводилось с использованием метода доплерографии общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и бедренной (БА) артерий на аппарате «Vivid-7» (USA) линейным датчиком с физированной решёткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм). Определялись: толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), диаметр артерий (ДА), максимальная систолическая (пиковая) скорость – реальная максимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда (V_{max}), средняя по времени максимальная скорость кровотока (V_{Tmax}), минимальная диастолическая линейная скорость кровотока вдоль сосуда (V_{min}), площадь живого сечения сосуда ($S \text{ см}^2$), объёмный расход крови, протекающий через данное сечение сосуда за 1 с ($Q \text{ см}^3/\text{с}$) в каждую фазу кровотока, суммарный (за все фазы) минутный объём крови в каждом сосуде (МОК $\text{см}^3/\text{мин}$) и удельная кинетическая энергия, выраженная через скорость потока крови в данном сечении сосуда ($h_v \text{ см}^2/\text{с}^2$) и скорость пульсовой волны (СПВ) [8]. СПВ в артериях рассчитывалась по синхронно регистрируемым ЭКГ и доплерограмме сосуда с учётом временного интервала от окончания QRS до появления осциллярий на доплерограмме.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel 2000. Статистически значимыми считали различия между показателями при уровне $p < 0,05$ (9).

Результаты

Суммарный объёмный кровоток в 3-х магистральных артериях за 1 минуту (МОК) у лиц пожилого возраста с АГ был больше по сравнению со здоровыми на 62 % ($p < 0,001$) (рис. 1). Он увеличивался в основном в ОСА и ПА в фазе V_{max} и V_{Tmax} . В ОСА в фазе V_{max} объём протекающей крови был увеличен на 72,6 % ($p < 0,01$), в фазе V_{Tmax} – на 103 % ($p < 0,001$). В фазе V_{min} статистически значимой разницы по сравнению со здоровыми не отмечено. В ПА МОК у больных АГ был больше по сравнению со здоровыми в фазу V_{max}

на 84 % ($p < 0,001$), V_{Tmax} – на 115 % ($p < 0,001$), V_{min} – на 195 % ($p < 0,001$). Суммарный МОК во все фазы кровотока в ПА у больных АГ был больше по сравнению со здоровыми на 107 %, в то время как в ОСА – на 81 %. В БА суммарный МОК у больных АГ был увеличен на 24,4 % ($p < 0,01$) по сравнению с таковым у здоровых, в фазу V_{max} – на 27,6 % ($p < 0,01$), V_{Tmax} – на 23,2 % ($p < 0,05$), V_{min} – не менялся (табл. 1).

У здоровых лиц МОК в БА по отношению к его значению в ОСА составлял в фазу V_{max} 87,6 %, V_{Tmax} – 107 %, V_{min} – 36,5 % и, таким образом, суммарный МОК в БА во все фазы составлял 90 % от такового в ОСА. У пожилых лиц с АГ МОК в БА в фазы V_{max} и V_{Tmax} составил 65 % от его значения в ОСА, а суммарный МОК во все фазы – 62 %. В то же время соотношение МОК в ПА и ОСА осталось без изменений за счёт одновременного его нарастания в обеих артериях. Таким образом, у пожилых больных с АГ абсолютная величина МОК в БА, хотя и была незначительно увеличена по сравнению со здоровыми, но относительно МОК в ОСА, где его увеличение было значительно больше, он оказался снижен в фазу V_{max} на 22,6 %, V_{Tmax} – на 42 %, а суммарный МОК во все фазы – на 28 %.

У пожилых лиц с АГ в ПА МОК увеличивался по сравнению со здоровыми одновременно с его значением в ОСА и количественное соотношение МОК в обеих сосудах сохранялось на уровне здоровых. У больных АГ в ПА величина МОК по отношению к таковой в БА была увеличена по сравнению со здоровыми в фазу V_{max} на 15 %, V_{Tmax} – на 20,1 %, V_{min} – на 75,2 %, а суммарный кровоток во все фазы – на 20,3 %. И, как следствие этого, МОК в ПА в фазы V_{max} и V_{Tmax} достигал почти половины его значения в БА, а в V_{min} – превышал на 22 %.

В табл. 2 представлены показатели МОК в магистральных артериях у больных АГ в фазы кровотока при различных уровнях АД. В ОСА в фазу V_{max} величина МОК не зависела от уровня АД и была выше, чем у здоровых при АГ-Н – на 91 %, ИСАГ – на 79 %, АГ_{max-min} – на 92 %. В фазу V_{Tmax} МОК был больше по сравнению со здоровыми у больных с АГ-Н – на 72 %, ИСАГ – на 110 %, АГ_{max-min} – на 112 %. Аналогично МОК менялся и в фазу V_{min} . МОК в фазы

V_{Tamax} и V_{min} был значительно больше (на 22 % и 53 %, $p < 0,05$ и $0,001$ соответственно) у больных ИСАГ и $AG_{max-min}$ по сравнению с таковым у больных АГ-Н. В итоге в ОСА суммарный МОК во все фазы был большим у больных ИСАГ и $AG_{max-min}$ (табл. 2). В ПА максимальное значение МОК зарегистрировано у больных $AG_{max-min}$ в фазах V_{max} и V_{Tamax} , оно было больше, чем у больных АГ-Н и ИСАГ в V_{max} на 29 % и 33 % ($p < 0,01$ – $0,001$) соответственно, в V_{Tamax} – на 32 % ($p < 0,05$) и 36 % ($p < 0,01$) соответственно.

В БА увеличение МОК по сравнению со здоровыми наблюдалось в фазу V_{max} у больных АГ-Н (на 33 %, $p < 0,01$) и ИСАГ (на 38 %, $p < 0,001$), при $AG_{max-min}$ его значение не отличалось от здоровых. В фазу V_{Tamax} в БА МОК увеличивался по сравнению со здоровыми у больных АГ-Н (на 20 %, $p < 0,05$) и ИСАГ (на 35,1 %, $p < 0,01$), при $AG_{max-min}$ он не отличался от здоровых. Таким образом, нарастание МОК в ОСА сопровождалось его относительным уменьшением в БА.

Анализ величины МОК в БА (рис. 2) по отношению к таковой в ОСА при различных вариантах АГ показал, что у больных с АГ-Н и ИСАГ существенных различий по фазам кровотока и суммарному показателю МОК не выявлялось – он составлял 61,1 % – 67,6 %. У больных $AG_{max-min}$ отмечено значительное снижение (до 44 %) суммарного МОК в БА по отношению к его величине в ОСА. Снижение МОК в БА относительно его значения в ОСА при $AG_{max-min}$ происходило во все скоростные фазы кровотока. Таким образом, если у здоровых лиц суммарный МОК в БА во все скоростные фазы составлял 90 % от такового в ОСА, то у больных АГ-Н и ИСАГ он составлял 63,7 % и 61,5 % соответственно, а при $AG_{max-min}$ – 44 %, то есть уменьшался по сравнению со здоровыми на 46 %.

Как уже рассматривалось выше, величина МОК в ПА существенно не менялась относительно её значения в ОСА при различных вариантах АГ. Можно лишь отметить незначительную тенденцию к увеличению МОК в ПА по отношению к ОСА в V_{max} и V_{Tamax} у больных $AG_{max-min}$.

Отношение МОК в ПА к его значению в БА было увеличено по сравнению со здоровыми у больных АГ-Н на 16,2 %, ИСАГ – на 11,8 %, $AG_{max-min}$ – на 41,7 % (рис. 3). И если у здоровых лиц МОК в ПА составлял 1/3 от такового в БА, то у больных $AG_{max-min}$ – более 2/3.

От удельной кинетической энергии (h_v) пульсовой волны (ПВ) зависят сила гемодинамического удара и как следствие величина АД. Как видно на табл.3, у здоровых лиц наименьшее значение h_v пульсовой волны определялось в ОСА. Оно было в 13 раз меньше, чем в ПА и в 20 раз – в БА. У больных с АГ-Н и ИСАГ h_v ПВ в ОСА была снижена относительно её значения у здоровых на 45,2 % и 32,7 % ($p < 0,001$) соответственно. В то же время у больных

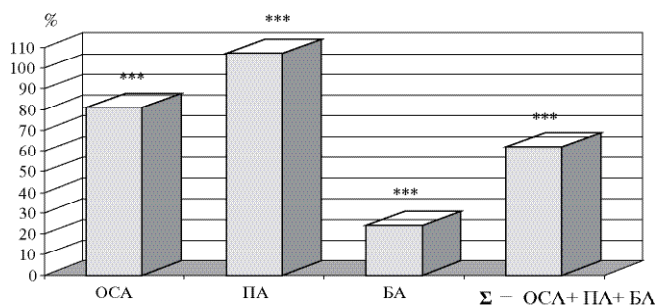


Рис. 1. Увеличение по сравнению со здоровыми МОК в двух симметричных магистральных артериях у больных АГ пожилого возраста (%). ОСА –общая сонная артерия, ПА – плечевая артерия, БА – бедренная артерия, *** – $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми

$AG_{max-min}$ величина h_v ПВ в ОСА существенно не отличалась от здоровых.

В ПА, наряду с возрастанием МОК, у больных АГ-Н и ИСАГ h_v пульсовой волны увеличивалась по сравнению со здоровыми на 62 % ($p < 0,001$) и 99 % ($p < 0,001$) соответственно. При $AG_{max-min}$ h_v также была увеличена по сравнению со здоровыми, но только на 25, 2 % ($p = 0,05$).

В ПА при АГ-Н и ИСАГ h_v ПВ была больше, чем в ОСА в 38 раз, у больных $AG_{max-min}$ – в 14 раз, т. е. как и у здоровых лиц. В БА h_v была увеличена по сравнению со здоровыми на 50 % – 60 % ($p < 0,001$) при всех рассматриваемых нами видах АГ. И если у здоровых соотношение h_v ПВ БА: ОСА было 21: 1, то у больных АГ-Н и ИСАГ – 49: 1 – 56: 1, при $AG_{max-min}$ оно мало отличалось от здоровых и было 30: 1.

Обсуждение. На основании изложенного следует, что у больных АГ МОК в магистральных артериях увеличен по сравнению со здоровыми как в отдельные фазы кровотока, так и суммарное его значение. Но если в ОСА и ПА суммарный МОК увеличивался на 81 % – 107 % соответственно, то в БА – на 24,4 %, то есть в 3 – 4 раза меньше. И если у здоровых суммарный МОК в БА составлял 90 % от такового в ОСА,

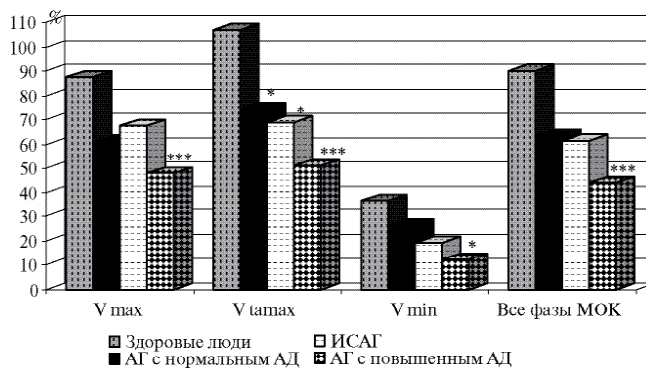


Рис. 2. Отношение (%) величины МОК (cm^3/min) в БА к его значению в ОСА в фазы кровотока при различной величине АД. V_{max} – максимальная скорость кровотока, V_{Tamax} – среднemaxимальная скорость кровотока, V_{min} – минимальная скорость кровотока, * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми.

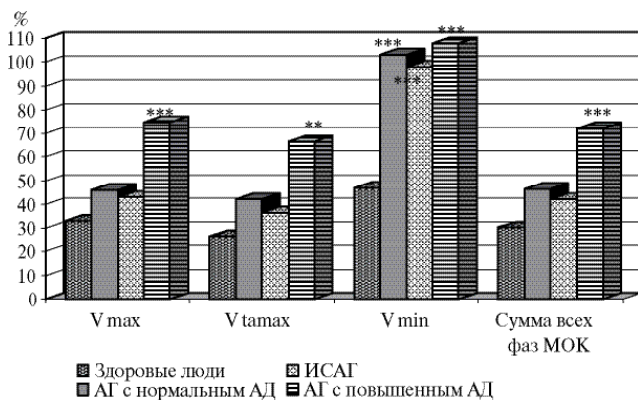


Рис. 3. Отношение (%) величины МОК ($Q \text{ см}^3/\text{мин}$) в ПА к его значению в БА в различные фазы кровотока. $V_{\max}$ — максимальная скорость кровотока, V_{tamax} — среднемаксимальная скорость кровотока, $V_{\min}$ — минимальная скорость кровотока ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ по сравнению со здоровыми.

то у пожилых больных с АГ — 62 %, то есть соотношение МОК БА: ОСА уменьшилось в 1,5 раза и кровоснабжение нижних конечностей ухудшилось по сравнению с головой. МОК в ПА по отношению к ОСА оставался без изменений, но его соотношение с тако- вом в БА увеличивалось на 20 %.

Анализ объёмно-скоростных параметров кровотока у больных АГ в зависимости от уровня АД показал, что в ОСА в фазу $V_{\max}$ МОК существенно не различался по этому признаку, а в V_{tamax} при АГ-Н был на 38 %-40 % меньше, чем у больных ИСАГ и АГ^{max}_{-min}. То есть при нормализации АД у больных АГ-Н МОК в ОСА и ПА в основную фазу (V_{tamax}) был меньше, чем у больных АГ^{max}_{-min}. Нарастание МОК в ОСА и ПА сопровождалось уменьшением его в БА, особенно при АГ^{max}_{-min} (на 46 %) и вместо соотношения ПА: БА = 1/3 он становился = 2/3. Таким образом, объёмно-скоростные характеристики кровотока (МОК) в магистральных артериях увеличиваются по сравнению со здоровыми у больных АГ независимо от уровня АД. В то же время нормализация АД у этих больных приводит к уменьшению МОК в ОСА, а АГ^{max}_{-min} сопровождается максимальным увеличением МОК. Происходит перераспределение кровотока от нижних конечностей к ОСА и ПА. Одновременное увеличение МОК в ПА и ОСА объясняет, до некоторой степени, только увеличение САД_{max} за счёт увеличения объёмной скорости кровотока в фазы $V_{\max}$ и V_{tamax} . Учитывая, что АД формируется за счёт гемодинамического удара во время прохождения пульсовой волны, была проанализирована удельная кинетическая энергия последней в изучаемых сосудах. Распространение энергетического потенциала, полученного от сокращения левого желудочка, по току крови происходит быстрее, чем движение её по сосуду и поэтому основной вклад в формирование гемодинамического удара, а, следовательно, и тонов Короткова вносит “пульсовая энергетическая волна”, которая сов-

местно со стенкой сосуда ускоряет и ток крови в фазу $V_{\max}$.

При рассмотрении в ОСА взаимоотношения объёмно-скоростного и энергетического составляющих оказалось, что у больных АГ-Н и ИСАГ, наряду с увеличением МОК, значительно снижается h_v , а при АГ^{max}_{-min} она остаётся без изменений по сравнению со здоровыми. По-видимому, наряду с необходимым увеличением кровоснабжения головного мозга срабатывает механизм защиты сосудов головного мозга от сильного гемодинамического удара в районе изменённых за счёт атеросклероза или других причин сосудов головного мозга. Это подтверждают и результаты исследования (5), в котором скоростной показатель мозгового кровотока в систолу оставался стабильным независимо от уровня АД.

В ПА h_v пульсовой волны была максимально увеличена по сравнению со здоровыми (в 2 раза) у больных ИСАГ. Становится понятно не только почему у этих больных значительно повышается САД_{max}, но и механизм образования нормального или даже пониженного САД_{min}. Это связано с тем, что сильный гемодинамический удар в ПА выше манжеты будет проводиться ниже манжеты при большем давлении в ней и раньше, чем при более слабом гемодинамическом ударе (формирование более раннего первого тона ниже манжеты). А последний тон при повышенной h_v будет выслушиваться при более слабом давлении манжеты по сравнению с нормальным АД_{min} опять таки за счёт более сильного гемодинамического удара при большой удельной кинетической энергии пульсовой волны. Поэтому говорить о “парадоксальном снижении САД_{min}” (5) нет оснований — всё зависит от величины удельной кинетической энергии ПВ. Зависимость h_v от функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) подтвердилось в наших исследованиях самым большим УО у больных ИСАГ ($65,3 \pm 2,2$) и наименьшим — у больных АГ^{max}_{-min} ($56,0 \pm 1,5 \text{ мл}$; $p < 0,001$).

Уменьшение УОЛЖ объясняет и снижение величины h_v ПВ в ПА при АГ^{max}_{-min} по сравнению с её значением у здоровых лиц. А кроме того, для поддержания необходимого МОК в ОСА, в ПА и БА увеличивается модуль упругости сосудистых стенок (повышается АД_{min}).

Повышение уровня САД_{max} в ночное время у больных АГ, наблюдавшееся И.А. Бакулиной с соавт. (5), скорее всего связано с выходом в кровеносное русло депонированной в дневное время жидкости в тканях и увеличением УО и h_v с одновременным вегетативным обеспечением.

Заключение

У больных АГ пожилого возраста происходит увеличение по сравнению со здоровыми МОК в магистральных артериях с перераспределением кровотока в пользу ОСА и ПА. Особенно отчётливо это проявля-

ется у больных с повышенным САД_{max} и min. При АГ с нормальным АД и ИСАГ объёмный кровоток в магистральных артериях остаётся увеличен по сравнению со здоровыми, но в меньшей степени, чем при АГ_{max-min}. Величину АД определяет энергетическая составляющая ПВ — h_v . Самая большая величина удельной кинетической энергии по сравнению со здоровыми лицами определялась у больных ИСАГ. Это

позволяет считать, что ПВ с высоким значением h_v обуславливает более раннее (при ещё значительном давлении в манжете) появление первых тонов ниже манжеты и более позднее — последних при сохранении нормального модуля упругости сосудистой стенки. Если тонус стенки сосуда повышен, то последние тоны будут возникать при более высоком давлении в манжете и будет регистрироваться АГ_{max-min}.

Литература

1. Титов В.И., Горбинская С.А., Белова И.В. Отражённая волна и изолированная артериальная гипертония: вопросы патогенеза и терапии// Кардиология. 2002; 3: 95-98.
2. Шлякто Е.В. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 3: 22-26.
3. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллеальде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика// 2006; 5 (6): 10-16.
4. Крюков Н.Н., Волобуев А.Н., Романчук П.И. Изменение функций локальных гемодинамических регуляторных систем в генезе изолированной систолической гипертонии (ИСГ)// Кардиология. 1998; 7: 76-78.
5. Бакулина И.А., Мущалова Э.Г., Хусаинова Л.Н. и др. Артериальная гипертония в ремоделировании левого желудочка у больных пожилого возраста// Российский кардиологический журнал. 2009; 3 (77): 40-45.
6. Лукьянов В.Ф., Лукьянова С.В. Распределение кровотока при гипертонической болезни// Российский кардиологический журнал. 2002; 5: 33-37.
7. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов "Диагностика и лечение артериальной гипертензии". Москва. 2008: с.32.
8. Ефремушкин Г.Г. Терминологические аспекты оценки артериального давления// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 83-88.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва "Практика". 1999; 459 с.

Abstract

To investigate volume, velocity, and energy hemodynamic parameters of large arteries among elderly patients with arterial hypertension (AH), 50 AH men, aged 62-88 years (mean age 76,3±0,9 years; mean AH duration 16,0±1,2 years) were examined. Duplex ultrasound of common carotid artery (CCA), brachial artery (BA), and femoral artery was performed. For each large artery, the following hemodynamic parameters were calculated: blood flow volume per 1 second (Q , cm³/s) in each phase, total (all phases) blood flow volume per 1 minute, and kinetic energy (hV) of pulse wave (PW).

In elderly AH patients, compared to healthy controls, blood flow volume per 1 minute was increased, with blood flow redistributed towards CCA and BA. The magnitude of these changes was the largest in patients with elevated maximal and minimal blood pressure (BP_{max} , BP_{min}). In AH subjects with normal BP and isolated systolic AH (ISAH), blood flow volume in large arteries was higher than in healthy individuals, but lower than in AH patients with elevated BP_{max} and BP_{min} . BP level was determined by the energy parameter of PW (hV). Compared to healthy individuals, the highest hV value was observed in ISAH patients. PW with high hV resulted in earlier first tones and lower last tones under the cuff, which led to higher BP_{max} and normal or lower BP_{min} values. Increased tone of BA wall resulted in last tones being registered at higher cuff pressure levels and, therefore, increased systolic BP_{max} and BP_{min} in AH patients.

Key words: Arterial hypertension, large arteries, hemodynamic parameters, elderly age.

Поступила 28/01 — 2011

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Малинова Л.И.^{1*}, Силина Т.С.², Денисова Т.П.²

Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий¹; Саратовский государственный медицинский университет Росздрава², Саратов

Резюме

Изучены особенности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у лиц старческого возраста в сопоставлении с аналитическим параметром качества диагностики ХСН — индекс диагностики ХСН (ИДХСН). Выявлены основные клинические и лабораторно-инструментальные параметры, ассоциированные с гипо- и гипердиагностикой ХСН у поздновозрастных пациентов. Анализ силы и характера информационных связей ИДХСН в исследованной группе пациентов позволил сформулировать особенности диагностического алгоритма ХСН у лиц старческого возраста с нормальной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, старческий возраст, диагностические подходы, ожирение.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является не только одной из самых распространенных, но также и, вследствие высокой частоты повторных госпитализаций, одной из самых «затратных» в экономическом плане форм кардиальной патологии [2, 6]. Эффективность лечения ХСН, как и любого заболевания, обуславливается своевременной качественной диагностикой. Однако возрастные особенности проявлений заболевания, начиная с классиков отечественной кардиологии (Мясников А.Л., Ланг Г.Ф.) и до настоящего времени, практически не учитываются при постановке диагноза. Последний вариант национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [1] обращает внимание практического врача на особенности этиологии и лечения ХСН у поздновозрастных пациентов, однако представленный диагностический алгоритм является общим для всех возрастных групп. Наиболее распространенным к настоящему времени объяснением известных особенностей клинических симптомов и физикальных признаков ХСН у поздновозрастных пациентов является влияние сенильной полиморбидности, когнитивно-мнестических нарушений и высокой частоты бесконтрольного самолечения пожилых [3], в то время как вклад собственно возрастных изменений в формирование клинической картины ХСН остается малоизученным. Все выше сказанное и обусловило выполнение настоящего исследования.

Материал и методы

Обследованы пациенты старческого возраста (75 лет и старше) с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС). Всего в исследование было включено 156 пациентов старческого возраста, из них мужчин было 45,5%, женщин — 54,5%. В среднем возраст обследованной группы больных составил $79,9 \pm 3,6$ лет. Из исследования исключались больные с патоло-

гией бронхолегочной системы и формированием клинически выраженной дыхательной недостаточности (II и выше степени); сахарным диабетом; онко- и гемопатологией; перенесшие острое коронарное событие или острое нарушение мозгового кровообращения, менее чем за 6 месяцев до момента включения в исследование; с некоронарогенными поражениями миокарда; ревматическими и врожденными клапанными пороками сердца; симптоматическими артериальными гипертензиями; любой сопутствующей патологией в стадии обострения; выраженным когнитивно-мнестическим дефицитом. Вовлечение пациента в исследование проводилось на добровольной основе с соблюдением всех требований, предъявляемых Хельсинской декларацией к проведению биомедицинских исследований.

Верификация диагноза ХСН и лабораторно-инструментальное обследование больных осуществлялась согласно Национальным рекомендациям по обследованию и лечению больных с ХСН [1], и служила критерием выделения подгрупп пациентов. Определение сывороточного уровня мозгового натрийуретического гормона (BNP-32) проводилось при помощи иммуноферментного метода (PENINSULA LABORATORIES, LLC: диапазон значений 0-5 ng/ml). В качестве референсного использовался уровень, предложенный разработчиками: 0-15,2 pg/ml [8]. Концентрации лептина измерялась иммуноферментным методом с использованием наборов Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) в диапазоне 0-100 ng/ml; адипонектина — BioVendor — Laboratorní medicína a.s. (Чехия) в диапазоне от 0,1 до 10 µg/ml; ИЛ-6 и ФНО α — ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия. Новосибирск). В качестве референсных использовались диапазоны, предложенные разработчиками. У всех больных проводилось измерение массы тела, роста, окружности талии и бедер, расчета индекса

Таблица 1

**Распределение абсолютных частот встречаемости (%) клинических симптомов
и физикальных признаков ХСН у лиц старческого возраста**

	Одышка		Периферические отеки		Хрипы в легких		Гепатомегалия	
	-	+	-	+	-	+	-	+
Нет ХСН	9,62	12,18	16,03	5,77	16,03	5,77	14,11	7,69
ХСН	25,00	53,20	37,82	40,38	58,97	19,23	65,38	12,83

Примечание: + — наличие симптома или признака, — — его отсутствие.

массы тела. При наличии клинических признаков застоя пациент взвешивался после медикаментозной коррекции состояния, неоднократно, до получения стабильных показателей.

Для количественного анализа качества диагностики ХСН использовался индекс диагностики (ИДХСН), рассчитываемый как $|(a_0 - a_1)| + |(b_0 - b_1)|$, где a — стадия ХСН, b — функциональный класс ХСН, 0 — предварительный этап диагностики, 1 — финальный этап диагностики.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов STATISTICA 6.0. Качественные параметры были индексированы, некоторые количественные — ранжированы. Применялся анализ таблиц сопряженности, с оценкой значений статистики Пирсона χ^2 , при необходимости с поправкой Йетса, точного критерия Фишера и достигнутый уровень значимости (p). Дополнительно оценивалась тетрагорическая корреляция. Для оценки влияния указанных признаков на качество диагностики проводился анализ коэффициентов неопределенности и d критерия Соммера. Для поиска закономерностей группирования обследованных пациентов как объектов исследования, а также исследуемых признаков в отдельные локальные подмножества проводился кластерный анализ методом К средних [4].

Результаты

В структуру предварительного клинического диагноза пациентов старческого возраста ХСН была включена в 109 случаях (69,9%). У 56 пациентов (51,4%) при поступлении был определен III и выше функциональный класс ХСН. По завершении обследования абсолютная частота встречаемости верифицированной ХСН в исследуемой выборке составила 129 пациентов (82,7%). Совпадение предварительного и окончательного диагнозов ХСН было выявлено в 66,6% случаев. Гиподиагностика отмечалась в 26,3 % случаев, гипердиагностика — в 7,1 %.

У обследованных больных была выявлена значительная вариабельность клинических симптомов и признаков ХСН, а также объективных признаков нарушений функции миокарда. В структуре предъявляемых жалоб наиболее часто встречались следующие: повышенная утомляемость (64,74%), немотивированная слабость (62,82%), одышка (59,62%), разнообразные ощущения дискомфорта в области грудной клет-

ки (47,44%). Распределение абсолютных частот клинических симптомов и физикальных признаков ХСН по подгруппам приведено в табл. 1.

Средняя фракция выброса левого желудочка ФВ ЛЖ в общей выборке составила $61,69 \pm 10,33\%$, причем ее снижение менее 45% отмечалось в 8,33% случаев. Наиболее часто присутствовало нарушение диастолической функции миокарда по релаксационному типу — 57,69% обследованных. Частота сердечных сокращений у пациентов обеих подгрупп не различалась ($73,9 \pm 13,3$ vs $72,3 \pm 15,6$; $p = 0,574$). У 39,1% пациента индекс массы тела (ИМТ) превышал 30 кг/м^2 , при этом в 71,6(6)% случаев ИМТ не достигал 35 кг/м^2 .

Оценка коэффициентов неопределенности (КН) и d критерия Соммера пар переменных “ИДХСН — клиничко-инструментальные и биохимические маркеры миокардиальной дисфункции” у лиц старческого возраста выявила, что ни один из анализируемых признаков не достигал высокой степени информационной связи с ИДХСН. Однако данные статистики были максимальными для параметров “одышка” (КН — 0,143; 0,173; $X|Y$ -0,378; $Y|X$ -0,376), “ожирение” (КН — 0,358; 0,383; $X|Y$ 0,679; $Y|X$ 0,549) и “диастолическая дисфункция” (КН — 0,241; 0,230; $X|Y$ 0,307; $Y|X$ 0,314). Анализ разности наблюдаемых и ожидаемых частот признаков свидетельствовал о преимущественном влиянии таких клинических симптомов, как одышка и периферические отеки, на формирование предварительного диагностического заключения.

Сопоставление коэффициентов сопряжения у пациентов с нормальной и повышенной массой тела позволило установить, что наличие ожирения оказывало влияние на силу информационной связи между ИДХСН и клиническими симптомами и объективными признаками миокардиальной дисфункции у лиц старческого возраста. Максимальный коэффициент сопряжения признаков в общей выборке был отмечен у пары “ИДХСН — диастолическая дисфункция” — 0,605, в то время как у пациентов с ожирением не было зафиксировано случаев сохранной диастолической функции, и коэффициент сопряжения соответственно снижался до 0,242. Относительно ранжированного параметра “концентрация BNP” наблюдалась противоположная тенденция: в подгруппах пациентов с ожирением и нормальной массой тела степень сопряжения признаков

оказывалась выше (0,529 и 0,488, соответственно), чем в суммарной выборке (0,477). Также повышалась степень сопряженности исследуемых признаков в парах “ИДХСН — клинические симптомы и признаки ХСН” при ее оценке у пациентов с и без ожирения. Максимальный коэффициент сопряжения признаков в общей выборке был отмечен для пары “ИДХСН-одышка” — 0,431, у больных с ожирением этот показатель возрастал до 0,546 в то время как у лиц старческого возраста без ожирения эта статистика была равно 0,378. При оценке разностей наблюдаемых и ожидаемых частот признака “одышка” у пациентов с нормальной массой тела и ожирением было установлено, что наличие одышки в большей степени ассоциировано с гипердиагностикой ХСН у пациентов с ожирением, чем у лиц с нормальной массой тела.

Как в общей выборке пациентов, так и в подгруппах больных с нормальной и повышенной массой тела, наибольшая сила связи с наличием верифицированной ХСН была выявлена у параметра “концентрация BNP” (коэффициент тетракорической корреляции 0,886; 0,897 и 0,895, соответственно). Среди клинических симптомов и признаков ХСН как по величине коэффициента тетракорической корреляции, так и уровню значимости статистик Пирсона и МП² (рассчитанный методом максимального правдоподобия) выделялись параметры «отеки» и «гепатомегалия». Однако, если у пациентов с нормальной массой тела происходило повышение уровня значимости параметра «отеки» и снижение — «гепатомегалия» в сравнении с суммарной выборкой, то у больных с ожирением наблюдалась противоположная тенденция.

Для поиска закономерностей группирования обследованных пациентов как объектов исследования, а также исследуемых признаков в отдельные

локальные подмножества проводился кластерный анализ методом К средних. Учитывая полученные данные о значимости ожирения для диагностики ХСН, число кластеров было выбрано исходя из возможных сочетаний: наличие/отсутствие ХСН; наличие/отсутствие ожирения. Кластеризации были подвергнуты все клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов (n = 114). Как видно из данных, представленных на рис. 1, хотя по ряду параметров кластеры пересекаются, были получены достаточно четкие различия группировки.

Статическая достоверность различия кластеров была достигнута по следующим параметрам: рост, масса тела, концентрация BNP, адипонектина, лептина, интерлейкина-6, триглицеридов, креатинина, расчетной СКФ, количества лейкоцитов и СОЭ (табл. 2).

При сопоставлении данной классификации обследуемых пациентов с отношением последних к той или иной подгруппе было установлено совпадение классификации в 82,4% случаев.

Обсуждение

Процессы старения затрагивают все органы и системы в человеческом организме, в том числе и сердечно-сосудистую систему. При этом непосредственно инволюционные изменения зачастую как бы имитируют известные проявления ХСН. Так, за счет снижения активности ион-обменных белков, нарушения проницаемости клеточных мембран происходит извращение компарментализации воды в организме — механизм формирования сенильных отеков [7]. С возрастом, как и при формировании ХСН, увеличивается количество циркулирующего адреналина и норадреналина, интенсифицируется интернализация β -адренорецепторов, изменяется их соотношение, уменьшается сократи-

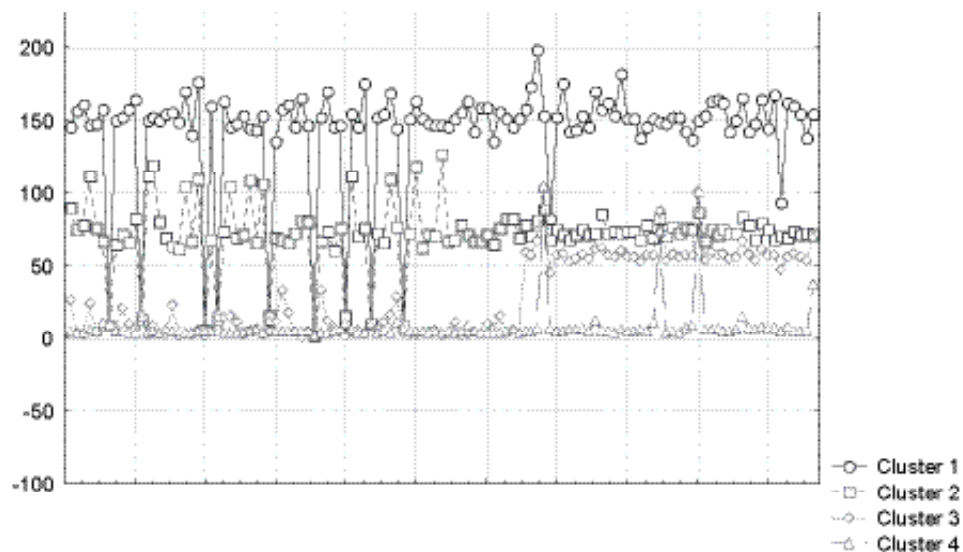


Рис. 1. Кластеризация обследованных пациентов старческого возраста по клиническим и лабораторно-инструментальным параметрам.

Таблица 2

Статистические параметры выделенных кластеров больных старческого возраста

	Between SS	df	Within SS	df	F	signif. p
Возраст, годы	65,2	3	1289,84	113	1,9026	0,133
Рост, см	652,6	3	7471,59	113	3,2902	0,023
Масса тела, кг	1502,5	3	15870,60	113	3,5660	0,016
BNP, ng/ml	6,4	3	45,08	113	5,3249	0,002
Адипонектин, mcg/ml	193,9	3	2424,14	113	3,0121	0,033
Лептин, ng/ml	671452,0	3	26035,77	113	971,4080	0,000
II-6, pg/ml	1825,9	3	25412,22	113	2,7064	0,049
ФНО а, pg/ml	1817,5	3	30803,46	113	2,2224	0,089
САД, мм рт ст	1393,8	3	40116,34	113	1,3087	0,275
ДАД, мм рт ст	57,4	3	7686,12	113	0,2813	0,839
ХЛ, ммоль/л	6,6	3	136,28	113	1,8120	0,149
ТГ, ммоль/л	2,7	3	36,19	113	2,7854	0,044
Глюкоза, ммоль/л	0,8	3	25,18	113	1,1527	0,331
Креатинин, мкмоль/л	60719,5	3	61575,32	113	37,1432	0,000
СКФ, мл/мин/1,73м ²	10124,9	3	16273,66	113	23,4349	0,000
Э, *10 ⁹ /л	0,3	3	18,61	113	0,5212	0,668
L, *10 ⁶ /л	45,6	3	142,16	113	12,0943	0,000
СОЭ, мм/ч	1172,8	3	7258,15	113	6,0862	0,001
ЧСС, уд/мин	1146,6	3	23520,13	113	1,8363	0,144

тельный ответ на адреностимуляцию [9]. Описаны инволюционные особенности молекулярного фенотипа кардиомиоцитов, активации процессов апоптоза и изменения динамики ионов кальция в миокардиальном синцитиуме [11]. Анализ абсолютных частот встречаемости клинических симптомов и признаков ХСН в изученной популяции, выявленная низкая информационная связь между ИДХСН и изучаемыми параметрами может быть следствием возраст-зависимой «поливалентности» клинических симптомов и признаков, даже в отсутствии коморбидных состояний. Анализ доступных литературных данных и проведенный кластерный анализ поднимают вопрос о выявлении этиологической сердечно-сосудистой патологии для диагностики ХСН у лиц старческого возраста, так как собственно процесс старения предрасполагает к формированию дезадаптивного ремоделирования миокарда.

Старение также приводит к модификации соотношения мышечной и жировой ткани в организме, формируется заместительное, саркопеническое ожирение [8, 12], тем более выраженное, чем выше у пациента в отсутствие эндокринных и экзогенных причин увеличения массы жировой ткани ИМТ. Выявленная ассоциация ожирения и гипердиагностики ХСН у лиц старческого возраста подчеркивает значимость инволюционных структурно-функциональных изменений в формировании клинической картины ХСН.

Полученные данные достаточно убедительно демонстрируют ограниченные возможности клини-

ческой и инструментальной диагностики ХСН у пациентов поздновозрастной группы. В нашем исследовании из всех изученных инструментальных признаков миокардиальной дисфункции наибольшую силу информационной связи с ИДХСН продемонстрировал параметр «диастолическая дисфункция», однако, критерии ее верификации у поздновозрастных пациентов остаются дискуссионными, особенно в условиях инволюционного ожирения [10]. Статистически достоверная классификация пациентов в группы наличия и отсутствия ХСН по параметрам BNP и концентрация адипокинов, с одной стороны, доказывает их диагностическую значимость в гериатрической кардиологии, с другой стороны открывает перспективы дальнейшего исследования.

Заключение

Верификация диагноза хронической сердечной недостаточности у лиц старческого возраста не может проводиться только по анализу клинических и инструментальных признаков, так как она характеризуется клинической «скудностью», преобладанием неспецифических симптомов, относительной сохранностью систолической функции миокарда. Наличие ожирения модифицирует клинические проявления ХСН у лиц старческого возраста и ассоциировано с большей вероятностью ее гипердиагностики. Наибольшей значимостью для диагностики ХСН у лиц старческого возраста обладают биохимические (сывороточный уровень BNP, концентрации адипокинов) маркеры.

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2009. — №2. — С. 64-103.
2. Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях стационара // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 108-110.
3. Преображенский, Д.В., Батыралиев Т.А., Шарошина И.А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста М.: Пресид, 2005. — 156с.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Velbf Cathf, 2006. — 312с.
5. Abel, E.D., Litwin S.R., Sweeny G. Cardiac remodeling in obesity // Physiol. Rev. — 2008. — Vol. 88. — P. 389-419.
6. Agwall, B., Borgquist, L., Foldevi M. et al. Cost of heart failure in Swedish primary healthcare // Scand. J Primary Health Care. — 2005. — Vol. 23, No. 4. — P. 227-232.
7. Allison, S.P., Lobo D.N. Fluid and electrolytes in the elderly // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. — 2004 — Vol. 7. — Is. 1 (Ageing: biology and nutrition) — PP. 27-33.
8. Baumgartner, R.N. Body composition in healthy aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 904. — PP. 437-448.
9. Hart E.C., Joyner M.J., Wallin B.G. et al. Age-related differences in the sympathetic-hemodynamic balance in men // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — PP. 127-133.
10. O'Mahony, M.S., Sim M.F., Hoet S.F. et al. Diastolic heart failure in older people // Age Ageing. — 2003. — Vol. 32. — PP. 519-524.
11. Swynghedauw B., Besse S., Assayag P. et al. Molecular and cellular biology of the senescent hypertrophied and failing heart // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 76. — PP. 2D-7D.
12. Zamboni M., Mazzali G., Fantin F. et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2008. — Vol. 18. — P. 388-395.

Abstract

The authors studied specific clinical features of ischemic chronic heart failure (CHF) in elderly patients, in comparison with the analytical parameter of CHF diagnostic quality (CHF diagnostic index, CHFDI). The main clinical, laboratory, and instrumental parameters, associated with CHF hypo- and hyper-diagnostics in elderly patients were identified. The analysis of power and directions of the CHFDI associations allowed the authors to develop an algorithm for CHD diagnostics in elderly patients with normal body weight or obesity.

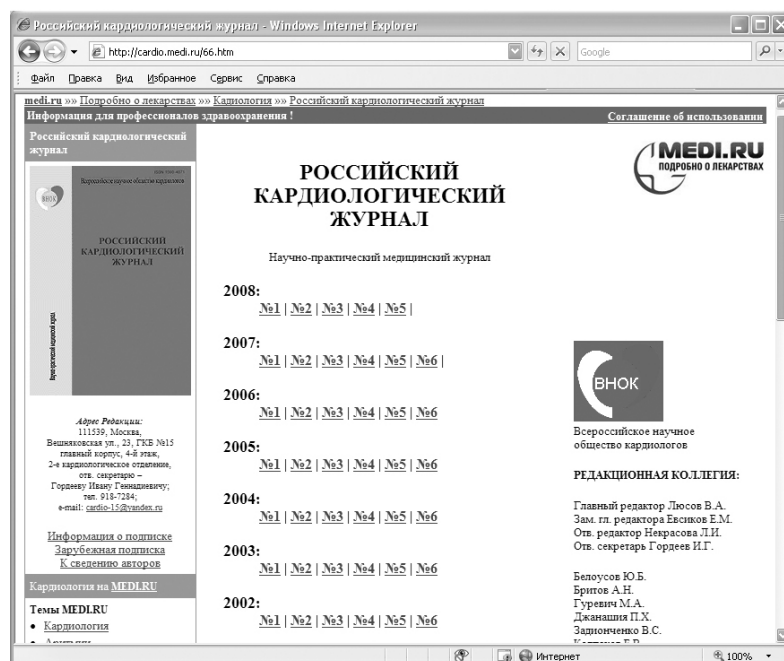
Key words: Chronic heart failure, elderly age, diagnostic strategies, obesity.

Поступила 15/06 — 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

[Малинова Л.И. (*контактное лицо) — д.м.н., ст. науч.сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, Силина Т.С. — аспирант, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и гериатрии, Денисова Т.П. — д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и гериатрии].

CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов



ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Страхова К.В.^{*}, Великова И.В., Егорова Е.Н., Мазур В.В., Мазур Е.С.
Тверская государственная медицинская академия Росздрава, Тверь

Резюме

У 27 больных идиопатической фибрилляцией предсердий до и после восстановления синусового ритма проводилось эхокардиографическое исследование и определение в сыворотке крови уровней NT-proBNP и эндотоксина. Показано, что после восстановления синусового ритма уменьшается объем левого (с $69,2 \pm 4,3$ до $55,7 \pm 2,4$ мл, $p < 0,01$) и правого (с $57,2 \pm 4,1$ до $48,2 \pm 2,5$ мл, $p < 0,01$) предсердий, снижается систолическое (с $28,6 \pm 0,9$ до $25,3 \pm 0,3$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и диастолическое (с $11,5 \pm 0,6$ до $9,2 \pm 0,5$ мм рт. ст., $p < 0,01$) давление в легочной артерии, уровень NT-proBNP снижается с 1610 ± 645 до 864 ± 463 пг/мл, $p < 0,05$, уровень эндотоксина — с $0,31 \pm 0,04$ до $0,25 \pm 0,03$ ЕД/мл, $p < 0,01$. Полученные данные позволяют считать, что фибрилляция предсердий сопровождается появлением субклинических признаков застоя в большом и малом кругах кровообращения.

Ключевые слова: идиопатическая фибрилляция предсердий, восстановление синусового ритма, мозговой натрийуретический гормон, эндотоксин, динамика уровней.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее часто встречающихся в клинической практике аритмий. Не вызывает сомнения, что она является важнейшим фактором риска тромбоэмболических осложнений. Известно, что наличие ФП приводит к появлению и прогрессированию сердечной недостаточности, особенно у больных с органической патологией сердца [1]. Однако вопрос о гемодинамической роли ФП в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных без признаков сердечно-легочной патологии остается открытым.

В связи с этим представляет интерес изучение влияния ФП на показатели центральной гемодинамики у пациентов с идиопатической формой ФП.

В настоящей работе предпринята попытка изучить особенности ремоделирования сердца и изменение уровней аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и эндотоксина (ЭТ) в крови больных с персистирующей идиопатической фибрилляцией предсердий после восстановления синусового ритма.

Материал и методы

Обследовано 27 пациентов (16 мужчин и 11 женщин, средний возраст — $52,7 \pm 1,9$ года, средняя длительность пароксизма ФП — $89,6 \pm 21$ дней) с идиопатической персистирующей формой ФП, которым проводилось восстановление синусового ритма путем электрической кардиоверсии.

Пациенты проходили полное клинико-анамнестическое обследование с целью исключения вторичного характера ФП. До и после кардиоверсии всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ), в ходе которого в апикальной четырехкамерной позиции методом модифицированных дисков Симпсона определялись конечный

диастолический ($КДО_{лж}$) и конечный систолический ($КСО_{лж}$) объемы левого желудочка, объемы левого (ОЛП) и правого предсердий (ОПП). Для оценки систолической функции левого желудочка рассчитывалась фракция выброса ($ФВ_{лж}$), равная процентному отношению ударного объема ($КДО_{лж} - КСО_{лж}$) к $КДО_{лж}$. Систолическая функция считалась сниженной при значениях $ФВ_{лж}$ ниже 50%.

Диастолическая функция левого желудочка оценивалась путем измерения скорости распространения волны раннего диастолического наполнения в полости левого желудочка (V_p). Нарушение диастолической функции диагностировалось, если V_p у лиц в возрасте до 50 лет была менее 55 см/сек, а у лиц старше 50 лет — менее 45 см/сек [8,9].

Определялось систолическое (по скорости трикуспидальной регургитации) и диастолическое (по скорости пульмональной регургитации) давление в легочной артерии.

Всем пациентам до и после восстановления синусового ритма (на 5-7 день) проводилось определение в сыворотке крови уровня NT-proBNP (иммуннохроматографическим методом) и уровня ЭТ (хромогенным LAL-тестом по конечной точке). Повышение уровня NT-proBNP диагностировалось при значениях выше 400 пг/мл [7], а уровня ЭТ — при значениях выше 0,16 ЕД/мл.

Для всех анализируемых показателей рассчитывалась средняя арифметическая (M) и ошибка ее репрезентативности (m). Достоверность изменения показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для связанных вариантов.

Результаты

Большинство обследованных пациентов на фоне ФП предъявляли жалобы на сердцебиение и одышку

Таблица

Динамика структурно-функционального состояния сердца и уровней NT-proBNP и ЭТ после восстановления синусового ритма

Показатель	Ритм сердца		
	ФП	p <	Синусовый ритм
КДО _{лж} , мл	90,7±3,4	нд	91,8±2,3
ФВ _{лж} , %	57,1±1,1	нд	59,0±1,1
V _р МК, см/с	0,55±0,03	нд	0,59±0,01
ОЛП, мл	69,2±4,3	0,01	55,7±2,4
ОПП, мл	57,2±4,1	0,01	48,2±2,5
СДЛА, мм рт. ст.	28,6±0,9	0,01	25,3±0,3
ДДЛА, мм рт. ст.	11,5±0,6	0,01	9,2±0,5
NT-proBNP, пг/мл	1610±645	0,05	864±463
ЭТ, ЕД/мл	0,31±0,04	0,01	0,25±0,03

Примечание: p — достоверность различий показателей до и после восстановления синусового ритма, нд — изменения недостоверны.

при физических нагрузках умеренной интенсивности, что соответствовало **I-II функциональному классу ХСН**. Клинических признаков застойной сердечной недостаточности ни у кого из пациентов не наблюдалось.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что у обследованных пациентов во время пароксизма **ФП** не отмечалось нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка. При этом у 85% из них имела дилатация левого, а у 70% — правого предсердия. Однако средние значения систолического (СДЛА) и диастолического (ДДЛА) давления в легочной артерии оставались в пределах нормальных значений.

Уровень NT-proBNP во время **ФП** был повышен у 80% пациентов и составил, в среднем, 1610±645 пг/мл. Повышение уровня эндотоксина было отмечено у 90% пациентов.

После восстановления синусового ритма не отмечалось значимых изменений со стороны левого желудочка, но, как видно из таблицы, значительно уменьшались объемы обоих предсердий. Так величина ОЛП уменьшалась на 20% от исходной и у 47% больных возвращалась к нормальным значениям, величина ОПП снижалась на 15% и возвращалась к норме у 75% больных.

При этом наблюдалось достоверное снижение давления в легочной артерии (систолического — на 11,5%, диастолического — на 20%), что сопровождалось уменьшением концентрации NT-proBNP в сыворотке крови на 49%, а уровня эндотоксина — на 19%.

Обсуждение

В настоящее время стандартом ранней диагностики сердечной недостаточности является определение в крови уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его неактивной части (NT-proBNP). Как

известно, эти гормоны синтезируются кардиомиоцитами желудочков сердца. Стимулом для их повышенной секреции является повышение нагрузки на желудочки и их объемная перегрузка [5,6].

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют, что, несмотря на сохраненную функцию левого желудочка, длительный пароксизм **ФП** сопровождается гемодинамическими изменениями в малом круге кровообращения в виде повышения давления в легочной артерии. По всей видимости, причиной этого является выпадение систолической функции левого предсердия («левопредсердная недостаточность»). При этом возникает увеличение нагрузки на правый желудочек, что и приводит к повышению уровня NT-proBNP в сыворотке крови.

Можно полагать, что выпадение систолической функции правого предсердия сопровождается повышением центрального венозного давления («правопредсердная недостаточность») и появлением субклинических признаков венозного застоя по большому кругу кровообращения. Существует гипотеза, согласно которой венозный застой в большом круге кровообращения ведет к отеку стенки кишечника, что сопровождается повышением ее проницаемости и поступлением в кровь эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры [2,3,4,10]. Выявленное во время пароксизма **ФП** увеличение уровня ЭТ свидетельствует в пользу этой гипотезы и подтверждает появление застоя в мезентеральных сосудах при развитии **ФП**.

Вывод

Фибрилляция предсердий у пациентов без органической патологии сердца сопровождается появлением субклинических признаков застоя в большом и малом кругах кровообращения, что проявляется увеличением уровней NT-proBNP и эндотоксина в крови.

Литература

1. Агеев Ф.Т. и соавт. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 7–77.
2. Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Былова Н. А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2005. — Т.6, №5. — С.176–180.
3. Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Власенко В. К. и др. Биocenоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т.5, №5. — С.224–229.
4. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4, № 5. — С.256–260.
5. Голухова Е.С., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды — маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности // Креативная кардиология. — 2007. — № 1-2. — С. 126-136.
6. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Тер. архив. — 2003. — № 9. — С.40-45.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т.11, № 1(57). — С.3-62.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, второе издание. — М.: Практика, 2005. — С. 71.
9. Garcia M.J., Thomas J.D., Klein A.L. New Doppler echocardiographic applications for the study diastolic function // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32(4). — P.865-875.
10. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 50 (16). — P.1561–1569.

Abstract

In 27 patients with idiopathic atrial fibrillation (AF), echocardiography and the measurement of serum levels of NT-pro-BNP and endotoxin were performed before and after the restoration of sinus rhythm. After sinus rhythm restoration, the volume of left atrium (from $69,2 \pm 4,3$ to $55,7 \pm 2,4$ ml; $p < 0,01$) and right atrium (from $57,2 \pm 4,1$ to $48,2 \pm 2,5$ ml; $p < 0,01$) decreased; the levels of systolic (from $28,6 \pm 0,9$ to $25,3 \pm 0,3$ mm Hg; $p < 0,01$) and diastolic (from $11,5 \pm 0,6$ to $9,2 \pm 0,5$ mm Hg; $p < 0,01$) pressure in pulmonary artery were reduced; NT-proBNP concentration decreased from 1610 ± 645 to 864 ± 463 pg/ml ($p < 0,05$); and endotoxin level decreased from $0,31 \pm 0,04$ to $0,25 \pm 0,03$ U/ml ($p < 0,01$). The results obtained point to the association between AF and subclinical congestive disturbances of both systemic and pulmonary circulation.

Key words: Idiopathic atrial fibrillation, sinus rhythm restoration, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, endotoxin, level dynamics.

Поступила 17/05 – 2010

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: strahov77@mail.ru

[Страхова К.В. (*контактное лицо) — аспирант кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний, Великова И.В. — аспирант кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний, Егорова Е.Н. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Мазур В.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний, Мазур Е.С. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных заболеваний].

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

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

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

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

по электронной почте — 1@medi.ru
по почте — 117279, Москва, а/я 170
по факсу / телефону — (495) 721-80-66

Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать: ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.

ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ДИСБАЛАНСА НА СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Хурс Е.М.^{*}, Евсина М.Г., Поддубная А.В., Андреев П.В., Смоленская О.Г.

Уральская государственная медицинская академия Россздрава, кафедра внутренних болезней №1, Екатеринбург

Резюме

Цель исследования — изучение влияния дисбаланса ВНС на структуру и функцию сердца здоровых лиц. Обследовано 50 практически здоровых лиц (11 мужчин и 39 женщин, средний возраст — $35,4 \pm 10,2$ года) без сердечно-сосудистых заболеваний и экстракардиальных влияний. Всем испытуемым проводилось суточное мониторирование ЭКГ и трансторакальная эхокардиография. По значению индекса симпатовагального взаимодействия (LF/HF), испытуемые лица были разделены на 2 группы: группа 1 (LF/HF < 2,5; n=24), и группа 2 (LF/HF > 2,5; n=26). Анализ ВРС показал статистически значимое снижение HF, SDNN, HRVti в ночной период, RMSSD в группе 2, т.е. снижение общей ВРС преимущественно за счет ослабления парасимпатических влияний. В группе 2 были значимо повышены КДО, миокардиальный систолический стресс (МСс) ($p=0,009$) и снижено отношение ФВ/МСс, т.е., нарушена “оптимальность” напряжения стенки при формировании выброса в ЛЖ. Обнаружены умеренные корреляции между LF/HF и МСс ($r=0,39$; $p=0,005$), LF/Hf и ФВ/МСс ($r=-0,36$; $p=0,01$), подтверждающие полученные закономерности. Таким образом, даже у здоровых лиц нарушение баланса ВНС может приводить к повышению нагрузки на ЛЖ, напряжению адаптивных характеристик работы ЛЖ и должно рассматриваться в комплексе предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: анализ вариабельности ритма сердца, вегетативный дисбаланс, ремоделирование сердца, миокардиальный стресс, гиперсимпатикотония.

Вегетативная нервная система (ВНС) играет важную роль в функционировании всего организма и сердечно-сосудистой системы (ССС). Одним из современных методов оценки состояния вегетативной регуляции СССР является анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) [2, 9].

Физиологические механизмы ВРС основаны на том, что последовательный ряд кардиоинтервалов отражает регуляторные влияния на синусно-предсердный узел сердца различных отделов ВНС — симпатической (СНС) и парасимпатической (ПСНС) [7]. У здоровых влияние обоих отделов ВНС на сердце уравновешено (вегетативный баланс), однако при стрессе, физической нагрузке происходит нарушение данного равновесия [6, 8].

В настоящее время существует множество работ, посвященных роли негативного влияния дисфункции ВНС на процессы структурно-функциональной перестройки сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Однако, вегетативный дисбаланс может встречаться и у здоровых лиц. Работы, оценивающие влияние дисбаланса ВНС на структуру и функцию здорового сердца в отсутствие патологии, малоизвестны [5].

Цель исследования — изучение влияния дисбаланса ВНС на структуру и функцию сердца здоровых лиц.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование были включены 50 практически здоровых лиц (11 мужчин и 39 женщин, средний возраст — $35,4 \pm 10,2$ года) без сердечно-сосудистых заболеваний.

Критериями исключения были любые заболевания внутренних органов и систем, выявленные с помощью клинических и инструментальных методов исследования; ИМТ более 25 кг/м^2 и менее 18 кг/м^2 , а также экстракардиальные факторы, оказывающие влияние на ВНС: курение, злоупотребление алкоголем, стресс, физические перегрузки.

С целью оценки ВРС и структурно — функционального состояния сердца пациентам проводилось бифункциональное суточное мониторирование АД и ЭКГ с использованием монитора CardioTens-01 (Венгрия), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Aloka 4000 (Япония). В день исследований включенные лица не употребляли никотин, алкоголь, кофеин, не занимались спортом и не выполняли тяжелых физических нагрузок. Обе методики и анализ полученных результатов, проводились на основании рекомендаций Американского общества специалистов по ЭхоКГ и рекомендаций Европейского общества кардиологии и Северо-Американского Электрофизиологического общества. ВРС анализировалась с помощью следующих показателей: 1. временных параметров ВРС: SDNN (мс) — стандартное отклонение от средней продолжительности R-R интервалов (отражает общую вариабельность ритма сердца, обусловленную всеми периодическими составляющими сердечного ритма для данной записи, зависит от воздействия как симпатической, так и парасимпатической нервной системы); HRVti — триангулярный индекс — общее количество R-R интервалов, деленное на высоту гистограммы всех R-R интервалов, измеренную по дискретной шкале с шагом 1/128 сек (характер-

Таблица 1

Характеристика временных показателей ВРС в сравниваемых группах

Показатель ВРС		Группа 1 LF/HF меньше 2,5 (n=24)	Группа 2 LF/HF больше 2,5 (n=26)	p
SDNN, Mc	Сутки	167 (148;187)	145 (136;161)	0,03
	День	126 (110;152)	117 (104;143)	0,1
	Ночь	116 (97;161)	97 (80;109)	0,009
HRVti, ед.	Сутки	41 (31;52,5)	40 (33;51)	0,8
	День	34 (24;40,5)	31,5 (25;43)	0,9
	Ночь	26 (22;28)	22 (18;27)	0,04
RMSSD, мс	Сутки	37 (30;52)	28 (20;37)	0,006
	День	33 (25;46)	26 (18;34)	0,03
	Ночь	50,5 (40;60)	30,5 (25;52)	0,001
SDANN, мс	Сутки	160,5 (143;196,5)	152,5 (127;175)	0,1
	День	128 (97,5;167,5)	117 (104;143)	0,5
	Ночь	80,5 (66,5;129,5)	97 (80;109)	0,07

ризует общую ВРС); $rMSSD$ (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними R-R интервалами (используется преимущественно для оценки высокочастотного (вагусного) компонента спектра); $SDANN$ (мс) — стандартное отклонение средних значений интервалов R-R, вычисленных по 5-минутным промежуткам (используется преимущественно для оценки низкочастотного (симпатического) компонента спектра). 2. спектральных параметров ВРС: TP (мс²) — общая мощность колебаний ЧСС в диапазоне от 0,005 до 0,8 Гц (полный спектр частот); LF (мс²) — мощность колебаний ЧСС в низкочастотном диапазоне от 0,05 до 0,15 Гц (низкочастотная составляющая спектра); HF (мс²) — мощность колебаний ЧСС в высокочастотном диапазоне от 0,15 до 0,4 Гц (высокочастотная составляющая спектра); LF/HF (нормализованные единицы) — индекс симпатовагального взаимодействия.

Общепринятым показателем, отражающим состояние вегетативного баланса, является индекс симпатовагального взаимодействия — LF/HF , однако нет стандартизованных диапазонов нормы, в литературных источниках данные весьма вариабельны [1]. В нашей работе при LF/HF менее 2,5 ед. соотношение симпатической и парасимпатической активности ВНС считалось сбалансированным (группа 1, n=24), при значениях больших или равных 2,5 — подтверждался дисбаланс ВНС (группа 2, n=26) (табл. 3).

Также был проведен анализ суточного профиля АД, который включал: изучение систолического артериального давления ($срСАД$), диастолического артериального давления ($срДАД$), частоты сердечных сокращений ($срЧСС$).

Диастолическая функция оценивалась согласно рекомендациям Американского общества специалистов по ЭхоКГ. Стандартными методами определялись масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индексы: ММЛЖ индексируемая к площади поверхности тела — $ИММЛЖ$; ММЛЖ индексируемая к росту — $ИММЛЖР$; относительная толщина стенки (ОТС), индексируемые объемы ЛЖ ($КДОИ$, $КСОИ$, $УОИ$) [15]. Рассчитывались по формулам: индексы сферичности: $ИСс = КСР/Нс$, $ИСд = КДР/Нд$; миокардиальный

Таблица 2

Ультразвуковые характеристики ЛЖ сердца в сравниваемых группах

	Группа 1 LF/HF меньше 2,5 (n=24)	Группа 2 LF/HF больше 2,5 (n=26)	p
КДО	89 (79,5;103)	102 (85;116)	0,06
КСО	25,5 (23,5;30,5)	32 (27;37)	0,03
УО	64 (54;69,5)	70,5 (57;82)	0,15
Нс	57 (54,5;63)	60 (55;66)	0,26
Нд	69 (64,5;74,5)	72 (65;75)	0,4
КСР	26 (25;28)	29 (28;31)	0,006
КДР	44,5 (42;47)	47 (43;50)	0,06
ФВ	69,5 (66,5;73,5)	67,9 (64,4;71)	0,2
IVСД	7,5 (7;8)	8 (7;8)	0,35
ТЗС ЛЖд	8 (7;8)	8 (7;9)	0,8
ТЗС ЛЖс	14 (13;14,5)	13 (12;14)	0,3
Ei	0,79 (0,74;0,915)	0,78 (0,65;0,86)	0,2
Ai	0,56 (0,5;0,64)	0,5 (0,48;0,6)	0,1
ETe	229 (206,5;249)	221 (206;238)	0,5
ETa	143 (139,5;156)	135 (128;149)	0,3
IVRT	69 (64;73)	67,5 (64;73)	0,9
DECT	199 (177;218)	199 (159;214)	0,3
ММЛЖ	133,9 (116;158,9)	153 (125,5;174,8)	0,1
ИММЛЖ	85 (74;98)	871 (76;99,6)	0,6
ИММЛЖР	35 (31;42,8)	36,4 (32,3;43,8)	0,5
ОТС	0,4 (0,3;0,4)	0,3 (0,3;0,4)	0,7
УОИ	39,9 (35,6;43,8)	40,5 (34;46,6)	0,9

стресс: $МСс = 0,98 \times 0,334 \times КСР \times САД / ТЗС ЛЖс \times (1 + [ТЗС ЛЖс / КСР])$, $МСд = 0,98 \times 0,334 \times КДР \times ДАД / ТЗС ЛЖд \times (1 + [ТЗС ЛЖд / КДР])$; интегральные индексы ремоделирования: $ИСИР = ФВ / ИСд$, $ИДИР = ДеТ / ИСд$; конечно-диастолическое давление и напряжение стенки ЛЖ: $КДД = 1,06 + 15,15 \times ([Ai \times ET_A] / [Ei \times ET_E])$, $КДНС = ET_A \times КДР / 4 \times ТЗС ЛЖд$. Также рассчитывались показатели, характеризующие адекватность систолической функции ЛЖ — $ФВ / МСс$ и $ФВ / МСд$; $МСс / КСОИ$ и $МСд / КДОИ$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения изучаемых признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Использовались параметрические (среднее — M , стандартное отклонение — $\pm s$) и непараметрические (представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25 и 75 перцентилей. Для парных сравнений

Таблица 3

Параметры ремоделирования ЛЖ сердца в сравниваемых группах

	Группа 1 LF/HF меньше 2,5 (n=24)	Группа 2 LF/HF больше 2,5 (n=26)	p
ИСС	0,46(0,42;0,5)	0,5(0,43;0,53)	0,5
ИСД	0,6(0,6;0,7)	0,6(0,6;0,7)	0,6
МСС	114,8(104,7;124,4)	124,8(120,4;130,9)	0,009
МСД	162,3(146,9;175,4)	168,4(149,3;187,7)	0,3
КДД	7,3(6;9,8)	8(6,3;8,9)	0,8
КДНС	10,5(8,4;14,9)	11,5(10,2;12,9)	0,7
ИСИР	106,5(99,2;120,4)	104(98;112)	0,3
ИДИР	295,9(281,6;340,6)	300,8(241;333,2)	0,4
КДОИ	56,81(50,7;63,5)	57,9(53;65,1)	0,6
КСОИ	16,5(14,;19,4)	17,5(16,5;21,6)	0,2
МСС/КСОИ	6,8(5,7;7,9)	7(6;7,6)	0,4
МСД/КДОИ	2,7(2,4;3,4)	2,8(2,6;3,2)	0,8
ФВ/МСС	0,6(0,5;0,7)	0,5(0,5;0,6)	0,007
ФВ/МСД	0,4(0,4;0,5)	0,4(0,35;0,45)	0,1

использованы методы сравнительной статистики (t — критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни). Проводили расчет доверительных интервалов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У здоровых лиц часто выявляется нарушение ВРС, которому не придается клинической значимости. Для нас представляло интерес исследование влияния вегетативного дисбаланса на структурно-геометрические особенности и закономерности функционирования сердца.

Мы исследовали здоровых лиц ($n=50$), обследованных в отношении исключения возможных заболеваний сердца и иных органов и систем. Несмотря на отсутствие органических заболеваний сердечно-сосудистой системы и экстракардиальных влияний, пациенты различались по параметрами вагосимпатического баланса. По значению индекса симпатовагального взаимодействия (LF/HF) изученные пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (LF/HF меньше 2,5, $n=24$), и группа 2 (LF/HF больше 2,5, $n=26$). Средний возраст исследованных больных составил $34,8 \pm 9,3$ года в группе 1 и $36 \pm 11,1$ лет в группе 2 ($p=0,7$), ИМТ $21,4 \pm 3,3$ в группе 1 и $22,9 \pm 2,5$ в группе 2 ($p=0,1$), среднесуточное АД, $109,9 \pm 8,6/69,6 \pm 6,3$ мм рт.ст в группе 1 и $112 \pm 6/71 \pm 5,4$ ($p=0,4$), среднесуточная ЧСС составила $76,2 \pm 7,8$ в группе 1 и $78,4 \pm 9,5$ в группе 2 ($p=0,4$). Т.е. сравниваемые группы были сопоставимы по клинко-демографическим характеристикам.

Спектральный анализ ВРС показал, что различие между группами было обусловлено статистически значимым снижением высокочастотных составляющих спектра (HF 586 (304;898,5) в группе 1 против 235 (150;376) в группе 2, $p=0,001$) за сутки, в дневной и ночной периоды) в группе 2 в сравнении с группой 1, т.е. за счет ослабления парасимпатических влияний на сердце.

При анализе временных показателей ВРС в сравниваемых группах были получены следующие результаты (табл.1). Несмотря на то, что в целом значения параметров ВРС в группах находились в диапазоне нормы,

наблюдалось статистически значимое снижение показателей общей ВРС (*SDNN* за сутки и в ночной период) и триангулярного индекса (*HRVti* в ночной период), высокочастотной составляющей спектра (*RMSSD* за все периоды) у лиц с преобладанием тонуса СНС (группа 2).

По данным литературы, именно *SDNN* и *HRVti* являются наиболее значимыми прогностическими индексами ВРС, связанными с частотой кардиоваскулярных событий, продолжительностью жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 14]. Логично полагать, что и для здоровых лиц изменения данных параметров незначительны. Снижение высокочастотной составляющей спектра (*RMSSD*) отражает снижение парасимпатической активности, особенно это выражено в ночной период, когда должно происходить физиологическое усиление вагусных влияний [2, 5, 14]. Таким образом, в группе с вегетативным дисбалансом происходит снижение общей ВРС преимущественно за счет ослабления парасимпатических влияний. Нашей задачей было выяснить, каким образом данный дисбаланс отражается на структурно-функциональном состоянии сердца.

Ультразвуковые характеристики сердца в сравниваемых группах при рутинном обследовании практически не различались за исключением двух параметров — КСО и КСР, значения которых находились в пределах нормы, однако их величины были статистически больше в группе с вегетативным дисбалансом (табл.2).

Наибольший интерес представляют результаты, полученные при анализе расчетных параметров ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в сравниваемых группах (табл.3). Выявлены достоверные различия миокардиального систолического стресса (МСс) и отношения ФВ к систолическому миокардиальному стрессу (ФВ/МСс). МСс характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки. Оказалось, что у здоровых лиц с нарушенным вегетативным балансом МСс достоверно выше ($p=0,009$). Соотношение ФВ/МСС, отражающее

адекватность систолической функции сердца при формировании выброса, также оказалось ниже в группе 2 по сравнению с группой 1, то есть, нарушается «оптимальность» напряжения стенки при формировании выброса в ЛЖ. И становится объяснимым превалирование конечно-систолического размера и объема ЛЖ в данной группе, которое имеет компенсаторный характер.

При анализе зависимости параметров ремоделирования сердца от индексов ВРС обнаружены умеренные корреляции между LF/ HF и МСс ($r=0,39$; $p=0,005$), LF/ HF и ФВ/МСс ($r=-0,36$; $p=0,01$), подтверждающие полученные при сравнении групп закономерности.

Нами выявлена умеренная отрицательная связь SDNN и средней ЧСС ($r=-0,41$; $p=0,004$). Возникает логичный вопрос, нет ли связи между выявленными нарушениями структурно-геометрических свойств ЛЖ и нарастанием ЧСС, сопряженным с гиперсимпатикотонией? Действительно, существует множество работ, отражающих связь между вегетативным дисбалансом и ЧСС [4, 8, 10], что, безусловно, играет роль для ремоделирования сердца. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании, несмотря на преобладание тонуса СНС в группе 2, значимых различий между группами по средней ЧСС выявлено не было. Это исключает возможное влияние частоты сердечных сокра-

щений на параметры ремоделирования сердца в сравниваемых группах.

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что преобладание тонуса СНС у здоровых лиц сопровождается повышением миокардиального стресса и напряженностью адаптивных механизмов работы ЛЖ. Связь миокардиального стресса и LF/ HF, а также LF/ HF и ФВ/МСс демонстрирует вероятность прогрессирования указанных нарушений при усугублении вегетативного дисбаланса.

Выводы

1. Вегетативный дисбаланс влияет на структурно-функциональные характеристики левого желудочка в отсутствии сердечно — сосудистой патологии и вне зависимости от частоты сердечных сокращений.

2. Преобладание тонуса симпатической нервной системы у здоровых лиц приводит к напряжению адаптивных характеристик работы левого желудочка, выражающихся нарастанием миокардиального стресса и нарушением оптимизации соотношения нагрузки выбросу.

3. Вегетативный дисбаланс у здоровых лиц должен рассматриваться в комплексе предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А. и др. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(4):85-90.
2. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер; 2002:112. Зарубин Ф. Е. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода // Вестник аритмологии; 1998;10:25-30.
3. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц // Вестник аритмологии. 2002; 26:57-60.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Медицинское информационное агентство // 2000: 752.
5. Воронин И.М., Бирюкова Е.В. Вариабельность сердечного ритма во время сна у здоровых людей // Вестник аритмологии. 2002; 30: 68-71.
6. Гиляревский С.Р., Андреева И.Г., Балашова Н.В. и др. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией I степени // Российский кардиологический журнал. 2008;2:18-24.
7. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинок М.М. и др. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека. 2002;28(1):130-143.
8. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3:94-99.
9. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца // Сердце, 2002;1(2):72-75.
10. Подпалова В.П., Деев А.Д., Сиваков В.П. и др. Прогностическое значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии // Кардиология 2006;1:39-42.

Abstract

The study was aimed at assessing the effects of autonomous nervous system (ANS) imbalance on heart structure and function in healthy individuals. In total, 50 healthy people (11 men, 39 women; mean age $35,4 \pm 10,2$ years), free from cardiovascular disease or extra-cardiac pathology, were examined. All participants underwent 24-hour ECG monitoring and transthoracic echocardiography. Based on the index of sympatho-vagal balance (LF/HF), all subjects were divided into two groups: Group I (LF/HF < 2,5; $n=24$) and Group II (LF/HF > 2,5; $n=26$). Heart rate variability (HRV) analysis demonstrated a statistically significant decrease in HF, SDNN, NRV_{ii} during the night, and RMSSD in Group II. Therefore, a reduction in total HRV was mostly due to decreased parasympathetic activity. In Group II, end-diastolic volume and myocardial systolic stress (MSs; $p=0,009$) were significantly elevated, while the ratio of ejection fraction (EF) to MSs was decreased. Therefore, "optimal" wall tension during the left ventricular (LV) ejection phase was disturbed. These results were confirmed by moderate correlations between LF/HF and MSs ($r=0,39$; $p=0,005$) and between LF/HF and EF/MSs ($r=-0,36$; $p=0,01$). Even in healthy people, ANS imbalance could result in increased LF load and functional LF disadaptation. Therefore, ANS imbalance could be considered as one of the cardiovascular risk predictors.

Key words: Heart rate variability analysis, autonomous vegetative system imbalance, cardiac remodelling, myocardial stress, increased sympathetic activity.

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: lmk@olympus.ru

[Хурс Е.М. (*контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры, начмед МЦ Шанс, Евсина М.Г. — врач-ординатор кафедры, Поддубная А.В. — очный аспирант кафедры, врач-кардиолог кафедры, Андреев П.В. — к.м.н., ассистент кафедры, Смоленская О.Г. — д.м.н., профессор, зав кафедрой].

Поступила 27/06 — 2010

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Бабкин А.П.^{*}, Курбатова Т.Л.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, Воронеж

Резюме

В исследовании изучена динамика показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и когнитивных нарушений у 108 пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста при комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Мексикором. Больные были рандомизированы на три группы. Антигипертензивная терапия проводилась Равелом (индапамид), Фелодипом (фелодипин) и Лористой (лозартан) в сочетании с Мексикором. В параллельных группах проводилось лечение этими препаратами без Мексикора. Когнитивные расстройства и их динамику оценивали с помощью тестов MMSE (Mini-Mental State Examination), рисования часов и пробы Шульте. Показано, что наиболее выраженные благоприятные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии Равел+Мексикор и несколько меньшие — при комбинированной терапии Лориста+Мексикор и Фелодип+Мексикор, при этом целевого уровня АД достигли пациенты, получавшие Равел — 66,7%, Лористу — в 52,2% и Фелодип — 47,6%. Включение в комплексную антигипертензивную терапию цитопротектора Мексикора способствовало уменьшению проявлений когнитивного дефицита. Терапия Равелом и Лористой в сочетании с Мексикором достоверно улучшила когнитивные функции лишь при достижении целевого уровня АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций по шкале MMSE произошло как у больных, достигших целевого уровня АД, так и не достигших последнего. Включение в комплексную терапию пожилых больных с артериальной гипертензией цитопротектора Мексикора уменьшает проявления когнитивных нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, суточное мониторирование, когнитивные нарушения, антигипертензивные препараты, Мексикор.

Большой интерес в настоящее время вызывает проблема повышенного артериального давления (АД), как фактора риска расстройств когнитивных функций и развития сосудистой деменции. Это связано с высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) среди лиц пожилого возраста: у 50–80% лиц старше 65 лет имеется высокое АД [5].

Эффективного лечения деменции, к сожалению, не существует, поэтому крайне важно выявление легких и умеренных когнитивных нарушений, когда своевременно назначенная терапия может отсрочить наступление этого заболевания.

Развитие когнитивных нарушений (КН) является одной из главных причин снижения качества жизни пожилых людей. Под когнитивными нарушениями принято понимать приобретенное устойчивое снижение совокупности мнестико-интеллектуальных функций (таких как память, речь, зрительно-пространственная ориентация, логическое мышление), вызванное деструктивным поражением головного мозга.

Медико-социальное значение КН обусловлено рядом факторов: значительной распространенностью КН; снижением работоспособности, бытовой и социальной адаптации взрослых людей; уменьшением продолжительности жизни людей с серьезными КН; ухудшением финансового состояния пациента и его семьи; огромными затратами времени и материаль-

ных ресурсов на медицинскую и социальную помощь, а также на исследовательские работы [7]. Распространенность умеренных когнитивных нарушений (УКН) среди пожилых лиц, по данным популяционных исследований, достигает 12–17% [2,12].

Корреляция между уровнями систолического и диастолического артериального давления и развитием когнитивных нарушений у пожилых пациентов была установлена в крупных эпидемиологических исследованиях [8].

Для диагностики КН в клинической практике и научных исследованиях чаще всего используются нейropsychологические методы исследования. Наиболее популярными и доступными для интерпретации методиками являются краткое исследование психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), тест рисования часов, проба Шульте и другие [1]. Значение 24–27 баллов по MMSE свидетельствуют о легких и умеренных когнитивных нарушениях, а менее 24 — о развитии деменции [1].

Эффективный контроль артериального давления (АД) представляет одно из наиболее важных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с АГ [8,11]. Эффективность антигипертензивной терапии в профилактике развития когнитивных расстройств

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у больных артериальной гипертензией при монотерапии Равелом, Лористой и Фелодипом и комбинированном лечении с Мексикором

Показатели СМАД	Исследование	Равел	Равел+ Мексикор	Лориста	Лориста+ Мексикор	Фелодип	Фелодип + Мексикор
САД 24	До лечения	151,6±2,8	150,2±2,0	146,3±3,4	148,6±2,7	152,4±4,9	149,3±2,2
	После лечения	135,2±6,2*	135,7±4,4*	139,3±2,3	138,1±3,3*	142,6±5,2	138,6±2,3*
ДАД 24	До лечения	80,33±5,2	80,1±1,9	84,3±2,8	80,9±2,15	84,1±3,4	82,3±1,9
	После лечения	74,0±2,0	73,7±1,2*	79,6±1,1	73,3±2,0*	79,0±1,55	78,3±1,4*
САДл	До лечения	156,1±3,6	155,4±2,4	151,0±3,2	152,2±2,5	158,5±4,0	151,8±2,3
	После лечения	135,6±5,0*	138,4±4,4*	143,1±3,2*	141,4±3,4*	146,0±5,1	142,0±2,6**
ДАДл	До лечения	85,17±6,0	84,85±3,5	89,3±2,9	85,6±2,3	86,7±3,1	85,5±2,1
	После лечения	78,0±2,7	78,7±1,8	82,3±1,4	76,8±2,0*	82,0±2,5	81,7±2,0
САДн	До лечения	144,0±4,0	141,3±3,4	142,2±3,5	140,2±3,5	146,0±4,2	145,2±2,3
	После лечения	129,8±6,1*	127,5±4,1*	128,5±3,7*	133,2±3,6	138,6±3,5	131,6±3,3**
ДАДн	До лечения	71,0±4,5	71,1±2,6	77,1±2,4	71,4±2,6	78,7±3,2	76,6±1,8
	После лечения	67,8±2,9	64,4±1,9*	73,6±1,9	68,0±2,1	73,2±2,6	72,4±1,4*
ИВс	До лечения	87,6±4,8	84,8±3,9	80,2±6,4	77,7±3,7	91,5±5,1	81,1±3,5
	После лечения	48,8±6,3*	51,1±6,4*	55,0±6,9*	57,6±6,4*	77,8±6,1	58,0±5,5*
ИВд	До лечения	43,3±8,9	39,4±8,0	50,0±7,2	43,0±5,8	60,2±6,1	44,3±6,0
	После лечения	20,0±7,2	22,3±5,0	45,1±2,4	23,7±5,4*	47,8±5,1	30,9±4,7
СИС	До лечения	7,8±2,8	9,15±2,2	3,8±3,5	7,81±1,4	6,5±2,9	4,2±1,6
	После лечения	4,8±2,89	8,1±2,6	8,7±3,07	5,8±1,6	6,3±5,0	5,7±1,6

Примечание: достоверные различия показателей до и после лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

и деменции показана в нескольких исследованиях [9, 11]. В качестве антигипертензивных средств использовались нитрендипин из группы блокаторов кальциевых каналов (Systolic Hypertension in Europe Trial) [9]. Положительное влияние на когнитивные нарушения отмечено при комбинациях ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и диуретика индапамида (PROGRESS) [11], блокатора рецепторов к ангиотензину II и кандесартана (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [12] и др.

Однако по результатам исследований SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) лечение ИСАГ хлорталидом не оказало влияния ни на частоту развития деменции, ни на улучшение когнитивной функции у пациентов [10].

Дополнительное использование у больных АГ средств, улучшающих энергообменные процессы в головном мозге и восстанавливающих функциональную активность клетки, представляется патогенетически обоснованным для коррекции когнитивных нарушений [4,9].

Особый интерес представляет новый отечественный цитопротектор “Мексикор” (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). В основе его фармакодинамики, наряду с его антиоксидантной активностью, лежит способность стимулировать цикл Кребса, активировать цитохромную цепь и менее кислородозатратные пути окисления глюкозы, что ведет к уменьшению потребления тканями кислорода для

синтеза молекулы АТФ. Однако опыт использования цитопротекторов у больных АГ ограничен [6].

Цель нашего исследования состояла в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Мексикором у больных пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью и когнитивными расстройствами.

Материалы и методы

В исследование включено 108 пациентов старше 60 лет (ср. возраст $65,41 \pm 1,47$ лет), страдающих неосложненной АГ I- II степени и имеющих когнитивные нарушения. Длительность артериальной гипертензии составила $18,56 \pm 1,47$ лет. Все пациенты, получавшие антигипертензивную терапию в течение 8 недель, были рандомизированы в основную группу (получавших антигипертензивный препарат и Мексикор) и группу сравнения (получавших только антигипертензивный препарат). 34 больных принимала фелодипин (Фелодип, Айвекс) однократно в суточной дозе 5-10 мг, из них 21 больных дополнительно получал мексикор по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день (основная подгруппа) и 13 больных монотерапию фелодипом в аналогичной дозировке. Вторая группа (37 больных) принимала лозартан (Лориста, КРКА) в суточной дозе 50-100 мг в сочетании с Мексикором -25 больных и 12 монотерапию Лористой, третья группа (33 больных) принимала индапамид (Равел, КРКА) в суточной дозировке 1,5 мг, из них 21 комбинированную

Таблица 2

Динамика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией при монотерапии и в комбинации с Мексикором

Показатели	Исследование	Фелодип	Фелодип +Мексикор	Равел	Равел +Мексикор	Лориста	Лориста +Мексикор
MMSE	До лечения	24,3±0,5	22,4±0,7	22,3±1,2	23,1±0,6	22,9±1,0	23,5±0,4
	После лечения	25,6±0,6	25,0±0,5**	23,1±1,1	25,2±0,5**	24,2±1,0	25,9±0,4**
Проба Шульте	До лечения	50,0±2,0	66,0±3,4	64,8±5,4	57,3±2,4	53,6±2,4	62,8±2,9
	После лечения	46,0±2,3	56,5±3,0**	55,0±7,8	51,7±1,7	50,6±2,2	53,0±2,9 *
ТРЧАС	До лечения	8,5±0,5	8,4±0,4	8,4±0,9	9,0±0,4	7,5±0,7	8,7±0,3
	После лечения	8,8±0,3	9,5±0,2*	9,5±0,2	9,5±0,3	8,0±0,7	9,7±0,2*

Примечание: достоверные различия показателей до и после лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

терапию индапамидом и Мексикором, 12-монотерапию индапамидом.

Когнитивные расстройства оценивались с помощью тестов: MMSE, проба Шульте и тест рисования часов (ТРЧАС) [1]. Легкие и когнитивные нарушения определяли, если результат составил 24-27 баллов, деменция (выраженный когнитивный дефицит) – менее 24 баллов. С помощью MMSE выявляли дефекты познавательной сферы – ориентировку во времени и месте, восприятие, концентрацию внимания, счет, память, речевые функции. Всем больным дважды (до и после лечения) проводили СМАД на аппаратах Кардиотенз 01 и АВРМ – 02 (Венгрия) по общепринятой методике (Ж.Д. Кобалава и соавт., 2004) [3]. Определяли средние суточные величины систолического (САД 24), диастолического (ДАД 24) АД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, величины САД и ДАД в дневное и ночное время (САДд, ДАДд и САДн, ДАДн), суточный индекс СИСАД и СИ ДАД.

Биохимические показатели крови – общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХЛПВП и ХЛПНП), глюкоза, креатинин, мочевая кислота, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген определяли по стандартным методикам на спектрофотометре PD-303 в начале и в конце исследования.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета программ Statistica 6,0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все изученные лекарственные препараты обладали достаточным антигипертензивным эффектом (табл. 1), при этом наиболее выраженные изменения показателей СМАД выявлены при комбинированной терапии “Равелом+Мексикором” – САД 24 снизился с $150,2 \pm 2,0$ до $135,7 \pm 4,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$ (9,7%) и несколько меньше при комбинированной терапии “Фелодип+Мексикор” с $149,3 \pm 2,2$ до $138,6 \pm 2,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$ (7,3%), “Лориста+Мексикор” –

с $148,6 \pm 2,7$ до $138,1 \pm 3,3$ мм рт.ст., $p < 0,05$ (7,0%). Кроме того, при лечении Равелом отмечалось снижение САДд с $155,4 \pm 2,4$ до $138,4 \pm 4,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$, (10,9%), при лечении Лористой – с $152,2 \pm 2,5$ до $141,4 \pm 3,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$, (7,1%), при лечении Фелодипом – с $151,8 \pm 2,3$ до $142,0 \pm 2,6$ мм рт.ст., $p < 0,01$, (6,5%). Кроме того, при комбинированной терапии “Равел+Мексикор” произошло уменьшение нагрузки давлением по САД с $84,8 \pm 3,9$ до $51,1 \pm 6,4$, $p < 0,05$ (39,7%), при терапии “Лориста+Мексикор” с $77,7 \pm 3,7$ до $57,6 \pm 6,4$, $p < 0,05$ (25,9%), при терапии “Фелодип+Мексикор” с $81,1 \pm 3,5$ до $58,1 \pm 5,5$, $p < 0,05$ (28,4 %). Наиболее часто целевого уровня офисного АД (140/90 мм рт.ст.) достигли пациенты, получавшие Равел – 66,7%, несколько реже пациенты, принимавшие Лористу – 52,2% и Фелодип – 47,6%.

При анализе динамики когнитивных функций (табл. 2) выяснено, что достоверно когнитивные нарушения уменьшились у больных, получавших комбинированную терапию; в группе “Фелодип+Мексикор” были получены наилучшие результаты: по тесту MMSE с $22,4 \pm 0,7$ до $25,0 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,01$), в группе Лористы – с $23,5 \pm 0,4$ до $25,9 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) баллов, в группе Равела с $23,1 \pm 0,6$ до $25,2 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,01$), прирост составил 13,7%, 11,4% и 10,1% соответственно.

При рассмотрении динамики когнитивных нарушений с использованием пробы Шульте достоверное улучшение также получен в группе пациентов, получающих Фелодип в сочетании с Мексикором: с $66,0 \pm 3,4$ до $56,5 \pm 3,0$ секунд ($p < 0,01$), что составило 14,4% и в группе Лористы – с $62,8 \pm 2,9$ до $53,0 \pm 2,9$ секунд (изменение составило 15,6%, $p < 0,05$). По тесту рисования часов достоверные результаты не получены ни в одном из исследований.

Отдельно проанализированы результаты комбинированной терапии антигипертензивными препаратами и Мексикором в зависимости от достижения целевых значений АД (рис.1)

При терапии Равелом и Лористой достоверное улучшение когнитивных функций были получены только при достижении целевых цифр АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций прои-

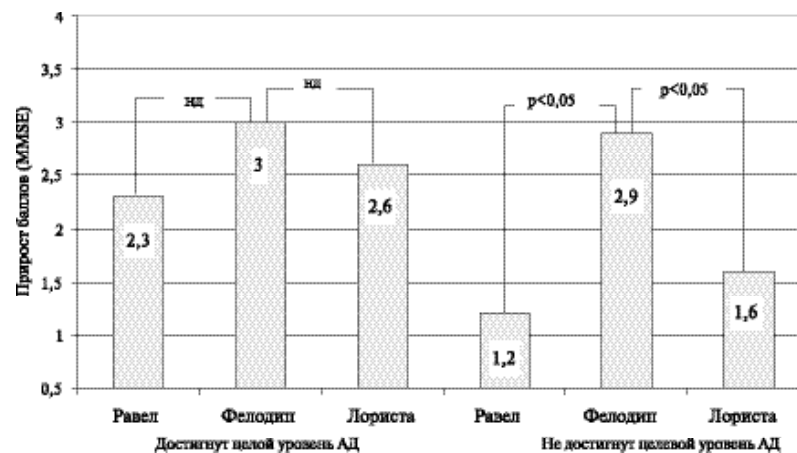


Рис. 1. Динамика когнитивных нарушений у больных с комбинированной терапией Равелом, Лористой и Фелодипом в сочетании с Мексикором при различной эффективности антигипертензивной терапии.

зошло по рейтинговой шкале MMSE у больных, которые достигли целевого значения АД с $22,9 \pm 0,8$ до $25,9 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,05$), так и не достигших целевого значения АД с $21,0 \pm 0,9$ до $23,9 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$). По тесту рисования часов достоверные результаты не получены ни в одном из исследований.

При анализе биохимических показателей достоверных изменений на показатели липидного и пуринового обмена выявлено не было.

Поражение головного мозга рассматривается в существующих отечественных и международных рекомендациях как один из важнейших критериев дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией.

Гипертония, гиперлипидемия, диабет, пожилой возраст являются основными факторами риска инсульта и сосудистой деменции. В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных когнитивных расстройств до степени деменции [2,5,10].

Ввиду сложности патогенеза артериальной гипертензии у пожилых пациентов выбор антигипертензивной терапии несет в себе определенные трудности. Как свидетельствуют результаты завершенных крупномасштабных исследований, при лечении АГ в пожилом возрасте наиболее эффективны тиазидные диуретики, АК и БРА [9,11]. В то же время данные о влиянии антигипертензивных лекарственных средств на регресс когнитивных нарушений вообще и о преимуществе того или иного класса малочисленны и противоречивы [10].

В нашем исследовании показана различная эффективность антигипертензивной терапии больных пожилого возраста, страдающих когнитивными расстройствами — чаще всего целевого уровня АД достигали пациенты принимавшие индапамид и реже, получавшие Лозартан и Фелодипин.

Включение в комплексную антигипертензивную терапию отечественного цитопротектора Мексикора способствовало уменьшению когнитивного дефицита, причем эффект был значимым уже спустя 2 месяца от начала комбинированной антигипертензивной терапии пожилых пациентов.

При монотерапии Фелодипом, Лористой и Равелом не выявлено достоверных позитивных изменений в когнитивных функциях пациентов. По-видимому, для существенного улучшения познавательных функций необходимо более длительная антигипертензивная терапия, о чем свидетельствуют результаты крупных многоцентровых исследований [11,12]. При включении в комбинированную терапию цитопротектора Мексикора отмечено достоверное уменьшение когнитивных нарушений через 8 недель лечения, при этом прирост баллов по тесту MMSE у больных, получавших Фелодип составил $2,6 \pm 0,46$, Лористу — $2,4 \pm 0,37$ и Равел — $2,1 \pm 0,34$. Уменьшение проявлений когнитивных нарушений выявлено у больных, получавших комбинированную терапию Фелодипом и Лористой в сочетании с Мексикором и по тесту Шульте. По-видимому, позитивное влияние Мексикора на когнитивные нарушения в комплексной терапии артериальной гипертензии может быть объяснено повышением эффективности энергетического метаболизма путем стимуляции окисления глюкозы, а также уменьшения содержания пероксидов в сосудистой стенке [6]. О целесообразности применения антиоксидантов для профилактики когнитивных расстройств свидетельствуют исследования других авторов [4]. Кроме того, другим позитивным лечебным свойством Мексикора является уменьшение эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией [6].

Анализ результатов наших исследований показал, что комбинированная терапия Равелом и Лористой в сочетании Мексикором достоверно улучшила когнитивные функции лишь при достижении целево-

го уровня АД, в группе Фелодипа улучшение когнитивных функций произошло как у больных, достигших целевого значения АД, так и не достигших целевого значения АД — увеличение по шкале MMSE было достоверно в обоих случаях с $22,9 \pm 0,8$ до $25,9 \pm 0,7$ и с $21,0 \pm 0,9$ до $23,9 \pm 0,8$ баллов соответственно. Включение Мексикора в комбинированную антигипертензивную терапию повышает эффективность лечения пожилых больных, имеющих когнитивный дефицит.

Литература

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных работников. М; 2004.
2. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте ("Прометей")// Неврологический журнал 2006; 11: 27–32.
3. Кобалава Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, В.Н.Хирманов; под ред. В.С.Моисеева, Р.С.Карпова. — М., 2004.
4. Михин В.П., Болдина Н.В., Черныгина М.А., Ласков В.Б., Сидорова С.А. Эффективность кардиоцитопротектора Мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертензии // Журнал Ангиология и сосудистая хирургия 2008; 4: 43–48.
5. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз// РМЖ 2002;10(1):7–10.
6. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Иваненко Л.Н. Эффективность терапии Мексикором у пациентов с гипертонической болезнью//Журнал Terra medica nova 2008; 3:23–27.
7. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике //Неврологический журнал 2006;1:4–12
8. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1993; 138(6):353–64.
9. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347–1351.
10. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, Schoenberger JA, Smith WM, Vogt TM. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone// Am J Cardiol. 1985 Dec 1; 56(15):913–20.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–1041.
12. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — recent analyses. J Hypertens Suppl. 2006; 24 (1): 107–14.

Abstract

The dynamics of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and cognitive function parameters was assessed in 108 elderly patients with arterial hypertension (AH), who received combined antihypertensive therapy including Mexicor. All patients were randomized into three groups. Antihypertensive treatment included Mexicor in combination with either Ravel (indapamide), or Felodip (felodipine), or Lorista (losartan). Parallel groups were treated with Ravel, Felodip, or Lorista only, without Mexicor. Cognitive dysfunction and its dynamics were assessed by MMSE (Mini-Mental State Examination), clock drawing test, and Schulte test. The maximal beneficial dynamics of BPM parameters was observed for the combined therapy with Ravel and Mexicor, being slightly less pronounced for the combined therapy with Lorista and Mexicor, or Felodip and Mexicor. Target BP levels were achieved in 66,7%, 52,2%, and 47,6% of the patients, respectively. Adding a cytoprotector Mexicor to the complex antihypertensive therapy resulted in cognitive function improvement. The combination of Ravel and Lorista with Mexicor was associated with a significant improvement in cognitive function only in patients who achieved target BP levels, while the combination of Felodip and Mexicor improved MMSE scores in all patients, regardless of target BP achievement. Therefore, in elderly AH patients, the addition of a cytoprotector Mexicor to the complex antihypertensive therapy is associated with improved cognitive function.

Key words: Arterial hypertension, elderly age, 24-hour monitoring, cognitive dysfunction, antihypertensive medications, Mexicor.

Поступила 23/03 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: babkinap@mail.ru

[Бабкин А.П. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Курбатова Т.Л. — ассистент кафедры].

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЛМЕСАРТАНА — БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II — У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Shuichi Ichikawa, Yoshiaki Takayama

Отдел медицины внутренних органов, Cardiovascular Hospital of Central Japan, Гумна, Япония

Резюме

Целью данного исследования была оценка долгосрочных эффектов олмесартана в отношении уровней артериального давления и показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с артериальной гипертензией. В исследование вошли 26 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 38-69 лет. Уровни систолического и диастолического артериального давления составляли, соответственно, ≥ 160 и ≥ 90 мм рт. ст. Олмесартан назначался перорально, в дозе 5-40 мг, один раз в сутки. Уровни артериального давления и показателей РААС (активность ренина плазмы и плазменные уровни ангиотензина I, ангиотензина II и альдостерона) определялись исходно, а также через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии олмесартаном. На фоне приема олмесартана отмечалось достоверное снижение уровней систолического и диастолического артериального давления. Через 1 год от начала лечения величина снижения уровней систолического и диастолического артериального давления составляла, соответственно, $28,8 \pm 2,1$ и $15,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. Уровни частоты сердечных сокращений на фоне приема олмесартана существенно не менялись. Активность ренина плазмы достоверно увеличилась — с $1,26 \pm 0,31$ нг/мл/ч исходно до $2,58 \pm 0,74$ и $2,87 \pm 0,72$ нг/мл/ч через 6 месяцев и 1 год от начала терапии, соответственно. Уровни ангиотензина II достоверно снизились — с $20,4 \pm 3,2$ нг/мл исходно до $8,6 \pm 2,1$ и $6,8 \pm 1,8$ нг/мл через 6 месяцев и 1 год от начала приема олмесартана, соответственно. Плазменные уровни альдостерона также достоверно снижались через 6 месяцев лечения.

Таким образом, у пациентов с гипертензией долгосрочная терапия новым блокатором рецепторов к ангиотензину II — олмесартаном — ассоциировалась со снижением уровней артериального давления и плазменной концентрации ангиотензина II.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов к ангиотензину II, олмесартан, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Ангиотензин (АТ) II образуется из АТ I преимущественно под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). АТ II является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, известных в настоящее время. АПФ отвечает не только за превращение АТ I в АТ II, но и за инактивацию такого мощного вазодилататора, как брадикинин. Таким образом, вазодилатирующий эффект ингибиторов АПФ обусловлен двумя различными механизмами: уменьшением продукции АТ II и повышением концентрации брадикинина. В то же время повышение уровней брадикинина может приводить к развитию хорошо известных побочных эффектов ингибиторов АПФ — например, кашля. Блокаторы рецепторов к АТ II не обладают этими нежелательными эффектами вследствие специфичного связывания с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа. Уровень действия этих препаратов позволяет предотвратить повышение концентрации брадикинина, появление кашля и ухудшение качества жизни. В настоящее время целый ряд блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) активно используется в клинической практике либо находится в стадии разработки [1].

Олмесартан является новым БРА, созданным японской фармацевтической компанией Sankyo Co., Ltd. [2, 3]. После перорального приема препарат гидролизует в желудочно-кишечном тракте либо в печени

до активного метаболита, обладающего длительным антигипертензивным действием. Известно, что антигипертензивный эффект олмесартана у крыс со спонтанной гипертензией в 30 раз более выражен, по сравнению с эффектом другого БРА, лозартана калия, и не уступает эффекту кандесартана цилексетила. Кроме того, в нескольких клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость олмесартана при его назначении один раз в сутки [4]. В ранее выполненном исследовании влияния олмесартана на состояние ренин-ангиотензиновой системы (РАС) оценивался эффект приема этого препарата на выраженность прессорного ответа у здоровых мужчин-добровольцев. Было отмечено подавление прессорного ответа, а также повышение активности ренина плазмы (АРП) и концентрации АТ II. Олмесартан хорошо переносился пациентами с гипертензией, у которых было ограничено потребление соли [5]. Эти данные позволяют уточнить механизм действия олмесартана, однако не дают возможности оценить клиническую эффективность препарата и его влияние на показатели РАС.

В настоящее время для лечения гипертензии используется целый ряд БРА. В относительно краткосрочных исследованиях было показано, что эти препараты увеличивают АРП и повышают плазмен-

Таблица 1
Клиническая характеристика участников исследования

	Число пациентов
Все участники исследования	26
Пол	
Мужчины	12
Женщины	14
Возраст (лет)	
30-64	22
≥65	4
Поражение органов-мишеней (классификация WHO/ISH)	
Стадия I	10
Стадия II	15
Стадия III	1
Наличие осложнений	
Нет	11
Да	15
Гиперлипидемия	7
Гипертриглицеридемия	1
Гиперурикемия	1
Сахарный диабет	1
Ожирение (индекс массы тела >26,4)	10

Обозначения: WHO/ISH – World Health Organization / International Society of Hypertension, Всемирная Организация Здравоохранения / Международное общество по изучению гипертензии.

ную концентрацию АТ II у больных с гипертензией [6-8]. Долгосрочные эффекты БРА на состояние РАС предстоит уточнить в будущих исследованиях.

В данном открытом исследовании была выполнена оценка влияния терапии олмесартаном на уровни артериального давления и показатели РАС (АРП и плазменные концентрации АТ I, АТ II и альдостерона) у пациентов с гипертензией, наблюдавшихся в течение 1 года.

Материал и методы

В исследование включались амбулаторные пациенты с гипертензией в возрасте 30 лет и старше, наблюдавшиеся в кардиологической клинике (Cardiovascular Hospital, Central Japan). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и от всех участников было получено письменное информированное согласие.

После получения согласия на участие в исследова-

нии отменялись все ранее назначенные антигипертензивные препараты. В течение 4-недельного начального периода все пациенты получали плацебо один раз в сутки, после завтрака. По завершении начального периода больные включались в исследование, если средние уровни артериального давления, рассчитанные на основании двух измерений, составляли ≥ 160 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и ≥ 90 мм рт. ст. для диастолического артериального давления (ДАД). Выраженность поражения органов-мишеней оценивалась по классификации WHO/ISH (1993).

Из исследования исключались пациенты с тяжелой гипертензией (ДАД ≥ 120 мм рт. ст.), симптоматической или злокачественной гипертензией, инфарктом миокарда или инсультом в течение 6 месяцев, предшествовавших началу исследования, выраженными нарушениями функции сердца, печени и почек, неконтролируемым сахарным диабетом (гипергликемия натощак ≥ 200 мг/дл) либо инсулинозависимым диабетом, семейной гиперхолестеринемией или вторичной гиперлипидемией, язвенной болезнью, лекарственной аллергией, фотосенсибилизацией или хроническими дерматологическими заболеваниями, выраженной анемией либо лейкопенией, гиперкалиемией, подозрением на бронхиальную астму или бронхоспастическим синдромом. Кроме того, из исследования исключались беременные женщины, кормящие матери, пациентки, у которых нельзя было исключить беременность, а также женщины, планирующие беременность в сроки выполнения данного исследования.

Исследуемым препаратом был олмесартан (таблетки 5, 10 и 20 мг). Стартовая доза составляла 5 мг; пероральный прием олмесартана осуществлялся один раз в сутки, после завтрака. При недостаточном ответе на терапию и при условии хорошей переносимости лечения доза олмесартана постепенно увеличивалась до 10, 20 либо 40 мг до достижения адекватного антигипертензивного эффекта (рис.1). Критериями адекватного ответа на терапию были снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. в сочетании со снижением ДАД на ≥ 10 мм рт. ст., снижением среднего артериального давления (СрАД) на ≥ 13 мм рт. ст., либо нормализацией артериального давления

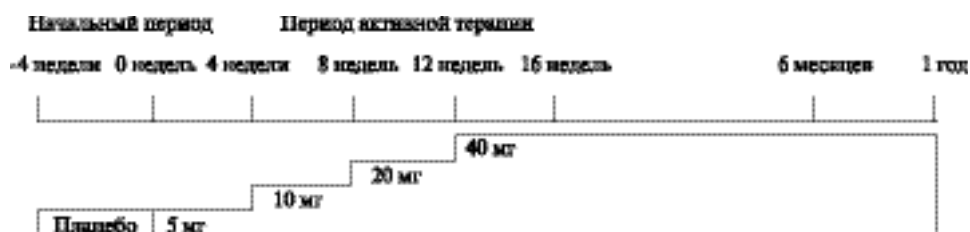


Рис. 1. Схема титрования дозы олмесартана. Доза препарата последовательно увеличивалась до достижения адекватного эффекта (см. текст).

Таблица 2

Дозировка олмесартана на каждом клиническом визите

	Число пациентов		
	12-16 недель	6 месяцев	1 год
5 мг	7	6	6
10 мг	12	12	9
20 мг	5	4	7
40 мг	1	1	1
Исключение из исследования	1	3	3
Всего	26	26	26

($\leq 149/89$ мм рт. ст.). В течение всего исследования запрещался прием других антигипертензивных препаратов. При необходимости допускался прием сахароснижающих и гиполипидемических лекарственных средств, однако их дозировка не могла быть изменена на протяжении всего исследования. Кроме того, допускался прием нестероидных противовоспалительных средств, трициклических антидепрессантов, H_2 -гистаминоблокаторов, транквилизаторов, анальгетиков и снотворных средств. Потребление соли с продуктами питания не ограничивалось.

В дни клинических визитов пациенты воздерживались от завтрака и посещали клинику в утренние часы, после приема изучаемого препарата. Артериальное давление измерялось трижды, в положении сидя, на правой руке. На основании трех измерений рассчитывалось среднее значение, в последующем используемое при анализе данных. Уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений измерялись в клинике с интервалами 2-4 недели. За исходный уровень артериального давления принималось среднее значение, рассчитанное на основании двух измерений по окончании начального периода. Антигипертензивный эффект терапии оценивался через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала приема олмесартана.

Забор клинических образцов крови выполнялся при визитах в клинику, спустя 3-4 часа от последнего приема препарата и не менее чем через 30 минут отдыха. Условия забора образцов крови не менялись на протяжении всего исследования. АРП и плазменные уровни АТ I, АТ II и альдостерона измерялись исходно, а также через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии после каждого забора образцов крови. АРП оценивалась с использованием коммерческих наборов для радиоиммунного анализа (Dainabot Renin RIA kit II; Dainabot Corp., Токио, Япония). В частности, АРП определялась по скорости синтеза АТ I в присутствии фенилметилсульфонилфторида (чувствительность метода — 0,1-20 нг/мл/ч; коэффициент внутрианалитической вариации — 3,2-6,3%, коэффициент межаналитической вариации — 6,2-10,2%). Уровень альдостерона

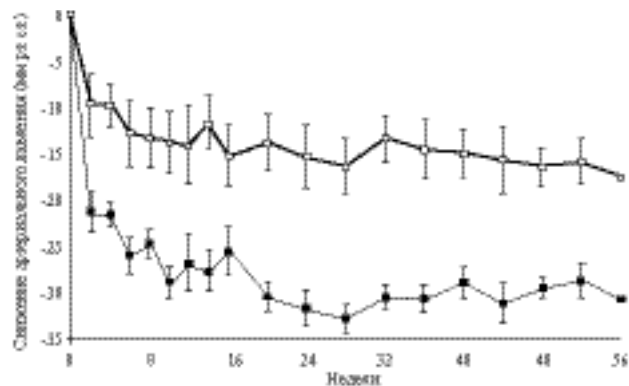


Рис. 2. Динамика уровней артериального давления. Представлено регистрировавшееся на каждом визите снижение САД (светлые квадраты) и ДАД (темные квадраты) от исходных уровней. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ СОСЗ». Начиная со 2-й недели терапии, отмечалось достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с исходными уровнями ($p < 0,001$).

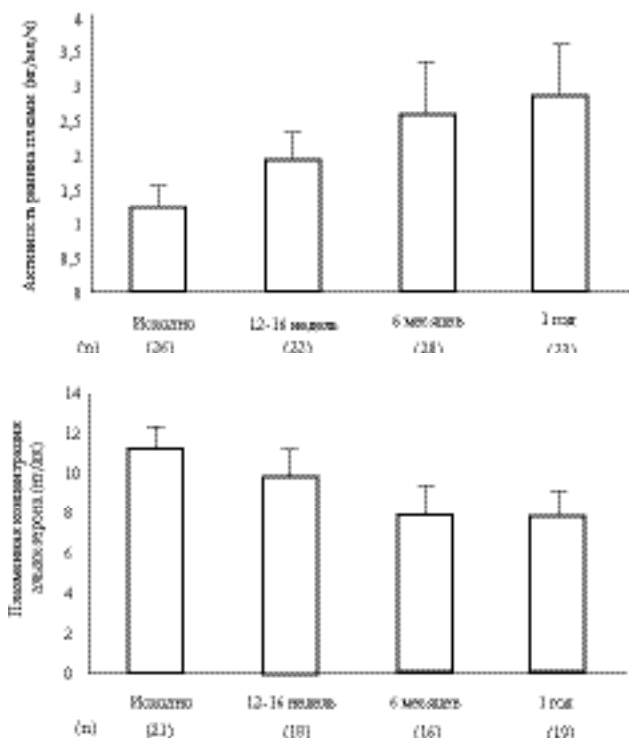


Рис. 3. Динамика активности ренина плазмы и плазменной концентрации альдостерона. N — число пациентов. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ СОСЗ». * $p < 0,05$ (согласно критерию Даннета).

Таблица 3

Уровни артериального давления, пульсового давления и частоты сердечных сокращений на каждом клиническом визите

	Число пациентов	Среднее значение $\pm$ СОСЗ				
		САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	СрАД (мм рт. ст.)	ПАД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд/мин)
Исходно	26	163,8 $\pm$ 1,4	99,8 $\pm$ 1,1	121,1 $\pm$ 1,0	64,0 $\pm$ 1,6	64,9 $\pm$ 1,5
12-16 недель	25	135,9 $\pm$ 2,4***	86,4 $\pm$ 1,8***	103,0 $\pm$ 1,8***	49,5 $\pm$ 1,8***	63,8 $\pm$ 1,4
6 месяцев	23	131,3 $\pm$ 2,8***	83,6 $\pm$ 1,5***	99,5 $\pm$ 1,8***	47,7 $\pm$ 2,1***	63,8 $\pm$ 1,1
1 год	23	134,2 $\pm$ 2,1***	82,9 $\pm$ 1,4***	100,0 $\pm$ 1,5***	51,3 $\pm$ 1,5***	61,9 $\pm$ 1,1

Обозначения: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; *** $p < 0,001$ (согласно критерию Даннета).

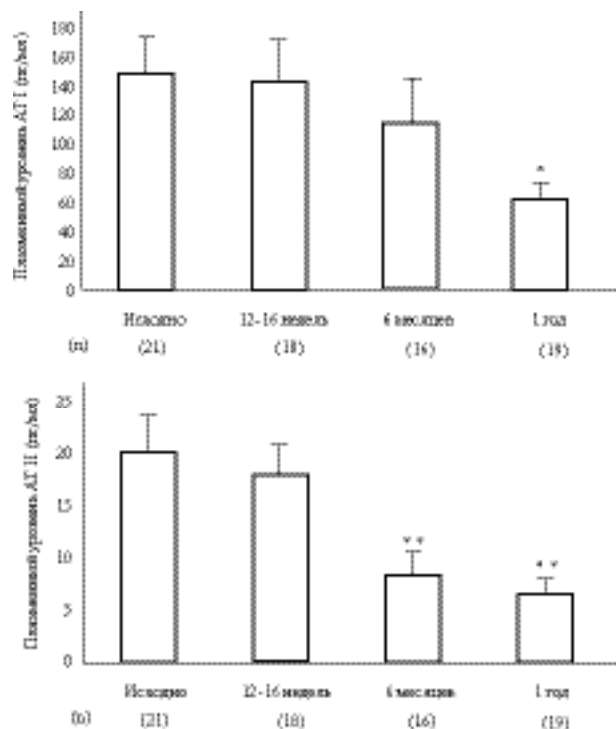


Рис. 4. Динамика плазменных уровней АТ I и АТ II. N – число пациентов. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ СОСЗ». * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (согласно критерию Даннета).

плазмы определялся с использованием коммерческих наборов SPAC-S Aldosterone kit (Daiichi Radio-isotope, Токио, Япония); чувствительность метода составляла 25-1600 пг/мл. Концентрация АТ I и АТ II определялась радиоиммунным методом, по оригинальной методике SRL, Inc. (Токио, Япония) [9]. Исследуемый образец объемом 50-100 μ л смешивался с трис-буфером, содержащим 100 μ л меченного радиоизотопом 251 I АТ I или АТ II, а также 100 μ л первичных антител к АТ I или АТ II. Инкубация осуществлялась при 2-8 $^{\circ}$ C в течение 18-24 часов. Затем к этой смеси добавлялись 100 μ л вторичных антител и 100 μ л раствора PEG с последующей инкубацией при 2-8 $^{\circ}$ C в течение 1 часа. После центрифугирования (3500 об/мин) при 2-8 $^{\circ}$ C в течение 20 минут выполнялись

забор супернатанта и измерение уровней радиоактивности. При определении уровней АТ I коэффициенты внутрианалитической и межаналитической вариации составляли 1,57-5,70% и 1,02-8,80%, соответственно. При определении концентрации АТ II эти показатели составляли, соответственно, 1,48-5,08% и 0,51-9,41%.

Статистический анализ

Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения (СОСЗ)». Сравнение показателей, полученных по окончании начального периода и за время периода лечения, выполнялось с помощью критерия Даннета. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$; все значения p представлены для двусторонних критериев.

Результаты

Участники исследования и дозировка олмесартана

Клинические характеристики участников исследования представлены в табл.1. Средний возраст пациентов (среднее значение $\pm$ СОСЗ) составлял 53,2 $\pm$ 1,8 лет (от 38 до 69 лет). Исходные уровни САД, ДАД и частоты сердечных сокращений составляли, соответственно, 163,8 $\pm$ 1,4 мм рт. ст., 99,8 $\pm$ 1,1 мм рт. ст. и 64,9 $\pm$ 1,5 уд/мин.

В табл. 2 представлены дозы олмесартана через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии. Большинство пациентов принимало олмесартан в дозе 10 мг/сут. Лишь одному больному потребовалось назначение олмесартана в дозе 40 мг/сут.

Артериальное давление, пульсовое давление и частота сердечных сокращений

Уровни артериального давления, пульсового давления и частоты сердечных сокращений по окончании начального периода и через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии представлены в табл. 3 в виде средних значений и их стандартных ошибок. Исходные средние уровни САД и ДАД достоверно ($p < 0,001$) снизились через 12-16 недель лечения и в

дальнейшем существенно не менялись. Через 1 год терапии средние уровни САД и ДАД составляли, соответственно, $134,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. и $82,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. Уровень пульсового давления снизился до $64,0 \pm 1,6$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений существенно не менялась на протяжении всего исследования.

Динамика показателей артериального давления отражена на рис. 2 в виде снижения исходных уровней давления. Уже через 2 недели от начала терапии наблюдалось достоверное снижение уровней САД и ДАД ($p < 0,001$). Постепенное снижение уровней давления продолжалось до 12-й недели лечения с последующей стабилизацией артериального давления, сохранявшейся до окончания исследования.

Показатели РААС

На рис. 3 представлена динамика АРП и плазменной концентрации альдостерона. Через 6 месяцев и 1 год от начала терапии отмечалось достоверное повышение АРП — с $1,26 \pm 0,31$ нг/мл/ч исходно до $2,58 \pm 0,74$ нг/мл/ч ($p = 0,029$) и $2,87 \pm 0,72$ нг/мл/ч ($p = 0,016$), соответственно. Уровни альдостерона плазмы достоверно снизились — с $11,30 \pm 1,09$ нг/дл исходно до $7,86 \pm 1,53$ нг/дл через 6 месяцев ($p = 0,047$). Снижение плазменной концентрации альдостерона наблюдалось и через 1 год, однако не достигало статистической значимости ($p = 0,081$ по сравнению с исходным уровнем).

Динамика плазменных уровней АТ I и АТ II отражена на рис. 4. Через 1 год от начала терапии уровни АТ I достоверно снизились — со $145,6 \pm 25,3$ пг/мл исходно до $61,5 \pm 11,3$ пг/мл ($p = 0,017$). Также отмечалось достоверное снижение уровней АТ II с $20,4 \pm 3,2$ пг/мл исходно до $8,6 \pm 2,1$ пг/мл через 6 месяцев ($p = 0,008$) и $6,8 \pm 1,8$ пг/мл через 1 год от начала терапии ($p = 0,0001$).

Среди пациентов, у которых значения АРП ($n = 19$) и плазменных уровней АТ I, АТ II и альдостерона ($n = 15$) были получены для всех клинических визитов, динамика АРП и АТ II была сходной с таковой для всех участников исследования. В то же время, через 1 год от начала терапии у этих 15 больных не наблюдалось достоверного снижения уровня АТ I, несмотря на статистически значимое снижение концентрации альдостерона (данные не представлены).

Корреляция изучаемых параметров

В нашем исследовании оценивалось возможное наличие статистически значимой корреляции между снижением артериального давления (САД и ДАД) и относительной динамикой (%) каждого из изучаемых параметров РААС (АРП и плазменных уровней АТ I, АТ II и альдостерона). Также оценивалось наличие корреляции между относительной динамикой (%) всех изучаемых показателей РАС. Через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии не было

отмечено достоверной корреляции для каждой из пар изучаемых показателей.

Клиническая безопасность

В целом, терапия олмесартаном хорошо переносилась. Досрочное прекращение участия в исследовании имело место у трех больных. У одного пациента причиной прекращения участия в исследовании послужили выраженные побочные эффекты (развитие острой одышки на 7-й день терапии). Несмотря на быстрое обратное развитие клинической симптоматики, связь этого побочного эффекта с лечением была расценена как возможная, вследствие отсутствия каких-либо иных факторов, предрасполагающих к появлению одышки. Два других пациента прекратили участие в исследовании вследствие неэффективности терапии и по причинам личного характера, соответственно. Других побочных эффектов, связанных с терапией олмесартаном, отмечено не было.

Обсуждение

В данном исследовании изучались долгосрочные эффекты олмесартана в отношении уровней артериального давления и показателей РАС у пациентов с гипертензией. Прием олмесартана приводил к достоверному снижению исходных уровней артериального давления уже через 2 недели терапии. Этот антигипертензивный эффект сохранялся на протяжении всего исследования. В частности, уровни артериального давления постепенно снижались до 12-й недели терапии и в последующем оставались относительно стабильными. Данные результаты, по-видимому, объясняются особенностями дизайна нашего исследования, предусматривавшего титрование дозы олмесартана.

В ряде ранее выполненных обсервационных исследований было показано, что пульсовое давление может являться фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц среднего и пожилого возраста [10, 11]. Наблюдавшееся у наших пациентов снижение уровней пульсового давления могло способствовать уменьшению сердечно-сосудистого риска, однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

Кроме того, в нашем исследовании было отмечено повышение АРП и снижение плазменных уровней АТ I, АТ II и альдостерона на фоне долгосрочной терапии олмесартаном. Повышение АРП и снижение концентрации альдостерона плазмы, по всей вероятности, было обусловлено тем, что блокада ангиотензиновых рецепторов под действием олмесартана приводила к нарушению механизма отрицательной обратной связи, регулирующего синтез ренина.

В большинстве ранее выполненных исследований, изучавших влияние различных блокаторов

рецепторов к ангиотензину II на показатели РАС, период терапии был относительно коротким. Известно, что уровни АТ I и АТ II транзитивно повышаются в начале лечения БРА [12-15]. Однако, как было продемонстрировано Goldberg et al.[16], за транзитивным повышением концентрации АТ II у принимающих БРА пациентов с гипертензией следует снижение уровня АТ II.

Отмечавшееся у наших больных достоверное снижение плазменных уровней АТ II через 6 месяцев и 1 год от начала терапии олмесартаном могло объясняться, по меньшей мере, двумя механизмами. Первым из них является уменьшение содержания ангиотензиногена, как субстрата для синтеза ренина, что подтверждается результатами ранее выполненных исследований [7, 8]. При длительном повышении АРП наблюдается истощение продукции ангиотензиногена, что приводит к относительному дефициту ангиотензиногена, уменьшению синтеза АТ I и снижению концентрации АТ II.

Вторым механизмом является усиление метаболизма АТ II. Известно, что АТ II метаболизируется под действием различных пептидаз, в том числе аминопептидазы, и длительная терапия олмесартаном может способствовать активизации этих процессов. Как было продемонстрировано Shibasaki et al.[19], назначение БРА приводит к быстрому снижению уровней АТ II без изменения концентрации АТ IV.

В ряде ранее упомянутых исследований было показано снижение уровней АТ II на фоне терапии БРА. Так, Goldberg et al.[16] наблюдали повышение плазменной концентрации АТ II на 2-й неделе лечения и снижение ее на 6-й неделе, однако без достижения исходных значений. В исследовании Shibasaki et al.[19] отмечалось повышение плазменных уровней АТ II на 7-й день лечения и снижение их на 28-й и 56-й дни; при этом концентрация АТ II на 56-й день терапии превышала исходные значения. В нашем исследовании плазменные уровни АТ II через 6 месяцев и 1 год от начала терапии были

достоверно ниже исходной концентрации АТ II. Полученные результаты свидетельствуют о важности изучения долгосрочных эффектов терапии БРА в отношении показателей РАС.

В настоящее время считается, что прием БРА приводит к повышению уровней АТ II, связыванию АТ II с ангиотензиновыми рецепторами 2-го типа и их стимуляции. Ангиотензиновые рецепторы 2-го типа выявляются в различных органах и тканях. Их стимуляция сопровождается такими эффектами, как вазодилатация, антипролиферация и усиление апоптоза [20]. Поскольку в нашем исследовании отмечалось постепенное снижение уровней АТ II на фоне долгосрочной терапии олмесартаном, выраженная стимуляция ангиотензиновых рецепторов 2-го типа представляется маловероятной. Тем не менее, следует отметить, что влияние терапии БРА на ангиотензиновые рецепторы 2-го типа, локализующиеся в различных органах и тканях, остается недостаточно изученным.

Несмотря на отсутствие корреляции между снижением артериального давления и динамикой показателей РАС, в нашем исследовании было отмечено повышение АРП и снижение плазменной концентрации альдостерона, что свидетельствует об эффективности олмесартана как блокатора ангиотензиновых рецепторов 1-го типа.

Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость нового блокатора рецепторов к АТ II — олмесартана — у пациентов с гипертензией. Также было отмечено снижение плазменных уровней АТ I и АТ II на фоне долгосрочной терапии олмесартаном. Окончательно ответить на вопрос о влиянии долгосрочного лечения БРА (например, олмесартаном) на показатели РАС позволят результаты будущих исследований. Тем не менее, полученные в нашем исследовании данные уже сейчас способствуют лучшему пониманию комплексных процессов взаимодействия между БРА и РАС.

Литература

1. Timmermans PB: Ang II receptor antagonists: an emerging new class of cardiovascular therapeutics // *Hypertens Res* 1999; 22: 147-153.
2. Mizuno M, Sada T, Ikeda M, et al: Pharmacology of CS866, a novel nonpeptide Ang II receptor antagonist // *Eur J Pharmacol* 1995; 285: 181-188.
3. Yanagisawa H, Amemiya Y, Kanazaki T, et al: Nonpeptide Ang II receptor antagonists: synthesis, biological activities, and structure-activity relationships of imidazole-5-carboxylic acids bearing alkyl, alkenyl, and hydroxyalkyl substituents at the 4-position and their related compounds // *J Med Chem* 1996; 39: 323-338.
4. Neutel JM: Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist // *Am J Cardiol* 2000; 87: 37-43.
5. Puchler K, Nussberger J, Laeis P, Witte PU, Brunner HR: Blood pressure and endocrine effects of single doses of CS866, a novel Ang II antagonist, in salt-restricted hypertensive Patients // *J Hypertens* 1997; 15: 1809-1812.
6. Gavras I, Gavras H: Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group // *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 15-24.
7. Grossman E, Peleg E, Carroll J, Shamiss A, Rosenthal T: Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension // *Am J Hypertens* 1994; 7: 1041-1044.
8. Bauer IH, Reams GP, Wu Z, Lau-Sieckman A: Effects of losartan on the renin-angiotensin-aldosterone axis in essential hypertension // *J Hum Hypertens* 1995; 9: 237-243.
9. Yamamoto T, Hiromoto J, Kikuchi Y, Oka M, Takatori O: Correlations among blood levels of renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin, and catecholamines in healthy subjects // *Clin Chim Acta* 1989; 181: 197-200.
10. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet* 2000; 355: 865-872.

11. Millar JA, Lever AF, Burke V: Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial// J Hypertens 1999; 17: 1065-1072.
12. Christen Y, Waeber B, Nussberger J, et al: Oral administration of DuP 753, a specific Ang II receptor antagonist, to normal male volunteers// Circulation 1991; 83: 1333-1342.
13. Goldberg MR, Tanaka W, Barehowsky A, et al: Effects of losartan on blood pressure, PRA, and Ang II in volunteers// Hypertension 1993; 21: 704-713.
14. Delacretaz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR: Characterization of the Ang II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers//Hypertension 1995;25: 14-21.
15. Fridman KU, Wysocki M, Friberg PR, Andersson OK: Candesartan cilexetil in hypertension: effects of six weeks' treatment on haemodynamics, baroreceptor sensitivity and the renin-angiotensin-aldosterone system// Blood Press 1999;8: 242-247.
16. Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ, et al: Biochemical effects of losartan, a nonpeptide Ang II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients// Hypertension 1995; 25: 37-46.
17. Nakamura A, Iwao H, Fukui K, et al: Regulation of liver angiotensinogen and kidney renin mRNA levels by Ang II// Am J Physiol 1990; 258: 1-6.
18. Gomez RA, Lynch KR, Chevalier RL, et al: Renin and angiotensinogen gene expression and intrarenal renin distribution during ACE inhibition//Am J Physiol1988; 254: 900-906.
19. Shibasaki Y, Mori Y, Tsutsumi Y, et al: Differential kinetics of circulating Ang IV and II after treatment with Ang II type I receptor antagonist and their plasma levels in patients with chronic renal failure// Clin Nephrol 1999; 51: 83-91.
20. Siragy HM: The role of the AT2 receptor in hypertension// Am J Hypertens 2000; 13: 62-67.

Abstract

The object of this study is to evaluate the long-term effects of olmesartan on hypertension and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. This study evaluated 26 hypertensive male and female outpatients, 38-69 years of age, with a systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg and/or a diastolic blood pressure ≥ 95 mm Hg. Oral doses of 5 to 40 mg olmesartan were administered once daily. Blood pressure and renin-angiotensin-aldosterone parameters (plasma renin activity and plasma angiotensin I, II, and aldosterone concentrations) were evaluated at 12-16 weeks, 6 months, and 1 year after the start of olmesartan administration. Systolic and diastolic blood pressures were significantly decreased following the administration of olmesartan. The observed decreases in systolic and diastolic blood pressures after 1 year of treatment were $28,8 \pm 2,1$ mm Hg and $15,8 \pm 1,3$ mm Hg, respectively. No change was observed in the pulse rate. The plasma renin activity increased significantly from a baseline premedication mean of $1,26 \pm 0,31$ ng/ml/h to a mean of $2,58 \pm 0,74$ ng/ml/h and $2,87 \pm 0,72$ ng/ml/h after 6 months and 1 year of treatment, respectively. Angiotensin II levels decreased significantly from a baseline of $20,4 \pm 3,2$ pg/ml to a mean of $8,6 \pm 2,1$ pg/ml and $6,8 \pm 1,8$ pg/ml after 6 months and 1 year of treatment, respectively. The plasma aldosterone level also decreased significantly after 6 months of treatment.

In hypertensive patients, the long-term administration of olmesartan, a novel AT₁ receptor antagonist, decreased both blood pressure and plasma angiotensin II levels.

Key words: Angiotensin II receptor antagonists, olmesartan, renin-angiotensin-aldosterone system.

Поступила 30/03 – 2011

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДВУХ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ФОРМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Черемушкин С.В.^{*}, Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.

НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва

В национальных и международных рекомендациях бета-адреноблокаторы и диуретики рассматриваются как высокоэффективные и безопасные препараты для лечения артериальной гипертензии; в контролируемых клинических исследованиях только бета-адреноблокаторы и диуретики доказали свою способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1,2,3]. Имеющиеся на рынке бета-адреноблокаторы различаются по спектру действия на бета-рецепторы. Препараты, избирательно блокирующие бета-1-адренорецепторы, локализованные преимущественно в сердце (кардиомиоциты, клетки проводящей системы), называют кардиоселективными (небиволол, метопролол, атенолол, талинолол и др.). Они также влияют на бета-1-адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек и жировой ткани. Другие (пропранолол, окспренолол, пиндолол, тимолол и др.) действуют одновременно на бета-1-адренорецепторы и бета-2-адренорецепторы бронхов, периферических сосудов, поджелудочной железы, печени, скелетной мускулатуры) и их называют неселективными (неизбирательными) блокаторами.

Бета-блокаторы (БАБ) — такие, как атенолол, метопролол и пропранолол снижают артериальное давление, в первую очередь, за счет снижения сердечного выброса посредством хронотропного и инотропного эффектов [4]. Однако снижение сердечного выброса может вызвать компенсационное сужение периферических сосудов для поддержания артериального давления. Таким образом, увеличивая системное сосудистое сопротивление и уменьшая приток крови в периферические ткани, снижение сердечного выброса может привести к неблагоприятным последствиям, в частности, к нарушению липидного и углеводного обмена, что, в свою очередь, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и диабета [5].

Ряд БАБ может дополнительно оказывать вазодилатирующее действие. Этот эффект достигается либо за счет наличия у них альфа-1-адреноблокирующей активности (лабетолол, карведилол), либо за счет стимуляции синтеза оксида азота в эндотелии (небиволол).

Небиволол относится к селективным бета-1-блокаторам, который не блокирует альфа-1 рецепторы [6], он снижает системное сосудистое сопротивление у больных с артериальной гипертензией, путем высвобождения оксида азота (NO) в эндотелии сосудов [7]. Индуцируемая небивололом выработка NO

в эндотелиальных клетках обуславливает физиологическую вено- и артериодилатацию, мягкое снижение пред- и постнагрузки, устранение диастолической дисфункции сердца, увеличение коронарного кровотока, уменьшение реактивности коронарных сосудов, увеличение периферического кровотока, коррекцию дисфункции эндотелия, антиатеросклеротический и антитромбоцитарный эффект [8]. В рандомизированном двойном слепом, плацебо — контролируемом исследовании, проведенном с участием 909 пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, было убедительно показано, что небиволол в дозах от 1,25 до 40 мг/сутки вызывал эффективное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по сравнению с плацебо через 84 дня лечения ($p < 0,002$ и $p < 0,001$, соответственно) [9]. В открытом 6- недельном исследовании у 6356 пациентов с умеренной гипертензией небиволол (от 5 до 10 мг/сут) значительно снижал среднее САД и ДАД от исходного уровня (24 и 13 мм рт.ст., соответственно, $p < 0,001$ для обоих показателей) [10]. В мета-анализе 12 рандомизированных клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией достижение целевого уровня артериального давления при приеме небиволола было эффективней, чем у ингибиторов АПФ (отношение шансов 1,92, $p < 0,001$). Аналогичная картина наблюдалась по отношению к другим БАБ, блокаторам кальциевых каналов и лозартану [11].

Комбинированная терапия широко используется в качестве основного подхода в лечении больных с артериальной гипертензией, поскольку у большинства больных данное заболевание более эффективно контролируется при назначении двух и более антигипертензивных препаратов. Диуретики в сочетании с БАБ — высокоэффективная и безопасная комбинация для лечения артериальной гипертензии. Данная комбинация изучалась в нескольких крупномасштабных исследованиях (таких как STOP [12]; MRC [13], ALLHAT [14]), и ее эффективность может в настоящее время считаться убедительно доказанной.

Исходя из вышеизложенного, было решено провести открытое перекрестное рандомизированное проспективное исследование двух режимов комбинированной гипотензивной терапии у больных с мягкой и умеренной формой артериальной гипертензии — с использованием сочетания дженериков Небиватор и Лорвас СР, и оригинальных препаратов — Небилета и Арифона ретард.

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратами Небиватор 5 мг/сут + Лорвас СР 1,5 мг и Небилет 5 мг/сут + Арифон ретард 1,5 мг у пациентов с мягкой и умеренной формой артериальной гипертензии.

Материал и методы

На базе ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» проведено открытое перекрестное сравнительное рандомизированное проспективное исследование. В исследование было включено 60 пациентов с мягкой или умеренной формой артериальной гипертензии в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст составил $47,4 \pm 1,3$ года), в том числе 26 (43,3%) женщин и 34 (56,7%) мужчин. Перекрестное рандомизированное проспективное исследование традиционно было проведено в 2 фазы. Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы и получали исследуемые препараты в виде комбинированной терапии:

— группа I (30 пациентов) — получала препарат Небиватор, таблетки 5 мг в комбинации с Лорвасом СР 1,5 мг; препараты принимали, запивая небольшим количеством воды, перед едой;

— группа II (30 пациентов) — получали препарат Небилет 5 мг в сочетании с Арифоном ретард 1,5 мг, внутрь перед едой, запивая небольшим количеством воды.

С учетом перекрестного дизайна исследования, через 14 дней пациентам из 1 группы были отменены принимаемые препараты и начата терапия Небивололом 5 мг в сочетании с Арифоном ретардом 1,5 мг, а пациенты 2 группы соответственно стали принимать Небиватор — таблетки 5 мг в комбинации с Лорвасом СР — 1,5 мг. Таким образом, каждый пациент в процессе исследования получал и дженерики, и оригинальные препараты, только в разной последовательности, что позволило в дальнейшем провести парный анализ результатов. Отсутствие отмывочного периода обусловлено тем, что, во-первых, для БАБ имеется синдром отмены, во-вторых — больные с артериальной гипертензией требуют постоянного приема гипотензивных препаратов.

В случае, если больной до включения в исследование получал гипотензивную терапию, ее отмена должна быть проведена не позднее, чем за 7 дней до включения в исследование.

Дозировка используемых препаратов

Начальная доза бета-адреноблокатора составляла для Небиватора и Небилета 2,5 мг/сутки с последующим увеличением дозы (через 3 дня) до 5 мг для обоих препаратов. Всем пациентам дополнительно назначалась терапия индапамидом: Лорвас СР 1,5 мг/сутки — больным, получавшим Небиватор или Арифон ретард 1,5 мг/сутки — больным, получавшим Небилет.

НЕБИВАТОР



небиволол

Кардиоселективный бета-адреноблокатор третьего поколения с вазодилатирующими свойствами*

Рекомендован при лечении АГ у лиц с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного Диабета.*



Форма выпуска:
Таблетки по 5 мг № 30 и № 100

Рег. номер IP ACZ-00347100

1. Снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД в состоянии покоя, при физической нагрузке и стрессе.
2. Уменьшает венозное диастолическое давление левого желудочка
3. Снижает фракцию выброса
4. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление
5. Гипотензивное действие препарата принимается в первые дни лечения
6. Не взаимодействует на альфа-адренорецепторы
7. Не влияет на углеводный обмен (в т.ч. у больных с сахарным диабетом)

ПОКАЗАНИЯ:

- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Профилактика и лечение стабильной стенокардии.

Способ применения и дозы:

Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС 2,5-5 мг (1/2-1 таб.) 1 раз в сутки.

При необходимости суточную дозу можно увеличить до 10 мг

Представительство в России
г. Москва 117474 ул. Новодевичья, д. 47
тел: (495) 334-04-30/31; факс: (495) 233-04-09;
www.mpharm.ru



Таблица 1

Дизайн исследования

Скрининг Обследование и включение в исследование. Рандомизация методом конвертов (n=60)	
1 исследовательская точка n=60 (1 день) Начало терапии, ежедневное мониторирование АД и ЧСС, учет нежелательных явлений (НЯ)	
Группа 1 (n=30) Небиватор + Лорвас СР	Группа 2 (n=30) Небилет + Арифон ретард
2 исследовательская точка n=60 (14-й день) Контрольное обследование. Оценка клинической эффективности проводимого лечения. Отмена назначенных ранее препаратов с одновременным назначением новых препаратов.	
Группа 1 (n=30) Небилет + Арифон ретард	Группа 2 (n=30) Небиватор + Лорвас СР
3 исследовательская точка (n=60) (28-й день) Контрольное обследование. Окончательная оценка клинической эффективности проводимого лечения.	

Лечение сопутствующей патологии проводилось по обычным стандартным схемам, если сопутствующая патология не являлась критерием исключения пациента из исследования.

Критериями включения в исследование были следующие:

- подписанное и датированное информированное согласие;
- возраст от 30 до 60 лет;
- мягкая или умеренная форма артериальной гипертензии, соответственно (САД 140-159 и ДАД 90-99 мм рт.ст. или САД 160-179 и ДАД 100-109 мм рт.ст.).

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов;
- непереносимость или неэффективность терапии β-адреноблокаторами в анамнезе;
- любые формы вторичной (симптоматической) артериальной гипертензии;
- синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III;
- постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий;
- синдром слабости синусового узла;
- искусственный водитель ритма;
- стенокардия напряжения III-IV функционального класса;
- сердечная недостаточность III – IV стадии по классификации NYHA;
- инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до начала исследования;
- операции аортокоронарного шунтирования или коронарной ангиопластики в анамнезе или запланированные на период исследования;
- аневризма левого желудочка или аорты более 55 мм;
- гемодинамически значимые пороки сердца;

- ЧСС < 70 уд/мин на визите скрининга;
- наличие в анамнезе хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, ведущих к нарушению всасывания препарата, хирургических вмешательств на ЖКТ (за исключением аппендэктомии);
- клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин;
- АлАТ или АсАТ, или общий билирубин, или щелочная фосфатаза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы;
- гемоглобин менее 110 г/л (у мужчин) или 100 г/л (у женщин);
- бронхиальная астма, ХОБЛ, хроническое легочное сердце;
- прием пациентом любых бронходилатирующих препаратов;
- сахарный диабет I типа (инсулинзависимый);
- тиреотоксикоз;
- миастения;
- беременность и период лактации;
- участие в другом клиническом исследовании последние 30 дней;
- нежелание или невозможность применения пациентами обоих полов методов контрацепции.

Продолжительность периода лечения составила 28 дней (табл. 1); лечение проводили согласно дизайну исследования (табл. 1).

Методы обследования

Во время скринингового обследования и во всех исследовательских точках всем пациентам были проведены:

1. Общеклиническое обследование — уточнение жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование (осмотр, пальпация и аускультация по общепринятым методикам, трехкратное измерение АД с вычислением среднего по трем измерениям и подсчет ЧСС).

2. Клиническое измерение АД и ЧСС всем больным производилось одним и тем же лечащим врачом с 9 до 10 ч утра до очередного приема гипотензивных

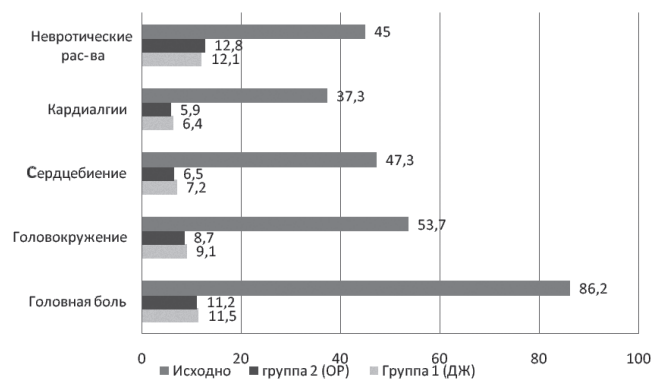


Рис. 1. Частота жалоб у больных до лечения и через 14 дней от начала терапии (ОР — оригинальные препараты, ДЖ — дженерики).

препаратов. Измерения АД выполнялись трижды с интервалом в 1 минуту после 5- минутного отдыха в положении сидя.

3. ЭКГ.

4. Суточное мониторирование АД и ЧСС.

5. Эхокардиографическое исследование (только на этапе скрининга).

6. Лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением концентрации калия, глюкозы в плазме (венозная) (ммоль/л) натощак, креатинина (ммоль/л) и мочевой кислоты (мкмоль/л), общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (моль/л). При повышенном уровне общего холестерина исследование липидного спектра с определением основных классов липопротеидов (ХЛПНП (ммоль/л), ХЛПОНП (ммоль/л) ХЛПВП (ммоль/л)).

Для оценки переносимости лечения проводился учет побочных эффектов терапии путем свободного опроса больных ежедневно во время утреннего обхода врача. Возникшие нежелательные явления (НЯ) были классифицированы по степени тяжести:

— степень 1: легкое нежелательное явление, легко переносимое пациентом, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности;

— степень 2: среднее нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности;

— степень 3: тяжелое нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

В нашем исследовании больных с НЯ 2 или 3 степени не зарегистрировано, что отражено далее.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО “РЖД”. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследова-

Таблица 2

Исходные показатели суточного мониторирования АД и ЧСС

Параметры	Средние значения изучаемых параметров (M±m)	
	Группа 1	Группа 2
САД день, мм рт.ст.	151,6±11,8	149,3±11,4
САД ночь, мм рт.ст.	131,8±12,7	129,2±11,9
ДАД день, мм рт.ст.	93,1±5,9	93,7±5,1
ДАД ночь, мм рт.ст.	80,7±11,3	79,4±11,9
ЧСС день, уд/мин	76,7±10,2	75,7±9,4
ЧСС ночь, уд/мин	65,4±8,1	64,4±7,3

Таблица 3

Эффективность антигипертензивной терапии, по данным СМАД, в группе больных, получавших Небиватор в комбинации с Лорвасом СР (2 исследовательская точка)

Параметры	Средние значения изучаемых показателей (M±m)	
	Исходно	Через 14 дней
САД день, мм рт.ст.	151,6±11,8	128,4±9,4
САД ночь, мм рт.ст.	131,8±12,7	115,2±8,9
ДАД день, мм рт.ст.	93,1±5,9	75,8±5,4
ДАД ночь, мм рт.ст.	80,7±11,3	68,3±8,1
ЧСС день, уд/мин.	76,7±10,2	64,7±8,3
ЧСС ночь, уд/мин.	65,4±8,1	61,2±6,3

Таблица 4

Эффективность антигипертензивной терапии, по данным суточного мониторирования АД, в группе больных, получавших Небилет в комбинации с Арифоном ретард (2 исследовательская точка)

Параметры	Средние значения изучаемых показателей (M±m)	
	Исходно	Через 14 дней
САД день, мм рт.ст.	149,3±11,4	127,1±7,9
САД ночь, мм рт.ст.	129,2±11,9	114,6±8,4
ДАД день, мм рт.ст.	93,7±5,1	74,2±4,8
ДАД ночь, мм рт.ст.	79,4±11,9	69,4±7,2
ЧСС день, уд/мин.	75,7±9,4	65,8±7,4
ЧСС ночь, уд/мин.	64,4±7,3	60,4±5,8

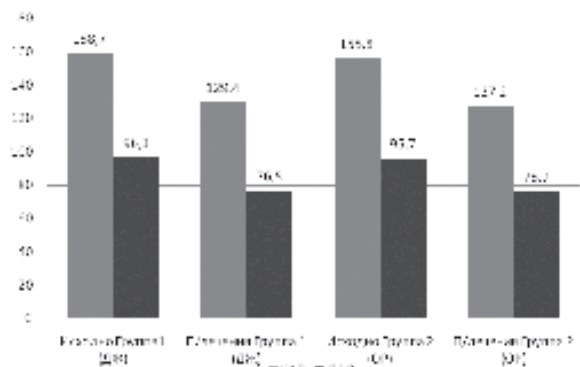


Рис. 2. Динамика изменения офисного АД у больных ко второй исследовательской точке (ОР — оригинальные препараты, ДЖ-дженерики).

нии и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Исходный целенаправленный расспрос больных свидетельствовал о наличии значительного количества субъективных ощущений, ведущими среди которых были головные боли (у 86,2 % пациентов). Характер головных болей был разнообразным, боль возникала в разное время суток, чаще всего больные характеризовали боль по интенсивности как тяжесть в голове. Интенсивность болевых ощущений и их частота нередко нарастали по мере увеличения АД. Вторым по частоте клиническим признаком было головокружение (53,7%); третьим — невротические расстройства (45%). Они проявлялись раздражительностью, быстрой утомляемостью, подавленностью, нарушением сна и неустойчивым настроением. Эмоциональная лабильность сочеталась с выраженными вегетативными реакциями и часто развивалась после психоэмоциональных перегрузок. Кроме того, 37,3% больных описывали кардиалгии умеренной интенсивности, возникающие на фоне психо-эмоционального напряжения и уменьшающиеся после назначения психотропных средств. При этом, у больных с сопутствующей ИБС наблюдались типичные приступы стенокардии (29,2%), частота которых у ряда пациентов четко была связана с подъемами АД. Часть больных отмечала сердцебиения (47,3 %), которые чаще всего были проявлением синусовой тахикардии или экстрасистолии.

Исходные показатели суточного мониторирования АД и ЧСС в обеих группах представлены в табл. 2.

По данным суточного мониторирования АД не было выявлено достоверных различий по уровню среднесуточных систолического АД, диастолического АД и ЧСС.

На фоне приема препаратов в течение 14 дней пациенты отметили выраженное улучшение своего состояния — динамика показана на рис. 1. Достоверных отличий по частоте регистрации жалоб в выделенных нами подгруппах не было отмечено.

На фоне лечения обеими комбинациями препаратов Небиватор + Лорвас СР и Небилет + Арифон ретард отмечалось достоверное снижение офисного АД (рис. 2).

Таким образом, нами было доказано, что в обеих группах отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение САД, ДАД ко 2 — й неделе лечения, но между группами проведенный статистический анализ не показал статистических отличий.

Отрицательный хронотропный эффект — снижение ЧСС — развивался как на фоне применения комбинации с Небиватором (снижение ЧСС с $78,3 \pm 3,0$ уд/мин до $64,6 \pm 2,5$ уд/мин; $p < 0,001$), так и на фоне

применения комбинации с Небилетом — снижение с $79,8 \pm 4,1$ уд/мин до $65,3 \pm 3,1$ уд/мин, ($p < 0,001$).

При проведении сравнительного анализа антигипертензивной эффективности не было выявлено статистически значимых различий по данным САД ($p > 0,05$) и ДАД ($p > 0,05$) между обеими комбинациями препаратов, соответственно. Это свидетельствует о сопоставимости антигипертензивного эффекта двух использованных комбинаций. Не было выявлено различий и в снижении ЧСС.

Эффективность по данным суточного мониторирования АД

В группе больных, получавших комбинацию с Небиватором, на фоне проводимого лечения отмечалась достоверная динамика показателей суточного САД ($p < 0,001$), ДАД ($p < 0,001$) и ЧСС ($p < 0,01$). Было выявлено статистически значимое снижение дневных показателей САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,001$). Достоверной была также динамика ночного снижения данных показателей ($p < 0,05$) (табл. 3).

В группе больных, получавших комбинацию с Небилетом, также было получено статистически значимое снижение всех показателей (табл. 4).

При сравнении показателей, полученных при использовании двух комбинаций препаратов, статистически достоверных различий получено не было.

К 3-й исследовательской точке (28-й день), отмечена тенденция к снижению АД в целом по обеим группам: целевого уровня АД достигли 82,5% больных в группе ДЖ и 83,7% — в группе ОР.

При оценке переносимости лечения проводился учет побочных эффектов терапии путем свободного опроса больных ежедневно во время утреннего осмотра врачом-исследователем. В обеих группах пациентов не было отмечено НЯ, требующих отмены препаратов. Среди всех пациентов отмечено 5 НЯ 1 степени, 3 из них — у больных, получавших комбинацию с Небиватором, и 2 — в группе, получавшей Небилет. Кроме того, хотелось бы отметить, что ни в одном случае не было зафиксировано ухудшение показателей липидного (холестерина и липидного спектра), углеводного (глюкозы крови), пуринового (мочевой кислоты) обмена, которые характерны для неселективных бета-блокаторов.

Заключение

В рамках проведенного исследования нами была выявлена сопоставимая гипотензивная эффективность и безопасность дженериков (Небиватор, Лорвас СР) и оригинальных препаратов (Небилет и Арифон ретард). Обе комбинации достоверно снижали показатели офисного АД, ЧСС и суточного мониторирования АД. Достоверных различий по показателям суточного мониторирования АД между группами до начала лечения и через 4 недели терапии выявлено не было.

Литература

1. Маколкин В.И. Позиция бета-дреноблокаторов и диуретиков в обновленных Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (2009)// Лечащий врач 2010; 7: 35-39.
2. Rangno R.E., Langlois S., Lutterodt A. Metoprolol withdrawal phenomena: mechanism and prevention// Clin. Pharmacol. Ther. 1982; 31: 8-15.
3. Messerli F.H., Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different?// Am. J. Cardiol. 2004; 93(suppl):7B-12B.
4. Le Brocq M., Leslie S.J., Milliken P., et al. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities // Antioxid. Redox Signal. 2008;10: 1631-1674.
5. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers// Curr. Hypertens. Rep. 2007;9:269-277.
6. Arosio E., De Marchi S., Prior M., et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress// J. Hypertens. 2002;20:1793-1797.
7. Eagle K.A., Berger P.B., Calkins H., et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary// J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 542-553.
8. Weiss R.J., Weber M.A., Carr A.A. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel β -blocker, in patients with mild to moderate hypertension// J. Clin. Hypertens. (Greenwich) 2007;9:667-676.
9. Cleophas T.J., Agrawal R., Lichtenthal A. et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients// Am. J. Ther. 2006;13:192-197.
10. Van Bortel L.M., Fici F., Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis// Am. J. Cardiovasc. Drugs 2008;8:35-44.
11. Dahlöf B., Lindholm L.H. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension)// Lancet 1991; 338, 1281-1285.
12. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension// BMJ 1985; 291: 47-104.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA 2002; 288: 2988-2997.

Поступила 06/04 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
г. Москва, 129128, ул. Будаевская, д.2
Тел./факс: (499)187-10-97

[Черемушкин С.В. (*контактное лицо) — к.м.н., зав. терапевтическим отделением №1 (паллиативного лечения), ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, врач-терапевт высшей категории].

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ОЛМЕСАРТАНОМ МЕДОКСОМИЛОМ И ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ

Steven G. Chrysant, Michael A. Weber, Antonia C. Wang, Donald J. Hinman

Центр лечения гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, Угниверситет Оклахомы, Оклахома; Государственный университет, New York Downstate College of Medicine, Бруклин, Нью-Йорк; Sankyo Pharma Inc., Парсиппани, Нью Джерси, США

Резюме

У большинства пациентов с артериальной гипертензией для контроля артериального давления (АД) необходимо назначение двух и более антигипертензивных средств. Целью данного исследования была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности комбинированной терапии блокатором рецепторов к ангиотензину II олмесартаном и гидрохлортиазидом (ГХТ).

Данное клиническое испытание — рандомизированное, двойное слепое исследование факториального дизайна. По завершении начального периода приема плацебо, соответствовавшие критериям включения пациенты ($n=502$) с исходными средними уровнями измеренного в положении сидя диастолического артериального давления (сДАД) 100–115 мм рт. ст. рандомизировались в одну из 12 групп: приема плацебо, монотерапии олмесартаном медоксомилом (10, 20 или 40 мг/сут), монотерапии ГХТ (12,5 или 25 мг/сут), либо комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ (6 комбинаций каждой из назначаемых при монотерапии доз). Основной конечной точкой была динамика исходного среднего уровня остаточного сДАД через 8 недель терапии. При дополнительном анализе данных было изучено, способна ли комбинированная терапия обеспечивать более выраженное снижение сДАД через 8 недель, по сравнению с монотерапией аналогичными дозами препаратов. При этом не сравнивался антигипертензивный эффект комбинированной терапии различными дозами олмесартана медоксомила и ГХТ.

Комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ приводила к более выраженному снижению уровней сДАД и измеренного в положении сидя систолического артериального давления (сСАД) через 8 недель, по сравнению с монотерапией олмесартаном либо ГХТ. Во всех группах комбинированной терапии отмечалось достоверное, дозозависимое снижение сДАД и сСАД, по сравнению с группой плацебо. Снижение исходных средних уровней остаточного сСАД и сДАД составляло 3,3/8,2 мм рт. ст. в группе плацебо, 20,1/16,4 мм рт. ст. в группе олмесартана медоксомила (20 мг) и ГХТ (12,5 мг) и 26,8/21,9 мм рт. ст. в группе олмесартана медоксомила (40 мг) и ГХТ (25 мг). Во всех группах вмешательства наблюдалась хорошая переносимость терапии.

Таким образом, комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ приводила к снижению уровней АД (максимальное снижение на 26,8/21,9 мм рт. ст.) и хорошо переносилась.

Ключевые слова: гипертензия, олмесартан медоксомил, гидрохлортиазид, комбинированная терапия.

В настоящее время целевых уровней артериального давления ($<140/90$ мм рт. ст.) удается добиться не более, чем у 34% американских пациентов с гипертензией. Это свидетельствует о необходимости более агрессивной комплексной терапии артериальной гипертензии [1–3]. В ряде крупных исследований было продемонстрировано, что у большинства пациентов с гипертензией для достижения контроля АД требуется назначение двух и более антигипертензивных средств [4–7]. Кроме того, была доказана эффективность блокады ангиотензина II при терапии иАПФ, либо блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) в отношении снижения АД, кардио- и нефропротекции [8–16]. На основании этой доказательной базы, Американская Диабетологическая Ассоциация рекомендует иАПФ в качестве терапии первой линии у пациентов с гипертензией, сахарным диабетом 1-го типа и поражением почек, и БРА — у больных с гипертензией, диабетом 2-го типа и почечной патологией [17].

В ранее выполненных плацебо-контролируемых клинических исследованиях было показано, что антигипертензивная эффективность монотерапии как стартовой (20 мг/сут), так и максимальной дозой (40 мг/сут) олмесартана медоксомила — длительно действующего, принимаемого один раз в сутки БРА, не уступает таковой при лечении другими антигипертензивными средствами — такими, как атенолол, каптоприл, фелодипин, амлодипин безилат либо другие БРА [18–22].

Гидрохлортиазид (ГХТ) является тиазидным диуретиком, широко применяемым в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, в том числе БРА [23, 24]. ГХТ активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что свидетельствует в пользу его совместного назначения с БРА [25–29]. Целью данного исследования факториального дизайна было сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности комбинированной терапии олмесартаном и ГХТ, монотерапии олмесартаном, монотерапии ГХТ и приема плацебо.

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики всех рандомизированных пациентов

	Дозировка олмесартана медоксомила			
	0 мг/сут	10 мг/сут	20 мг/сут	40 мг/сут
Дозировка ГХТ				
0 мг/сут				
n	42	39	41	45
Средний возраст (лет)	54,0	49,9	54,1	54,4
СО (лет)	9,9	10,9	9,9	11,2
Этническая принадлежность пациентов				
европейская	34 (81,0%)	30 (76,9%)	28 (68,3%)	34 (75,6%)
афро-американская	3 (7,1%)	4 (10,3%)	8 (19,5%)	4 (8,9%)
латиноамериканская	5 (11,9%)	4 (10,3%)	3 (7,3%)	6 (13,3%)
азиатская	0 (0%)	1 (2,6%)	2 (4,9%)	1 (2,2%)
иная	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Пол				
мужской	27 (64,3%)	24 (61,5%)	21 (51,2%)	28 (62,2%)
женский	15 (35,7%)	15 (38,5%)	20 (48,8%)	17 (37,8%)
Антигипертензивная терапия				
да	31 (73,8%)	29 (74,4%)	34 (82,9%)	32 (71,1%)
нет	11 (26,2%)	10 (25,6%)	7 (17,1%)	13 (28,9%)
12,5 мг/сут				
n	45	35	44	42
Средний возраст (лет)	54,1	52,4	52,3	52,0
СО (лет)	10,8	10,7	10,2	10,5
Этническая принадлежность пациентов				
европейская	36 (80,0%)	27 (77,1%)	32 (72,7%)	28 (66,7%)
афро-американская	4 (8,9%)	2 (5,7%)	4 (9,1%)	6 (14,3%)
латиноамериканская	4 (8,9%)	4 (11,4%)	4 (9,1%)	6 (14,3%)
азиатская	1 (2,2%)	2 (5,7%)	1 (2,3%)	1 (2,4%)
иная	0 (0%)	0 (0%)	3 (6,8%)	1 (2,4%)
Пол				
мужской	25 (55,6%)	18 (51,4%)	29 (65,9%)	21 (50,0%)
женский	20 (44,4%)	17 (48,6%)	15 (34,1%)	21 (50,0%)
Антигипертензивная терапия				
да	36 (80,0%)	27 (77,1%)	35 (79,5%)	31 (73,8%)
нет	9 (20,0%)	8 (22,9%)	9 (20,5%)	11 (26,2%)
25 мг/сут				
n				
Средний возраст (лет)	43	39	47	40
СО (лет)	54,7	54,4	51,6	51,7
Этническая принадлежность пациентов	10,5	11,7	14,0	11,6
европейская	25 (58,1%)	32 (82,1%)	34 (72,3%)	32 (80,0%)
афро-американская	12 (27,9%)	4 (10,3%)	6 (12,8%)	4 (10,0%)
латиноамериканская	5 (11,6%)	3 (7,7%)	4 (8,5%)	3 (7,5%)
азиатская	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	1 (2,5%)
иная	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0 (0%)
Пол				
мужской	21 (48,8%)	19 (48,7%)	26 (55,3%)	20 (50,0%)
женский	22 (51,2%)	20 (51,3%)	21 (44,7%)	20 (50,0%)
Антигипертензивная терапия				
да	32 (74,4%)	31 (79,5%)	37 (78,7%)	33 (82,5%)
нет	11 (25,6%)	8 (20,5%)	10 (21,3%)	7 (17,5%)

Обозначения: ГХТ — гидрохлортиазид; СО — стандартное отклонение.

Методы

Участники исследования

Данное рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование факториального дизайна было выполнено на базе 48 американских клинических центров. Критериями отбора для рандомизации были следующие признаки: средние уровни сДАД ≥ 100 мм рт. ст. и ≤ 115 мм рт. ст. на 3-й и 4-й неделе начального периода плацебо, с интервалом между измерениями сДАД не менее 4 дней; различия между двумя измерениями сДАД не более 7 мм рт. ст.; приверженность терапии не менее 80% в течение начального периода плацебо. Кроме того, из исследования исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и превышением идеальной массы тела (рассчитанной по таблицам 1983 Metropolitan Life Insurance) на $\geq 50\%$. Протокол исследования и поправки к нему были одобрены центральным этическим комитетом, либо локальными этическими комитетами каждого из участвующих клинических центров. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями локальных этических комитетов, Федеральными правилами информированного согласия (21 Code of Federal Regulations; части 50 и 56) и Хельсинкской Декларацией. Во время скрининга у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

Через 4 недели простого слепого начального периода плацебо отвечавшие критериям включения пациенты ($n=502$) рандомизировались в одну из 12 групп: приема плацебо, монотерапии олмесартаном медоксомилом (10, 20 или 40 мг/сут), монотерапии ГХТ (12,5 или 25 мг/сут) и комбинированной терапии олмесартаном и ГХТ (все комбинации каждой из назначаемых при монотерапии доз). Фаза двойной слепой терапии продолжалась 8 недель. Факториальный дизайн исследования делал возможной оценку эффективности и безопасности комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ для всех сочетаний доз этих двух препаратов. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности терапии выполнялась в 1-й день, а также на 1-й, 4-й и 8-й неделе вмешательства. Пациенты принимали изучаемые препараты один раз в день — утром, во время завтрака. В дни клинических визитов прием препаратов осуществлялся после измерения уровней АД и выполнения всех запланированных обследований.

Масса тела измерялась при скрининге и в 1-й день терапии. Уровни АД и частоты сердечных сокращений измерялись до приема препаратов, в 1-й день, а также на 1-й, 4-й и 8-й неделе терапии. Все измерения АД осуществлялись до 12:00, в среднем через 20-28 часов от последнего приема препаратов. Уровни

остаточного АД измерялись дважды в положении сидя и дважды в положении стоя. Рассчитанные на основании двух измерений средние показатели АД в положении сидя и стоя использовались при последующем анализе данных.

Безопасность терапии оценивалась на каждом визите, как по частоте побочных эффектов (ПЭ), так и по результатам клинических лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи). Все пациенты, рандомизированные в одну из групп вмешательства и получившие как минимум одну дозу изучаемых препаратов, были включены в анализ безопасности терапии.

Показатели эффективности терапии

Основным показателем эффективности терапии была динамика исходного среднего остаточного сДАД через 8 недель лечения. Отсутствующие измерения АД заменялись последними доступными значениями (метод last observation carried forward, LOCF). Дополнительные показатели эффективности включали в себя: динамику исходных средних уровней сСАД, а также ДАД и САД, измеренных в положении стоя (стДАД, стСАД), через 8 недель терапии; долю пациентов, отвечающих на терапию (сДАД < 90 мм рт. ст. либо снижение исходного сДАД не менее чем на 10 мм рт. ст.) через 8 недель лечения.

Статистический анализ

Размер выборки был рассчитан на основании показателя эффективности (динамика исходного среднего уровня сДАД через 8 недель лечения), уровня значимости 0,05 для двусторонних критериев и статистической силы исследования 90%, по методике AVE, предложенной Hung et al.[30].

Исходные демографические и клинические характеристики были представлены для каждой из групп вмешательства. Категориальные демографические признаки были представлены в виде процентов; для их сравнения между группами терапии использовался критерий хи-квадрат. Для сравнения непрерывных переменных (например, исходных значений жизненно важных функций, возраста, роста, массы тела и продолжительности гипертензии) использовался однофакторный дисперсионный анализ.

Критериями антигипертензивной эффективности были следующие признаки: 1) регистрируемое на 8-й неделе более выраженное снижение сДАД на фоне как минимум одного варианта комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ; 2) более выраженное снижение АД в каждой из групп комбинированной терапии, по сравнению с приемом плацебо; 3) частота ответа на терапию (уровень дДАД < 90 мм рт. ст. либо снижение исходного уровня сДАД не менее чем на 10 мм рт. ст.). Динамика исходных

Таблица 2

Средние уровни сСАД и сДАД исходно и на 8-й неделе терапии (метод LOCF) в группах рандомизации

	сСАД/сДАД (мм рт. ст.)			
	Дозировка олмесартана медоксомила			
	0 мг/сут	10 мг/сут	20 мг/сут	40 мг/сут
Дозировка ГХТ				
0 мг/сут				
n	42	39	41	45
Исходно	152,1/103,4	153,6/104,1	154,6/103,2	152,9/102,6
На 8-й неделе	148,7/95,7	143,2/91,0	139,4/90,5	136,5/88,1
12,5 мг/сут				
n	45	35	44	42
Исходно	153,4/103,0	156,6/104,0	152,3/103,1	151,9/103,5
На 8-й неделе	145,2/93,9	136,3/88,7	131,4/87,6	132,6/85,6
25 мг/сут				
n	43	39	46	39
Исходно	155,9/104,4	153,7/103,8	154,7/103,8	153,6/103,4
На 8-й неделе	138,3/91,5	131,0/85,5	129,0/84,9	125,7/81,5

Обозначения: ГХТ — гидрохлортиазид; сДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; сСАД — систолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; LOCF — last observation carried forward, замена отсутствующих измерений последними доступными значениями.

уровней АД и частоты сердечных сокращений через 8 недель вмешательства оценивалась для каждой из групп комбинированной терапии с помощью *t*-критерия для парных выборок.

Согласно гипотезе данного исследования, ни один из вариантов комбинированной терапии не был более эффективным, чем монотерапия соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. Первым этапом оценки эффективности терапии являлся тест AVE, основанный на определении среднего значения для максимальных различий эффективности (динамика исходного уровня сДАД через 8 недель) между группами комбинированной терапии и соответствующими группами монотерапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Целью теста AVE было выявление как минимум одного варианта комбинированной терапии, эффективность которого превышала таковую для соответствующих групп монотерапии. После подтверждения большей эффективности комбинированной терапии ожидаемый антигипертензивный ответ был оценен с помощью квадратичной статистической модели дозозависимой эффективности. Для каждой из 12 групп вмешательства были рассчитаны 95%-е доверительные интервалы (ДИ), с целью более точной оценки преимущества того или иного варианта комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. На основе модели дозозависимой эффективности был построен график, позволяющий визуально сравнить антигипертензивное действие для каждой из групп вмешательства. В то же время группы комбинированной терапии не сравнивались между собой по выраженности снижения АД.

Безопасность и переносимость терапии оценива-

лась по частоте ПЭ и результатам клинических лабораторных исследований. Для всех параметров безопасности были доступны обобщенные данные и/или данные отдельных пациентов в каждой из групп вмешательства. Причины досрочного прекращения участия в исследовании уточнялись в каждой из групп вмешательства.

Результаты

В целом, скрининг был выполнен у 863 пациентов, 750 из которых отвечали критериям включения. Пятьсот два пациента были рандомизированы, и 451 больной выполнил протокол исследования. Среди 502 участников, рандомизированных в одну из 12 групп вмешательства (от 35 до 47 больных в каждой группе), доля мужчин составляла 55,6%. Доля лиц европеоидной расы достигала 74,1%. Средний возраст участников составлял 53 года. Средние исходные уровни сДАД и сСАД в каждой из групп вмешательства варьировали от 102,6 до 104,4 мм рт. ст. и от 151,9 до 156,6 мм рт. ст., соответственно. Все 12 групп терапии достоверно не различались по исходным характеристикам пациентов (табл. 1 и 2).

Динамика остаточного артериального давления, измеренного в положении сидя и стоя

Нестандартизованные показатели снижения средних исходных уровней сСАД и сДАД на фоне комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ составляли от -20,5/-16,0 мм рт. ст. до -28,3/-22,3 мм рт. ст. С помощью теста AVE выявлялось наличие как минимум одного варианта комбинированной терапии, который был бы более эффективным, чем монотерапия соответствующими дозами каждого

Таблица 3

Рассчитанная на основании квадратической модели динамика исходных уровней остаточных стСАД и стДАД (мм рт. ст.) через 8 недель терапии (метод LOCF)

	Плацебо	Олмесартан медоксомил		
		10 мг/сут	20 мг/сут	40 мг/сут
Плацебо				
Динамика стСАД/стДАД	-5,0/-6,3	-11,0/-9,8	-14,3/-11,8	-14,7/-12,0
95% ДИ (стСАД)	(-8,5; -1,5)	(-13,6; -8,4)	(-17,0; -11,6)	(-18,3; -11,1)
95% ДИ (стДАД)	(-8,5; -4,2)	(-11,5; -8,1)	(-13,6; -10,1)	(-14,3; -9,8)
ГХТ 12,5 мг/сут				
Динамика стСАД/стДАД	-10,3/-8,8	-16,8/-12,7	-19,6/-15,2	-21,4/-16,4
95% ДИ (стСАД)	(-13,2; -7,3)	(-19,4; -14,2)	(-22,5; -16,7)	(-24,5; -18,3)
95% ДИ (стДАД)	(-10,7; -6,9)	(-14,3; -11,1)	(-17,0; -13,4)	(-18,4; -14,5)
ГХТ 12,5 мг/сут				
Динамика стСАД/стДАД	-15,4/-10,3	-20,8/-14,5	-25,4/-17,4	-27,7/-19,7
95% ДИ (стСАД)	(-18,8; -12,0)	(-23,4; -18,3)	(-28,2; -22,6)	(-31,5; -23,9)
95% ДИ (стДАД)	(-12,5; -8,1)	(-16,1; -12,9)	(-19,2; -15,7)	(-22,1; -17,2)

Обозначения: ГХТ — гидрохлортиазид; сДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; сСАД — систолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; LOCF — last observation carried forward, замена отсутствующих измерений последними доступными значениями.

из изучаемых препаратов. Значения p для теста AVE на 8-й неделе ($p < 0,01$) не достигали пороговой величины ($p = 0,05$). Таким образом, по меньшей мере, один из вариантов комбинированной терапии более эффективно снижал исходные уровни сДАД к 8-й неделе лечения по сравнению с монотерапией соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. По данным анализа с использованием квадратичной статистической модели, дозозависимое снижение сДАД к 8-й неделе наблюдалось для монотерапии олмесартаном медоксомилом, монотерапии ГХТ и комбинированной терапии этими двумя препаратами. Во всех 6 группах комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ отмечалось достоверное снижение уровней сДАД по сравнению с группой плацебо. Иными словами, рассчитанные на основании квадратической модели 95% ДИ для каждой из групп комбинированной терапии не пересекались с 95% ДИ для группы плацебо (0 мг олмесартана медоксомила и 0 мг ГХТ (рис.1 и табл. 2). Максимальное снижение уровней сДАД (~22 мм рт. ст.) отмечалось в группе комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут. Антигипертензивная эффективность всех вариантов активной терапии наблюдалась, начиная с 1-й недели вмешательства, и нарастала на протяжении всего исследования.

Результаты теста AVE подтвердили, что как минимум один вариант комбинированной терапии был достоверно более эффективным ($p < 0,01$) в отношении снижения исходных уровней сДАД к 8-й неделе, чем монотерапия соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. Во всех 6 группах комбинированной терапии отмечалось дозозависимое, статистически значимое, по сравнению с приемом пла-

цебо, снижение уровней сСАД (рис.2 и табл. 2). Дозозависимое снижение сСАД наблюдалось также в группах монотерапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Рассчитанное на основании квадратической модели среднее снижение уровней стДАД и стСАД в целом соответствовало аналогичным показателям для сДАД и сСАД (табл. 3).

Показатели ответа на терапию и контроля артериального давления

Доля пациентов с ответом АД на терапию (остаточное сДАД < 90 мм рт. ст., либо снижение исходного сДАД не менее чем на 10 мм рт. ст.) на 8-й неделе для всех 12 групп вмешательства представлена в табл.4. Отсутствующие измерения АД заменялись последними доступными значениями (метод last observation carried forward, LOCF). Максимальная частота ответа на лечение наблюдалась в группе комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут. Доля больных с контролируемыми уровнями диастолического и систолического давления (остаточные сДАД и сСАД < 90 мм рт. ст. и < 140 мм рт. ст., соответственно) на 8-й неделе вмешательства (метод LOCF) представлена в табл.4. Группы комбинированной терапии не сравнивались между собой в отношении частоты ответа на лечение и контроля АД. Тем не менее, максимальные значения этих показателей отмечались в группе комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут.

Безопасность терапии

Все дозы олмесартана медоксомила, как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГХТ, отличались безопасностью и хорошей переносимостью.

Таблица 4

Частота ответа на терапию* и контроль† артериального давления
в 12 группах вмешательства на 8-й неделе (метод LOCF)

	Плацебо	Частота, % (n/N)		
		Олмесартан медоксомил		
		10 мг/сут	20 мг/сут	40 мг/сут
Плацебо				
Ответ на терапию	38,1 (16/42)	66,7 (26/39)	68,3 (28/41)	68,9 (31/45)
Контроль ДАД	21,4 (9/42)	41,0 (16/39)	53,7 (22/41)	51,1 (23/45)
Контроль САД	33,3 (14/42)	35,9 (14/39)	46,3 (19/41)	60,0 (27/45)
ГХТ 12,5 мг/сут				
Ответ на терапию	57,8 (26/45)	77,1 (27/35)	78,6 (33/42)	81,0 (34/42)
Контроль ДАД	35,6 (16/45)	57,1 (20/35)	64,3 (27/42)	73,8 (31/42)
Контроль САД	37,8 (17/45)	60,0 (21/35)	73,8 (31/42)	61,9 (26/42)
ГХТ 12,5 мг/сут				
Ответ на терапию	65,1 (28/43)	89,5 (34/38)	89,1 (41/46)	92,3 (36/39)
Контроль ДАД	37,2 (16/43)	76,3 (29/38)	67,4 (31/46)	79,5 (31/39)
Контроль САД	67,4 (29/43)	78,9 (30/38)	73,9 (34/46)	87,2 (34/39)

Примечание: * остаточное диастолическое артериальное давление в положении сидя <90 мм рт. ст., либо снижение исходного уровня на ≥10 мм рт. ст.; † контроль ДАД — остаточное диастолическое артериальное давление в положении сидя <90 мм рт. ст.; контроль САД — остаточное систолическое артериальное давление в положении сидя <140 мм рт. ст.; ГХТ — гидрохлортиазид; сДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; сСАД — систолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; LOCF — last observation carried forward, замена отсутствующих измерений последними доступными значениями.

Статистически либо клинически значимых дозозависимых различий по частоте развивающихся на фоне лечения ПЭ отмечено не было. Доля пациентов с как минимум одним ПЭ, развившимся на фоне лечения, достигала 57,1% в группе плацебо, 51,1% в группах монотерапии ГХТ, 49,6% в группах монотерапии олмесартаном медоксомилом и 57,1% в группах комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Для большинства ПЭ связь с изучаемыми препаратами отсутствовала либо была маловероятной. Как правило, выраженность ПЭ была слабой или умеренной. Лишь у одного пациента из группы плацебо развился тяжелый ПЭ (нестабильная стенокардия).

Общая частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ была низкой (2,0%) во всех группах активной моно- и комбинированной терапии и, как правило, не связанной с дозировкой изучаемых препаратов. Среди трех наиболее часто регистрировавшихся ПЭ, лишь частота головокружения несколько увеличивалась по мере увеличения дозы при монотерапии ГХТ и комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Ни один из случаев головокружения не был расценен врачами-исследователями как тяжелый. Наиболее частый ПЭ — инфекции верхних дыхательных путей — не был связан с дозой изучаемых препаратов и не приводил к досрочному прекращению участия в исследовании.

Несмотря на то, что средние значения показателей функции почек (остаточный азот мочевины крови и креатинин сыворотки) существенно не менялись на протяжении всего исследования, небольшое

повышение этих параметров чаще отмечалось в группах комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ, чем в группах плацебо и монотерапии олмесартаном. В связи с относительно небольшой численностью каждой из групп вмешательства, не представлялось возможным ответить на вопрос о связи повышения уровней остаточного азота или креатинина с приемом изучаемых препаратов.

Повышение уровней остаточного азота отмечалось у четырех участников (у двух пациентов в каждой из двух групп комбинированной терапии максимальными дозами олмесартана медоксомила в сочетании с ГХТ). Лишь один случай повышения уровня остаточного азота был расценен врачами-исследователями как возможно связанный с приемом изучаемых препаратов. Связь остальных трех случаев с терапией была расценена как маловероятная (n=1) либо отсутствующая (n=2). Лишь у одного пациента из группы комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут отмечалось выраженное повышение концентрации остаточного азота (57 мг/дл). При увеличении потребления жидкости данный ПЭ подвергся быстрому обратному развитию и был расценен как клинически незначимый и не связанный с терапией. Сходные результаты были получены в отношении увеличения сывороточной концентрации креатинина. Выраженное повышение уровней креатинина отмечалось у двух больных. У одного пациента из группы комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 20 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут уровень креатинина сыворотки достигал 2,1 мг/дл, что было расценено вра-

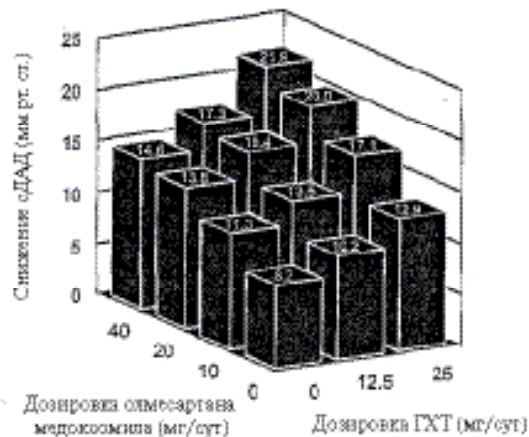


Рис. 1. Рассчитанное на основании квадратической модели снижение уровней диастолического артериального давления, измеренного в положении сидя (сДАД), при монотерапии и комбинированной терапии различными дозами ольмесартана медоксомила и гидрохлортиазида (ГХТ). Во всех группах активной терапии отмечалось достоверное снижение уровней сДАД по сравнению с плацебо. Значения 95% ДИ (мм рт. ст.) составляли: (-10,3; -6,0) для группы плацебо/плацебо; (-13,0; -9,6) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/плацебо; (-15,5; -12,1) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/плацебо; (-16,8; -12,3) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/плацебо; (-12,0; -8,4) для группы плацебо/ГХТ 12,5 мг; (-15,2; -11,9) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 12,5 мг; (-8,1; -14,7) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 12,5 мг; (-19,3; -15,4) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 12,5 мг; (-15,1; -10,7) для группы плацебо/ГХТ 25 мг; (-18,8; -15,5) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 25 мг; (-21,7; -18,2) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 25 мг; (-24,3; -19,5) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 25 мг.

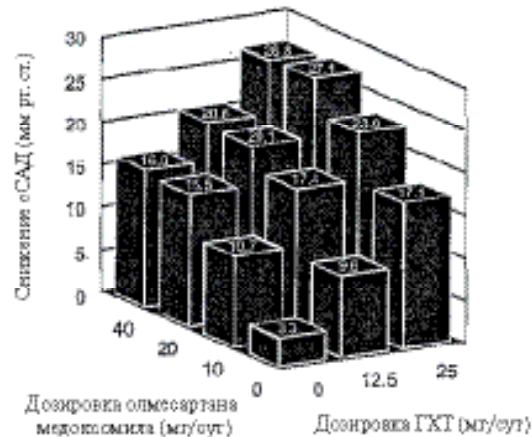


Рис. 2. Рассчитанное на основании квадратической модели снижение уровней систолического артериального давления, измеренного в положении сидя (сСАД), при монотерапии и комбинированной терапии различными дозами ольмесартана медоксомила и гидрохлортиазида (ГХТ). Во всех группах активной терапии отмечалось достоверное снижение уровней сСАД по сравнению с плацебо. Значения 95% ДИ (мм рт. ст.) составляли: (-6,8; -0,3) для группы плацебо/плацебо; (-3,4; -8,1) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/плацебо; (-18,3; -12,7) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/плацебо; (-19,7; -12,2) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/плацебо; (-12,7; -6,6) для группы плацебо/ГХТ 12,5 мг; (-20,1; -14,7) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 12,5 мг; (-23,0; -17,1) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 12,5 мг; (-23,8; -17,4) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 12,5 мг; (-20,6; -13,6) для группы плацебо/ГХТ 25 мг; (-25,6; -20,3) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 25 мг; (-30,0; -24,2) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 25 мг; (-30,8; -22,8) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 25 мг.

чом-исследователем как клинически значимое повышение концентрации креатинина. У другого больного из группы комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут повышение уровня креатинина до 2,2 мг/дл было расценено как клинически незначимое. К 8-й неделе лечения регистрировалось повышение исходных уровней мочевой кислоты в группах монотерапии ГХТ (12,5 и 25 мг/сут), не достигавшее верхней границы нормы (7,5 мг/дл).

Ни в одной из групп комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом и ГХТ не было отмечено повышения уровней печеночных ферментов, либо досрочного прекращения участия в исследовании вследствие увеличения активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Уровни электролитов (натрия, калия, бикарбонатов, хлоридов, кальция и фосфора) существенно не менялись на протяжении всего исследования. В то же время, в группах комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом и ГХТ наблюдалось некоторое повышение средних уровней калия. Не было зарегистри-

ровано ни одного случая выраженной гиперкалиемии. Лишь у одного пациента из группы комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут было отмечено повышение сывороточного уровня калия до 5,9 мЭкв/л, расцененное врачом-исследователем как клинически незначимое.

Обсуждение

В данном исследовании было продемонстрировано, что комбинированная терапия ольмесартаном медоксомилом и ГХТ обладает клинически значимой антигипертензивной эффективностью. Более выраженная антигипертензивная эффективность комбинации ольмесартана медоксомила и ГХТ, по сравнению с монотерапией каждым из этих двух препаратов, носила дозозависимый характер. Комбинированная терапия всеми дозами ольмесартана медоксомила и ГХТ достоверно снижала уровни сДАД и сСАД по сравнению с плацебо. Эффективность всех вариантов активной терапии проявлялась, начиная со 2-й недели, и в последующем возрастала

на протяжении всего исследования. Через 8 недель лечения доля пациентов с ответом АД на терапию была выше при приеме более высоких доз в группах монотерапии олмесартаном медоксомилом, монотерапии ГХТ и комбинированного лечения этими двумя препаратами.

Олмесартан медоксомил, как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГХТ, характеризовался безопасностью и хорошей переносимостью. Во всех группах активной терапии частота любых ПЭ, тяжелых ПЭ и досрочного прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ была сопоставимой и близкой к таковой в группе плацебо. Профиль безопасности для сочетания олмесартана медоксомила и ГХТ качественно не отличался от профиля безопасности для комбинаций других БРА и ГХТ [29, 31]. При монотерапии олмесартаном медоксомилом, а также при комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ не отмечалось дозозависимой связи между увеличением доз препаратов и нарастанием частоты любых ПЭ, тяжелых ПЭ либо досрочного прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ. Снижение частоты развития такого ПЭ, как головная боль, по мере нарастания доз комбинированной терапии согласуется с ранее полученными результатами. Было высказано предположение, что головная боль может быть признаком неконтролируемой гипертензии и, таким образом, результатом эффективной, хорошо переносимой антигипертензивной терапии будет снижение частоты развития этого ПЭ [32]. Изменения уровней лабораторных параметров (азота мочевины, креатинина и мочевой кислоты) не достигали клинической значимости и согласовывались с данными, ранее полученными для комбинированной терапии другими БРА и ГХТ [29, 31].

Комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ, в первую очередь, показана тем пациентам, которым для достижения целевых уровней АД требуется назначение нескольких

лекарственных средств. У большинства больных с гипертензией для достижения рекомендуемых целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст., либо <130/80 мм рт. ст. для пациентов высокого риска, например, с сопутствующим сахарным диабетом либо патологией почек)[3-7, 33] необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Более того, согласно современной стратегии эффективного лечения гипертензии, для более выраженного снижения АД требуется сочетание препаратов с различными, взаимодополняющими механизмами действия [3, 34, 35]. Антигипертензивный ответ на прием БРА усиливается при отрицательном солевом балансе [36]. Благодаря усилению экскреции соли и стимуляции РААС за счет экстраренальных механизмов, тиазидные диуретики повышают зависимость уровня АД от ангиотензина II, потенцируя тем самым антигипертензивное действие БРА [36, 37].

В данном исследовании комбинированный прием блокатора РААС олмесартана медоксомила и диуретика ГХТ приводил к снижению уровней АД, достигавшему 26,8/21,9 мм рт. ст. Кроме того, сочетание лекарственных средств с взаимодополняющими механизмами действия позволяет использовать каждый из препаратов в меньшей дозе. Это, в свою очередь, способствует снижению риска ПЭ, а также улучшению приверженности терапии [25-28, 34, 35, 38].

Таким образом, комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ отличалась безопасностью, хорошей переносимостью и выраженной антигипертензивной эффективностью. Снижение уровней АД на фоне комбинированной терапии было более выраженным, чем при монотерапии олмесартаном медоксомилом либо ГХТ. Антигипертензивная эффективность комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ нарастала по мере повышения доз каждого из препаратов.

Литература

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D: Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-313.
2. Hyman DJ, Pavlik VN: Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:479-486.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright IT Jr, Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
4. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *Br Med J* 1998;317:703-713.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. for the HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
6. Kusek JW, Lee JY, Smith DE, Milligan S, Faulkner M, Comell CE, Kopple JD, Greene PG: Effect of blood pressure control and antihypertensive drug regimen on quality of life: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Control Clin Trials* 1996;17(Suppl4):40S-46S.
7. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:1451-153.
9. Chrysant SG: Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1998;135: S21-S30.
10. SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced

- left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685--691.
11. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645--652.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz L for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
15. Cohn IN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire D, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opas S, Wedel H, for the LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
17. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl1): S85-S89.
18. Neutel JM: Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardio* 2001;87(Suppl):37e-43C.
19. Stumpe KO, Ludwig M: Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens* 2002;16(Suppl2): S24-S28.
20. Van Mieghem W: A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension (Abstract). *J Hypertens* 2001;19(Suppl 2): S152S153.
21. Chrysant SG, Marbury T, Robinson TS: Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:425-432.
22. Opas S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J: Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001;3:283-291, 318.
23. Schrijver G, Weinberger ME: Hydrochlorothiazide and spironolactone in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:33-42.
24. Pickkers P, Hughes AD, Russell FG, Thien T, Smits P: Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998;32:1071-1076.
25. Chrysant SG, for the Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group: Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 1994;154:737-743.
26. Chrysant SG, Fagan T, Glazer R, Kriegman A: Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension. *Arch Fam Med* 1996;5:17-24.
27. Chrysant SG, Fox AA, Stimpel M: Comparison of moexipril, a new ACE inhibitor, to verapamil-SR as add-on therapy to low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1995;8:418-421.
28. Chrysant SG: Perindopril-hydrochlorothiazide dose combinations for the treatment of hypertension: a multicenter study. *J Clin Pharmacol* 1997;37:47-52.
29. Chrysant SG: Fixed low-dose drug combination for the treatment of hypertension. *Arch Fam Med* 1998;7:370-376.
30. Hung HM, Chi GY, Lipicky RJ: Testing for the existence of a desirable dose combination. *Biometrics* 1993;49:85-94.
31. Kocher M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, Reeves RA: Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:797-805.
32. Hansson L, Smith DH, Reeves R, Lapuerta P: Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:1654-1658.
33. Estacio RO, Schrier RW: Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardio* 1998;82(Suppl 9B):9R-14R.
34. Neutel JM, Smith DH, Weber MA: Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:286-292.
35. Chrysant SG, Womboldt DG, Feliciano N, Zheng H: Long-term efficacy, safety, and tolerability of valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Curr Ther Res* 1998;59:762-772.
36. Corvol P, Plouin PF: Angiotensin II receptor blockers: current status and future prospects. *Drugs* 2002;62:53--64.
37. Burnier M: Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001;103:904-912.
38. Moser M, Black HR: The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:735-78S.

Abstract

Most patients with hypertension require more than one agent to control blood pressure (BP). The purpose of this study was to assess the efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker olmesartan medoxomil in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ).

This was a randomized, double-blind, factorial design study. After a placebo run-in period, eligible patients (n=502) with a baseline mean seated diastolic blood pressure (SeDBP) of 100 to 115 mm Hg were randomized to one of 12 groups: placebo, olmesartan medoxomil monotherapy (10, 20, or 40 mg/day), HCTZ monotherapy (12.5 or 25 mg/day), or one of six groups of olmesartan medoxomil/HCTZ combination therapy. The primary endpoint was the change in mean trough SeDBP from baseline at week 8. Statistical analyses were conducted to determine whether at least one combination produced a larger reduction in SeDBP at week 8 than the individual corresponding component doses, but did not compare BP reductions with different combination doses.

Olmesartan medoxomil plus HCTZ produced greater reductions in both SeDBP and seated systolic blood pressure (SeSBP) at week 8 than did monotherapy with either component. All olmesartan medoxomil/HCTZ combinations significantly reduced SeDBP and SeSBP compared with placebo in a dose-dependent manner. Reductions from baseline in mean trough SeSBP/SeDBP were 3,3/8,2 mm Hg, 20,1/16,4 mm Hg, and 26,8/21,9 mm Hg with placebo, olmesartan medoxomil/HCTZ 20/12.5 mg, and olmesartan medoxomil/HCTZ 40/25 mg, respectively. All treatments were well tolerated.

Olmesartan medoxomil/HCTZ combination therapy produced BP reductions of up to 26,8/21,9 mm Hg and was well tolerated.

Key words: Hypertension, olmesartan medoxomil, hydrochlorothiazide, combination therapy.

Поступила 04/04 – 2011

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИЛДРОНАТА У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ОПЫТ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА Г. ОМСКА

Нечаева Г.И.^{1*}, Викторова И.А.¹, Дубилей Г.С.¹, Друк И.В.¹, Терещенко Ю.В.¹, Калиничева С.А.²

Омская государственная медицинская академия¹; Западно-Сибирский медицинский центр² ФМБА России, Омск

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — генетически детерминированное состояние соединительной ткани, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением. Распространенность ДСТ в общей популяции составляет от 26 до 80% [1, 2]. Интенсивное внимание исследователей к этому состоянию связано с тем, что на фоне ДСТ значительно изменяется течение и тяжесть висцеральной патологии.

Учитывая необходимость дифференцированного подхода к лечению лиц с ДСТ, в г.Омске в 1992 г. был организован специализированный Центр дисплазии соединительной ткани сначала на базе городской поликлиники №12, а затем — Западно — Сибирского медицинского центра ФМБА России. Почти за два десятилетия в Центре отработаны не только схемы диагностики и лечения данной категории больных, начиная с детского возраста, но и разработаны методики профессионального медицинского консультирования по вопросам физической активности, выбору профессии, возможностей занятия спортом, службы в армии и т. д.

Одним из основных направлений медикаментозного лечения лиц с ДСТ является метаболическая терапия. Это связано с тем, что особенности регуляции сердечной деятельности у пациентов с признаками ДСТ обуславливают формирование гипокинетического типа кровообращения с компенсаторным увеличением силы и частоты сердечных сокращений, сопровождающихся повышенным потреблением кислорода и расходом энергии. Указанные факторы при длительном функционировании часто приводят к развитию метаболических нарушений в миокарде, а также энергетическому истощению кардиомиоцитов, в последующем создавая субстрат для развития сердечной недостаточности и нарушений ритма и проводимости сердца [3,4]. В данной ситуации метаболическая терапия позволяет сохранить как структуру, так и функции кардиомиоцитов. С этой целью в течение многих лет нами успешно применяется препарат милдронат.

В основе цитопротекторного действия милдроната лежит обратимое ограничение скорости биосинтеза карнитина как избирательного переносчика длин-

ноцепочечных жирных кислот в митохондриях. Многократно подтверждено, что именно ограничение потока последних через мембраны митохондрий защищает клетку от повреждения и гибели в условиях кислородного голодания за счет угнетения более кислород-затратного пути синтеза АТФ, что в итоге приводит к значительной экономии кислорода. Также в механизме действия милдроната большую роль играет отсутствие накопления промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые могут служить источником образования токсичных липопероксидов при активации свободнорадикальных процессов в условиях ишемии и реперфузии миокарда. Кроме того, милдронат способен стимулировать активность эндотелиальной NO-синтетазы, приводя, в конечном итоге, к расширению периферических сосудов и улучшению функции эндотелия.

Пациентам с ДСТ милдронат назначается обычно по 5 мл в/в на аутокрови 10 дней, а затем по 750 мг/сут на протяжении 28 дней. На этом фоне проводится комплексное восстановительное лечение, включающее лечебную гимнастику (с акцентом на имеющиеся проявления ДСТ), дозированные физические упражнения, физиотерапия, психокоррекция, ручной массаж, консультирование по питанию. Построение “тренирующих” программ проводится исходя из физической работоспособности по результатам велоэргометрической пробы с последующим использованием режима ступенчатого повышения или снижения уровня нагрузки (Дубилей Г.С., 1997). При адекватной реакции ЧСС на предлагаемую нагрузку и хорошей субъективной переносимости последней режим тренировок сохраняется, либо переводится на более интенсивный уровень (ступень вверх). В противном случае рекомендуется более щадящий режим (ступень вниз). Курсы метаболической терапии в сочетании с описанным выше немедикаментозным воздействием повторяются 3 — 4 раза в год.

На фоне проведения курсов реабилитации у молодых пациентов с ДСТ наблюдается значительное уменьшение субъективной симптоматики. Так, среди пациентов со средним уровнем физической работоспособности и занимающихся на уровне “средних” физических нагрузок, клиническое улучшение по окончании комбинированной реабилитационной программы отмечает абсолютное большинство лиц (91%), обращая внимание на исчезновение или значительное уменьшение болей в области сердца,

в спине и суставах, головных болей, головокружения, увеличение выносливости, переносимости физических нагрузок, работоспособности, снижение слабости, утомляемости, вялости, улучшение сна и аппетита. Нормализация массы тела в течение года наблюдается у 42,1 % занимающихся с ИМТ < 17 кг/м², уменьшение дефицита массы тела — у 52,6 % пациентов.

В группе лиц, имеющих исходно низкий уровень физической работоспособности и, соответственно, занимающихся на уровне “малых” физических нагрузок, изменения клинического статуса не столь отчетливы. Тем не менее, улучшение субъективного статуса отмечают около 80,0 % пациентов. Большинство молодых людей обращает внимание на уменьшение болей в области сердца, перебоев и сердцебиений (77,5 %); исчезновение или уменьшение болей в спине и суставах (в 69,6 % и 66,6 % случаев соответственно); повышение работоспособности, переносимости физических нагрузок (до 75,0 % тренирующихся). На фоне проводимых курсов реабилитации у молодых пациентов наблюдается уменьшение тахикардии и артериальной гипотензии (в 11% и в 26 % случаев соответственно). Обращает внимание, что даже на фоне “малых”, но регулярных физических нагрузок и метаболической терапии у пациентов с исходно низким уровнем физической работоспособности в 28,6 % наблюдается прирост массы тела. Кроме того, регулярное многолетнее проведение курсов восстановительного лечения приводит к тому, что у подростков реже отмечается появление новых признаков ДСТ и менее выражено прогрессирование уже имеющихся ($p < 0,01$).

Оценка данных вегетативного статуса показала, что частота субъективных и объективных симптомов вегетативной дисфункции у занимающихся по комбинированной программе реабилитации статистически значимо уменьшается. Среднее количество баллов, рассчитанное по таблицам А.М.Вейна и характеризующее выраженность вегетативных нарушений, имеет тенденцию к уменьшению. По результатам анализа вариабельности ритма сердца (по коротким и длительным записям) на фоне курсов реабилитации у лиц с ДСТ регистрируется снижение изначально увеличенного симпатического тонуса и увеличение лиц с эйтонией и ваготонией.

По данным ЭКГ покоя, отмечена нормализация конечной части желудочкового комплекса у большинства тренирующихся (до 75% случаев), что свидетельствует об улучшении метаболических процессов в миокарде; при суточном мониторингировании ЭКГ — существенное уменьшение числа аритмических событий ($p < 0,01$). Достоверное урежение ЧСС до уровня здоровых лиц расценивается как признак положительного влияния на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы и, по сути, отражает

формирование адаптации сердечно-сосудистой системы к нагрузкам.

Данные эхокардиографического исследования на фоне комплексных программ реабилитации лиц с ДСТ демонстрируют прирост показателей, характеризующих насосную функцию сердца, сократительную способность миокарда ($p < 0,05$). Отмечается увеличение конечного диастолического и ударного объемов, а также массы миокарда левого желудочка ($p < 0,05$). Увеличение сердечного выброса при снижении ЧСС обеспечивает сохранение минутного объема крови на достаточном уровне, что подтверждается возросшими абсолютными и относительными величинами показателей физической работоспособности (+28%, $p < 0,05$).

Таким образом, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение клинического состояния занимающихся — результат подключения механизмов компенсации, которые в рамках тренирующих программ обеспечивают формирование благоприятных, экономически рациональных условий для деятельности жизнеобеспечивающих систем.

У молодых лиц с ДСТ изначально определяется достаточно низкое качество жизни (опросник “Эскиз”). После проведения комплексного восстановительного лечения по вышеописанной схеме и повторного анкетирования обычно имеет место увеличение площади “розы качества жизни” и приближение среднего уровня удовлетворенности к нормальным значениям. Кроме положительного влияния на большинство аспектов жизни пациентов, комплексная программа реабилитации способствует повышению качества жизни и активизации жизненной позиции лиц с ДСТ. Так, на вопрос “Согласны ли Вы изменить что-нибудь в образе жизни, если это улучшит здоровье?” после 6-ти месячного курса реабилитации процент положительных ответов стал статистически значимо большим (91% против 48%, $p < 0,001$).

Немаловажно, что улучшение успеваемости в школе и усидчивости на уроках отмечают 28,1% и 62,5 % лиц соответственно.

Анализ 12-летней практики курирования больных ДСТ семейным врачом в условиях специализированного Центра ДСТ ($n=400$) с использованием описанной выше комплексной программы восстановительного лечения, продемонстрировал также и социальную эффективность данной методики. Так, при таком подходе к лечению пациентов с ДСТ в условиях специализированного Центра достигнуто значимое снижение показателей заболеваемости ($p < 0,05$), инвалидности ($p > 0,05$), ранней смерти ($p > 0,05$) по сравнению с наблюдавшимися в общей лечебной сети г. Омска (Викторова И.А., 2004, 2007). Кроме того, существенно уменьшилось количество вызовов скорой помощи среди лиц, курируемых семейным вра-

чом ($p < 0,05$), достоверно уменьшилось среднее количество госпитализаций ($p < 0,05$) и среднее число случаев временной нетрудоспособности ($p < 0,05$). За время курирования пациентов с ДСТ семейным врачом отмечалось уменьшение количества узких специалистов ($p < 0,001$), консультирующих пациента ежегодно, достоверное уменьшение количества койко-дней в круглосуточном стационаре ($p < 0,05$) и числа дней временной нетрудоспособности ($p < 0,05$).

Хотелось бы отметить, что многолетний опыт применения милдроната как составной части медикаментозной терапии, направленной на коррекцию метаболизма, показал хорошую субъективную переносимость, высокую клиническую эффективность

при отсутствии негативных реакций и побочных эффектов, демонстрируя, тем самым, достаточную безопасность применения данного препарата.

Выводы

Метаболическая терапия является необходимым компонентом лечения лиц с дисплазией соединительной ткани. Наиболее оправдано ее сочетание с рациональной немедикаментозной коррекцией.

Многолетний опыт применения препарата милдронат у лиц разных возрастных групп с дисплазией соединительной ткани в условиях специализированного Центра ДСТ показал высокую клиническую эффективность и достаточную безопасность применения данного препарата.

Литература

1. А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // Тер. архив. — 1996. — № 2. — С. 40–43.
2. А.М. Куликов, В.П. Медведев. Роль семейного врача в охране здоровья подростка. Дисплазия соединительной ткани у подростков и ее распознавание // Росс. семейный врач. — 2000. — № 4. — С. 37–51.
3. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца — СПб.: Политекс, 1998. — 96 с.
4. В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани — Омск: Изд-во ОГМА, 1994. — 217 с.
5. В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. Клинико-функциональное состояние миокарда, кардио — и гемодинамики у больных с килевидной деформацией грудной клетки // Тер. арх. — 1990. — № 4. — С. 69–71.
6. Л.И. Меньшикова, О.В. Суворова, В.И. Макаров и др. Дисплазии соединительной ткани в генезе кардиоваскулярной патологии у детей // Вестник аритмологии. — 2000. — № 19. — С. 54 — 56.
7. А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова. Эхокардиографическое и фенотипическое исследование у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Российские медицинские вести. — 1997. — № 2. — С. 48 — 54.
8. В.Ягода, Н.Н. Гладких, М.Е. Евсеева. Возможности ранней диагностики сердечно-сосудистой регуляции при синдроме дисплазии соединительной ткани // Медицинская помощь. — 2002. — № 2. — С. 22 — 24.

Поступила 25/04 — 2011

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В КАРДИОЛОГИИ

ПЕРФУЗИОННАЯ ТОМОСЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА,
СИНХРОНИЗИРОВАННАЯ С ЭКГ, И РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Остроумов Е. Н.^{1*}, Котина Е. Д.², Слободяник В. В.¹, Тонкошкурова В. В.¹, Тюняева И. Ю.¹, Ермоленко А. Е.¹, Шумаков Д. В.¹

ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова¹, Москва; Санкт-Петербургский государственный университет², Санкт-Петербург

Ресинхронизирующая терапия (РСТ) способна принести успех в лечении больных, находящихся в конечной стадии сердечной недостаточности. Восемь рандомизированных клинических исследований РСТ [1,2,3,4,5,6,7,8] уже закончены. Недавнее исследование (CARE-HF) преимущественно было сфокусировано на тяжести заболевания и смертности. В нем показано повышение выживаемости после дополнительной к терапии имплантации ресинхронизирующего устройства по сравнению с одной только, пусть и самой оптимальной, терапией [8].

В 2007 году комитетом европейского общества кардиологов по созданию практических методических указаний были опубликованы методические указания о стимуляции сердца и РСТ с критериями отбора соответственно А именно: 1) ХСН функциональных классов III – IV по NYHA несмотря на оптимальный фармакологический эффект, 2) ФВЛЖ < 35%, ЛЖ КДР (диаметр) > 55 мм и продолжительность комплекса QRS > 120 или 150 мсек. (9). Однако отмечено, что значительная часть больных (примерно 20%–30%) клинически не отвечает на РСТ с существующими критериями отбора. Положительные изменения со стороны основных параметров гемодинамики и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) не отмечены у 40–50% больных, подвергнутых ресинхронизационной терапии. Очевидно, существует необходимость улучшения качества отбора больных на ресинхронизирующую терапию.

В первую очередь, это относится к инструментальным методам исследования. Некоторые исследователи считают, что механическая внутрижелудочковая патологическая асинхрония ЛЖ может быть более точным прогностическим признаком эффективности ресинхронизационной терапии. Другие авторы, напротив, не находят достаточной связи между механической асинхронией и результатами РСТ.

Что же такое асинхрония и какой она может быть?

Слово «асинхрония» греческого происхождения и состоит из двух слов *syn* – вместе, *chronos* – время, частички противопоставления –а.

Если мы обратимся к словарям, то определения асинхронии в них мало варьируют. В словаре иностранных слов можно найти следующее: *асинхрон-*

ный – *неодновременный, не совпадающий во времени*. В большом толковом словаре терминов по психиатрии В. А. Жмурова можно увидеть: *асинхрония, рассогласование, отсутствие совпадения по времени*. Важно понимать, какими бы параметрами не измерялась асинхрония, они всегда могут быть переводимы в общеизвестные единицы измерения времени.

В сердце асинхрония может быть между предсердиями и желудочками в разных сочетаниях. Кроме того, может быть асинхрония движения стенок одного желудочка. Она называется внутрижелудочковой асинхронией. Асинхрония физиологическая минимальная может быть во все этих вариантах. Когда же патологические изменения приводят к появлению асинхронии, нарушающей функцию сердца, такую асинхронию называют патологической.

Патологическую асинхронию вызывают различные заболевания миокарда, которые ведут к его ишемии, воспалению и, даже склерозу. Усугубляющим моментом может быть возникновение нарушений проводимости. Патологическая асинхрония является одним из механизмов возникновения диастолической дисфункции.

Могут быть и внесердечные причины асинхронии сердца. При первичной легочной гипертензии повышение давления в легочной артерии может вызывать замедление изгнания из правого желудочка (ПЖ). (10) В результате период систолы в ПЖ становится продолжительнее, чем в ЛЖ. Возникает диастолическая межжелудочковая асинхрония. Более длительное повышение давления в ПЖ посредством межжелудочкового взаимодействия нарушает раннее наполнение уже закончившего изгнание левого желудочка. ЛЖ недостаточно заполняется, а, значит, и ударный выброс его становится меньше. Меньше становится и венозный возврат к ПЖ. Если ПЖ меньше наполнится, то, по известному закону Франка-Старлинга, ему труднее будет генерировать систолическое давление и т. д.

То есть, межжелудочковое взаимодействие и, соответственно, межжелудочковая асинхрония, могут играть важную роль в развитии диастолической дисфункции, что особенно важно при сердечной недостаточности.

Атриовентрикулярные и внутрижелудочковые нарушения проводимости усугубляют дисфункцию



Рис. 1. Асинхрония миокарда.

ЛЖ у больных кардиомиопатиями. Раннее или, напротив, позднее сокращение разных стенок ЛЖ при БЛНПГ нарушает региональное распределение кровотока и метаболизма [11]. Внутрижелудочковая асинхрония способствует недостаточности митрального клапана и уменьшению периода наполнения ЛЖ. Нарушение атриовентрикулярной проводимости также усугубляет дисфункцию снижением предсердного вклада в наполнение ЛЖ, укорочением продолжительности диастолы и уменьшением противодействия пресистолической митральной регургитации. То есть асинхрония представляется патофизиологическим процессом, который непосредственно усугубляет дисфункцию ЛЖ при ХСН и как следствие, повышает риск усугубления СН и смертности.

Проблемы отбора больных на ресинхронизирующую терапию

Ресинхронизирующая терапия показана больным СН, резистивным к терапевтическому лечению. Однако значительная часть больных, резистивных к медикаментозному лечению, еще не учтена. Поскольку РСТ остается клинически и экономически эффективным методом лечения, были предприняты усилия для снижения числа больных, резистивных к терапии. Однако отношение к популярным ныне методам изображения асинхронии неоднозначны.

Аргументы, связанные с доступными сегодня методическими указаниями колеблются от теоретических взглядов на механизм РСТ к практическим ограничениям методов визуализирующих асинхронию. Так Prinzen and Aurichio [12] считают, что проблема больных резистивных к РСТ скорее комплексная. Существуют проблемы в определении, характеристике резистивности (объемная, функциональная, или ответ на физическую нагрузку), причина резистивности к РСТ, вероятно, многофакторная. Поэтому, группа больных, не реагирующих на ресинхронизирующую терапию, остается неизвестной. Часто наличие механической асинхронии рассматри-

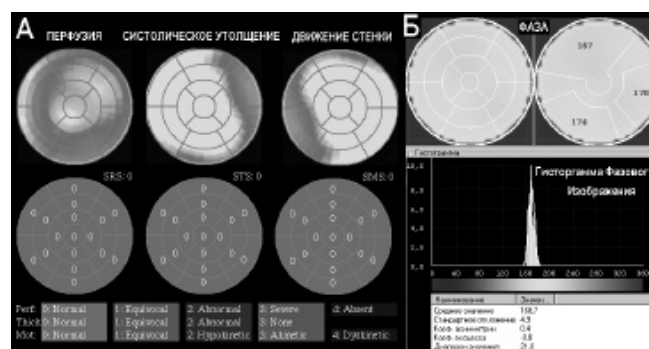


Рис. 2. А — изображения перфузии, систолического утолщения, движения (в виде «бычьего глаза») в норме и их количественная оценка. Б — фазовые изображения с гистограммой этого изображения в норме.

вают как решающий фактор положительного ответа на РСТ [13,14].

При клиническом использовании РСТ, два желудочковых электрода (или один левожелудочковый в комбинации с естественной активацией) создают 2 фронта волны или сигнала активации [15]. Эта активация не является физиологической но значительно лучше, чем активация при Блокаде Левого ножки Гиса (БЛНПГ) Эта простая концепция подтверждена электрическим картированием и гемодинамическими изменениями собачьего сердца с БЛНПГ [16] и клиническими наблюдениями. [17] При Бивентрикулярной стимуляции здорового сердца создается патологическая асинхрония,

Патологическую асинхронию желудочка вызывает ресинхронизация при инфаркте миокарда или при диффузном замедлении проведения, когда крайне выражена механическая асинхрония. Однако, такие расстройства не поддаются РСТ. [18] Более того, в этих случаях “неэффективность” механической асинхронии не означает нейтральный эффект, а, напротив, приводит к усугублению насосной дисфункции желудочка. В этом случае ухудшение насосной функции показано при выраженной гипертрофии [19] и повышении сферичности ЛЖ [20]. Поэтому, правильный прогноз результатов РСТ крайне важен. Недостаточная обоснованность и эффективность диагностических методов и тестов ведет к снижению эффективности, доверия к РСТ и, в конечном счете, даже к отказу от ресинхронизирующей терапии тем больным, которым она на самом деле полезна и “показана”.

“Эпидемия механической асинхронии” у больных СН — так недавно сформулировал Kass [21], увлечение методами оценки асинхронии миокарда. Это подтверждает распространение мнения, что нынешние методы ультразвуковой оценки неточны, неаккуратны, или используются не должным образом. Напротив, наблюдающаяся механическая асинхрония может быть результатом иных нарушений, чем те, которые лечит РСТ. В любом случае, недавнее заявление экспертного комитета American Society of

Echocardiography, где сказано: “Хотя множество ультразвуковых методов оценки асинхронии подтвердило превосходство над продолжительностью ECG QRS при прогнозе результатов РСТ. Сегодня мы не рекомендуем, чтобы больным, с критериями подходящими для проведения РСТ, отказывали в этом виде терапии при отсутствии асинхронии по результатам тканевого доплера” [22]. необходимо принять во внимание. Доктор Theodore P. Abraham, один из авторов этого заявления, оппонируя взглядам Prinzen and Aurricchio, пишет **“Очевидно, что необходимо продолжить применение нынешних методических указаний с использованием простых электрокардиографических критериев при выборе больных для ресинхронизирующей терапии”** [23]. «Доктора Prinzen and Aurricchio пишут: **“сознавая несовершенство прогноза РСТ по продолжительности QRS,”** и мы с радостью согласны с его суждением. Доказательства на экспериментальном и клиническом уровне подтверждают нарушение электромеханического сопряжения. Поэтому благоразумно считать, что только одна продолжительность QRS не является точным показателем механической асинхронии... Поэтому именно коррекция механической асинхронии с помощью РСТ приводит к улучшению морфологии, функции и, наконец, клинического состояния.”

Чего не хватает ЭКГ и тканевому доплеру для прогноза результатов ресинхронизации?

Приводя эту дискуссию как пример существующей проблемы отбора больных на РСТ, мы попробуем свести ее к максимально кратким положениям. Prinzen and Aurricchio формулируют всего два. Первое из них — “До какой степени свойства (механическая асинхрония) отражают электрические изменения?”. Отвечая на этот вопрос Abraham J, Abraham TP “Мы подтверждаем, что эти результаты плохо коррелируют из-за технических деталей, но не из-за ошибочной концепции. Мы согласны, что тканевой Допплер и аналогичные эхокардиографические методы не могут быть усовершенствованы для анализа асинхронии сегодня...” соглашаются, что практически ультразвуковым методом сегодня проблема неразрешима. Остается только концепция.

А как же второе положение? — “Какие факторы могут влиять на оценку нарушений проводимости?” Здесь ответа нет. Может быть некорректно поставлен вопрос? Посмотрим предыдущее предложение “Теоретически, пригодный механический показатель является актуальным для отбора больных поскольку, в конечном счете, это насосная функция, которая и является предметом лечения...” Значит главная цель — это насосная функция миокарда! Смотрим продолжение — “Однако, после заключения, что главной целью CRT является коррекция нарушений проводи-

мости, остается только удивляться, что дополнительные данные механической асинхронии могут еще дополнить такой замечательный электрический показатель нарушения внутрижелудочкового проведения”. Куда же делась главная цель — насосная функция? И кто непосредственно ее осуществляет? Вероятно, на такой вопрос ответить достаточно просто. Отвечает за нее, в первую очередь, миокард и, желательно, жизнеспособный, особенно для больных с СН. Что же могут в этом отношении оба критикуемых метода? Вот что пишет Prinzen and Aurricchio: “Показано, что степень внутрижелудочковой асинхронии, полученная измерением замедления от перегородки к боковой стенке, будет аналогичным у больных с и без рубцов в миокарде”. То есть, этим ультразвуковым методом дифференцировать жизнеспособность при внутрижелудочковой асинхронии не представляется возможным. Может быть, это можно сделать конкурирующим электрокардиографическим методом? Но, в условиях полной блокады левой ножки пучка Гиса, сказать что-либо о наличии кардиосклероза в миокарде по результатам ЭКГ также не представляется возможным. То есть пролить свет на то главное, что отвечает за предмет лечения, собственно жизнеспособный миокард, критикуемые методы не могут. Кто же может лучше других оценить жизнеспособность миокарда, одновременно оценивая его асинхронию?

Перфузионная тососцинтиграфия, синхронизированная с ЭКГ позволяет одновременно оценить и жизнеспособность, и асинхронию миокарда

Достаточно кратко характеристика методов оценки жизнеспособности миокарда, представлена в документе согласованном европейской и американской ассоциациями кардиологов. В нем подтверждается, что чаще всего для визуализации острого и хронического инфаркта миокарда используют эхокардиографию, радионуклидную вентрикулографию, перфузионную скintiграфию миокарда, магнитно резонансную томографию. Позитронную томографию и рентгеновскую компьютерную томографию используют гораздо реже. Большинство этих методов позволяет провести непрямую оценку жизнеспособного миокарда. Его функцию оценивают эхокардиографией, а фиброз миокарда магнитно резонансной томографией.

«Существует значительная взаимозаменяемость между этими методами, однако, только радионуклидные методы позволяют непосредственно оценивать жизнеспособность миокарда из-за избирательной тропности своих агентов» [24].

Что же касается асинхронии, то радионуклидными методами внутрижелудочковую асинхронию миокарда оценивают, начиная с 1980 гг. Большинство таких исследований выполнено при фазовом анализе результатов радионуклидной вентрикулографии. (25).

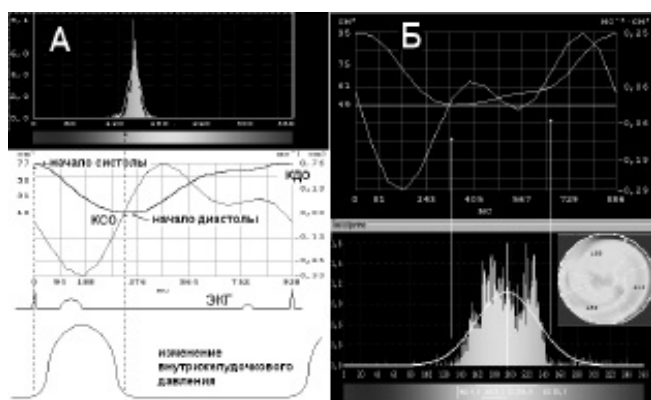


Рис 3. А — нормальные фазовая гистограмма, соответствующая ей кривая объем/время, ее первая производная, схемы ЭКГ и внутрисердечного давления. Б — пример внутрисердечной асинхронии, которая непосредственно нарушает раннее наполнение ЛЖ.

Мы, также, использовали такие изображения с диагностической целью [26,27].

С появлением РСТ фазовые изображения стали использовать для оценки внутрисердечной асинхронии. В 2000 году это сделали Kerwin с соавторами. [28]. Прогностическое значение межжелудочковой и внутрисердечной асинхронии с помощью радионуклидной вентрикулографии у 103 дилатационной кардиомиопатией изучали Fauchier et al. [29,30]. и Toussaint с соавторами [31]. В 2005 году Chen с соавторами [32]. для оценки механической асинхронии стенок ЛЖ развили метод основанный на изменении радионуклидной информации изображения миокарда в течение сердечного цикла, используя синхронизированную с ЭКГ перфузионную томосцинтиграфию (ПТС+ЭКГ). Этот метод, основанный на оценке кривой активность/время в каждой точке изображения, позволял выделить амплитуду (которая отражает систолическое утолщение) и ее фазу в каждом регионе миокарда ЛЖ относительно сердечного цикла. Эта фазовая информация связана с интервалом времени, когда регион ЛЖ начинает сокращаться. Авторы исследовали 90 здоровых волонтеров для создания базовой нормы [33]. Затем, оценив асинхронию ЛЖ фазовым анализом результатов ПТС+ЭКГ сравнили с асинхронией, определенной по тканевому Допплеру у 75 больных тяжелой СН [34]. Оказалось, что из 4 количественных показателей фазового анализа, среднее значение и стандартное отклонение пика фазовой гистограммы очень близко коррелировали с показателями тканевого Допплера.

При проведении ПТС+ЭКГ фазовые изображения абсолютно соответствуют изображениям перфузии, систолического утолщения и движения стенки. В норме это выглядит так:

При возникновении внутрисердечной патологической асинхронии изменяется как фазовое изображение, так и гистограмма:



Рис 4. Изображение перфузии миокарда левого желудочка от 13. 10. 2009 (за два дня до установки устройства). Объяснения в тексте.

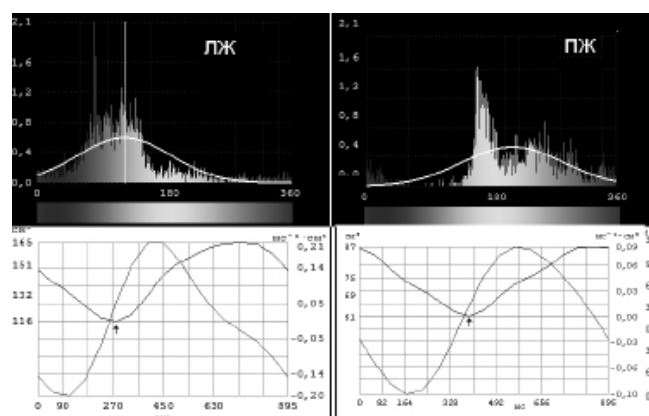


Рис 5. Гистограммы фазовых изображений и соответствующие им кривые объем/время Левого (ЛЖ) и Правого (ПЖ) желудочков. Объяснения в тексте.



Рис. 6. Срединные срезы с визуализацией левого и правого желудочков. Объяснения в тексте.

П. 29 лет. Находился в клинике с 12 10 2009 по 16 10 2009. Жалобы на одышку при умеренных физических нагрузках, выраженную общую слабость. Диагноз: Дилатационная кардиомиопатия, полная блокада ПНПГ, блокада ЗВЛНПГ. Желудочковая экстрасистолия, II класс по Low. Хроническая сердечная недостаточность II а, ф.класс II- III по НУНА. В детском возрасте перенес миокардит. В 2006 году появилась и стала нарастать одышка, выраженная общая слабость, при обследовании диагностирована ДКМП...

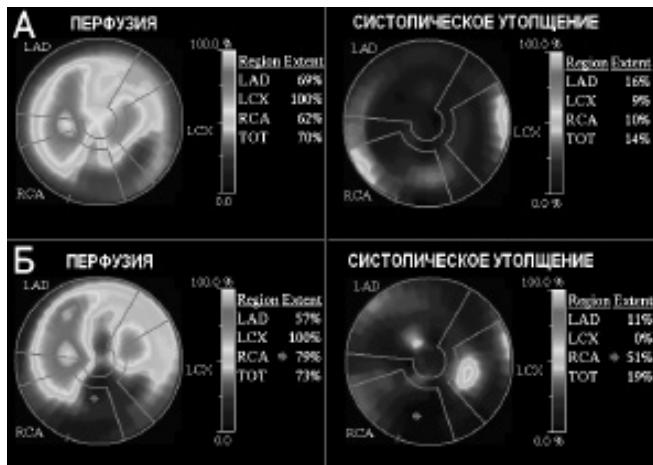


Рис 7. Изображения перфузии и систолического утолщения: А – до, Б – после начала РСТ с опережением ЛЖ. Красными стрелками указана задняя стенка, где ухудшилась перфузия и систолическое утолщение.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 70 уд/мин., полная блокада ПНПГ, блокада ЗВЛНПГ, единичные желудочковые extrasystoles.

Эхо КГ: аорта 3,0, ЛП-5,0, ПЖ 3,46, ЛЖ КДР-7, КСР 6,1, УО 58, КДО 252, КСО 194, ФВ-25% (по Симсону-19%), Диастолическая функция ЛЖ – пик E-0,63 м/с, пик A-0,19, E/A больше 1. DTE-95 мс – изменена по рестриктивному типу. Диффузный гипоакинез ЛЖ. Аортальный клапан без особенностей. Митральный клапан – регургитация 1 ст. Трикуспидальный клапан – без особенностей. ДЛА среднее расчетное 28 мм тр ст., Межжелудочковая асинхрония 95 мсек. внутрижелудочковая асинхрония: септально-латеральная задержка – 22 мс, септально-задняя – 34 мс, мак по базальным отделам 177 мсек, кумулятивная задержка 115 мсек....

ПТС+ЭКГ: визуализируется миокард увеличенного ЛЖ с зонами снижения перфузии по боковой, передней и задней стенкам. Диффузный гипоакинез и снижение систолического утолщения. Сохранена функция МЖП и базальных отделов боковой стенки. Внутрижелудочковая асинхрония ЛЖ и ПЖ более 200 мсек. Межжелудочковая асинхрония 280 мсек. (правый желудочек запаздывает). ФВ ЛЖ=23%....

15 10 2009 года выполнена операция: имплантация бивентрикулярного кардиовертердефибриллятора INSINC III PROTECT 7285 № ... с электродами активной фиксации правого предсердия, правого и левого желудочков. Фиксация левожелудочкового электрода в заднебоковой вене. В послеоперационном периоде выполнено перепрограммирование ЭКС, параметры ЭКС –DDD, V-V 5 мсек с первичным включением правого желудочка. При этом межжелудочковая задержка 25 мсек. (правый впереди). Минимальная частота стимуляции 60 в мин. В ночное время 55 в мин. АВ задержка 130 мсек. Для контроля ЭКС показана повторная консультация...

Из выписки абсолютно неясно, почему же пришлось перепрограммировать ЭКС на опережение

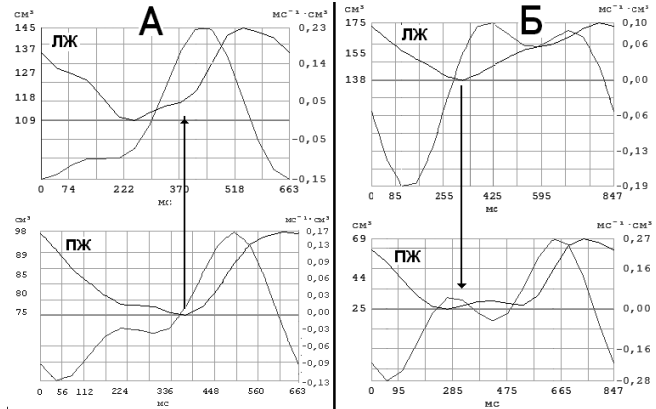


Рис 8. Кривые объем/время при РСТ. А – первым стимулируют ЛЖ, Б – первым стимулируют ПЖ. Объяснения в тексте.

правого желудочка? Известно, что общепринятой тактикой в подобных случаях является первичная активация левого желудочка. Рассмотрим то, о чем не сказано в выписке.

Стрелкой указано место фиксации электрода, где отмечено снижение перфузии более чем на 70% (см. цветовую шкалу), это означает отсутствие жизнеспособного миокарда в заднебоковой стенке. Электрод установлен в зоне кардиосклероза.

В оставшейся боковой и передней стенке перфузия снижена, но, менее значительно. Здесь признаки субэндокардиального кардиосклероза

С другой стороны, рассмотрим, как взаимодействуют желудочки:

На кривых объем время стрелками отмечен момент конечной систолы в каждом желудочке. ПЖ отстает от ЛЖ в достижении конечной систолы более чем на 120 мсек. Этот случай похож на ранее описанную ситуацию с первично легочной гипертензией, когда более продолжительное повышение давления в правом желудочке мешает наполняться левому желудочку. Похоже и распределение перфузии миокарда.

Видно, что правый желудочек не просто увеличен. Уровень перфузии его боковой стенки сравним с уровнем перфузии боковой стенки ЛЖ! Это может быть как результатом длительно существующей легочной гипертензии, так и результатом крайне малого количества жизнеспособного миокарда в собственн боковой стенке ЛЖ.

К чему привела исходная стимуляция ЛЖ?

ПТС+ЭКГ: По сравнению с результатами от 13. 10. 2009 тенденция к увеличению КСО ЛЖ с 173 до 193 мл. Усугубление нарушений функции по задней стенке, расширение внутрижелудочковой асинхронии ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ с 23% до 16%. При этом межжелудочковая асинхрония снизилась до 83 мсек.

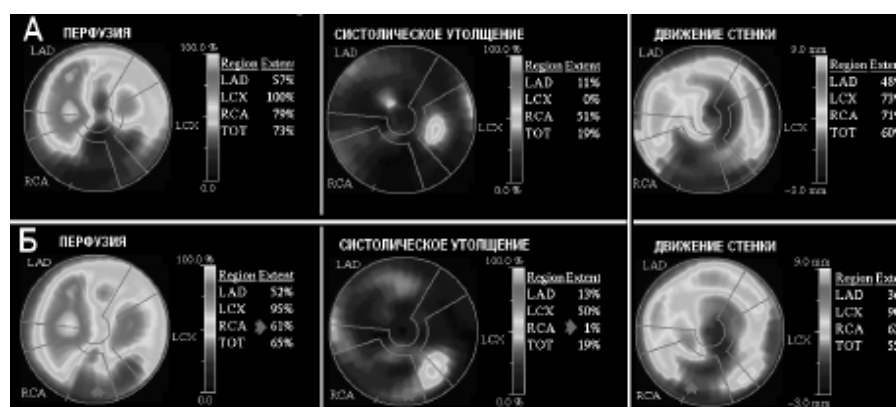


Рис. 9. Изображения перфузии и систолического утолщения и движения стенки. А — первым стимулируют ЛЖ, Б — первым стимулируют ПЖ. Объяснения в тексте.

Поскольку не только результаты перфузионной томосцинтиграфии на этом этапе оказались отрицательными, но и субъективно состояние больного ухудшилось, возник вопрос — что делать? Ответ был очевиден — опережать должен правый желудочек!

Вот что изменилось при опережении правым желудочком:

Слева правый достигает конечной систолы позже левого и, когда левый должен наполняться, давление в ПЖ не позволяет ему это сделать в первую половину диастолы.

После опережения правым левый приходит к конечной систоле позже правого и ПЖ не мешает ему наполняться.

На изображениях перфузии и функции это сказалось так:

После опережения правым в левом желудочке улучшилась перфузия и функция задней стенки (бассейн RCA, улучшение указано красными стрелками). А это ведь еще и отдел притока! Изменилась ли внутрижелудочковая асинхрония ЛЖ?

Как видно из изображений, значимых изменений внутрижелудочковой асинхронии не произошло, как

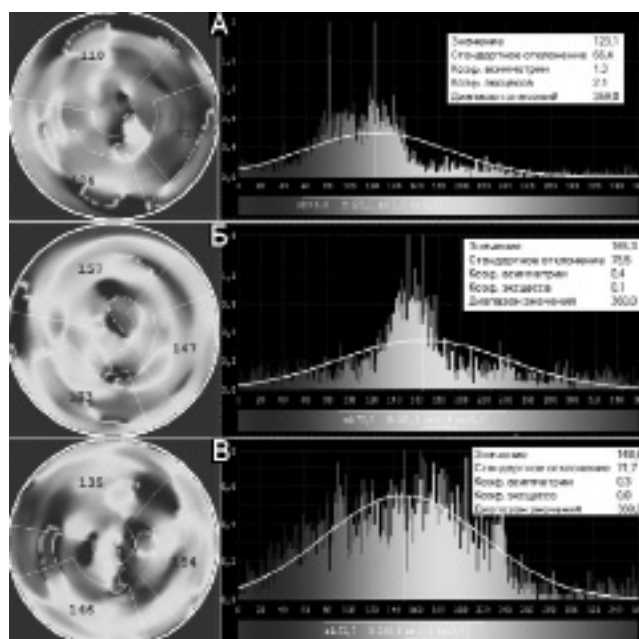


Рис. 10. Фазовые изображения ЛЖ и их гистограммы. А — до стимуляции, Б — первым стимулируют ЛЖ, В — первым стимулируют ПЖ. Объяснения в тексте.

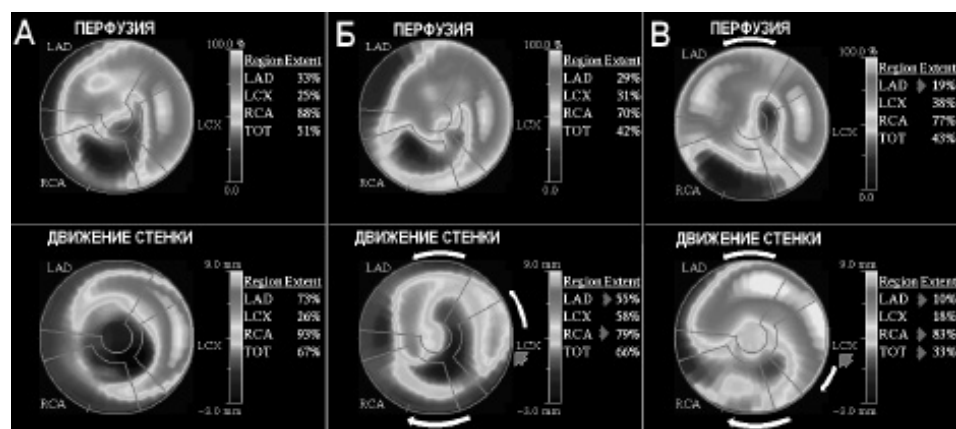


Рис. 11. Изображения перфузии (верхний ряд) и движения стенки (нижний ряд). А — до стимуляции, Б — начало стимуляции, В — 6 месяцев стимуляции. Объяснения в тексте.

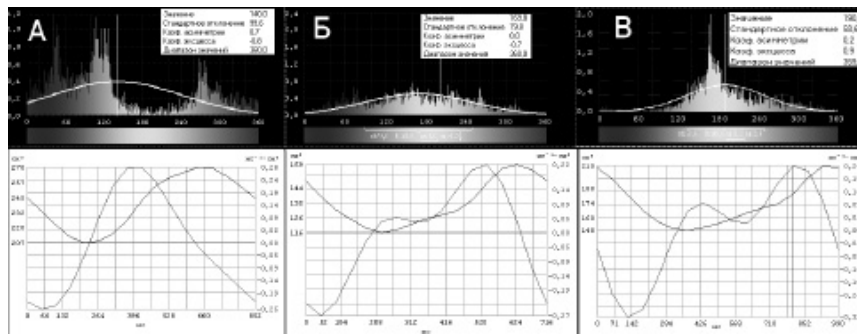


Рис.12. Гистограммы фазового изображения (верхний ряд) и кривые объем- время (нижний ряд). А — до стимуляции, Б — начало стимуляции, В — 6 месяцев стимуляции. Объяснения в тексте.

не случилось это и с общими показателями функции левого желудочка.

ПТС+ЭКГ. Заключение: по сравнению с результатами от 15 10 2009 тенденция к увеличению КСО ЛЖ = 200 мл. Улучшение диастолической функции, уменьшение внутрижелудочковой асинхронии ЛЖ, ФВ ЛЖ = 20%. При этом межжелудочковая асинхрония снизилась до 53 мсек. Первый — ПЖ. Глубоким остается снижение перфузии в боковой стенке ЛЖ.

Очевидно, уменьшение жизнеспособного миокарда в заднебоковой стенке прогностически неблагоприятно. Когда же жизнеспособный миокард в боковой стенке сохранен, прогноз становится благоприятным.

Больная П 30 лет. Диагноз: дилатационная кардиомиопатия, НК 2б, III ф. кл. по NYHA, ПБЛНПГ, QRS > 130 msec. Несмотря на проводимую терапию жалобы сохранялись. 26 05 2009 Выполнена операция имплантации трехкамерного устройства для ресинхронизации. Левосторонний электрод установлен в заднебоковой вене сердца.

Исходно (А) в боковой стенке сохранена и перфузия (верхний ряд) и движение (нижний ряд) стенки миокарда, значит, миокард в этой стенке полностью сохранен. Глубокое снижение перфузии только в нижней стенке.

После начала РСТ (Б) возбуждение от заднебоковой стенки, где установлен электрод (красная стрелка), усиливает движение передней стенки (белая стрелка).

Через 6 месяцев (В) видно практически полное восстановление функции (нижний ряд) и перфузии (верхний ряд) передней стенки ЛЖ и, даже, частичное улучшение в задней стенке, где исходно были признаки очагового кардиосклероза (красные стрелки).

Гистограммы фазового изображения ЛЖ последовательно показывают улучшение синхронности, со снижением стандартного отклонения пика гистограммы вдвое. Исходная двухпиковая гистограмма (А) означает наличие обширных зон парадоксального движения в желудочке. После ресинхронизации (Б, В) гистограмма стремится к однопиковой, с как можно более узким пиком.

Наконец, объемные показатели и ФВ ЛЖ также демонстрируют положительную динамику фун-

кции миокарда в ответ на ресинхронизирующую терапию.

ПТС+ЭКГ (21 12 2009): По сравнению с результатами от 28 05 2009 уменьшение объемов ЛЖ (КСО с 220 до 171 мл) с дальнейшим восстановлением функции передней и боковой стенки, уменьшением нарушений перфузии и патологической асинхронии по задней стенке. (уменьшение стандартного отклонения). Рост ФВ ЛЖ с 18% до 34%!

Суммируя результаты 26 наиболее цитируемых исследований ресинхронизирующей терапии Fornwalt с соавторами [35] изучили 15 часто использованных прогностических критериев. Смертность или необходимость трансплантации оценивали как отсутствие эффекта ресинхронизирующей терапии. Авторы не нашли какой-либо значительной взаимосвязи между прогностическими критериями.

Важно, что в этих исследованиях не проводилась оценка жизнеспособного миокарда радионуклидными методами. В других исследованиях, где оценка жизнеспособности все-таки проводилась, наличие кардиосклероза, его локализация [36] и размеры кардиосклероза [37] оказались главными предикторами выживаемости после ресинхронизирующей терапии.

Заключение

Очевидно, различные аспекты важны при отборе больных сердечной недостаточностью на ресинхронизирующую терапию. Должна присутствовать значительная асинхрония левого желудочка, как предмет непосредственного воздействия ресинхронизационной терапии. Необходимо, чтобы в зоне позиционирования электрода находилась ткань, способная воспринимать электрический импульс, то есть жизнеспособный миокард. Очаговый кардиосклероз в зоне позиционирования электрода препятствует ответу на ресинхронизирующую терапию, а более широкое распространение кардиосклероза не позволяет полости левого желудочка положительно реагировать на ресинхронизацию. Перфузионная томосцинтиграфия, синхронизированная с ЭКГ, позволяет получить необходимую информацию для эффективной ресинхронизации, одновременно оценить асинхронию миокарда, его жизнеспособность и функцию в одном исследовании.

Литература

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845–1853.
2. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelek M, et al. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1711–1712.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873–880.
4. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2026–2033.
5. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42: 2109–2116.
6. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003;289:2685–2694.
7. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140–2150.
8. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–1549.
9. Vardas P.E. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 2256–2295
10. Marcus J.T, Gan C.T.J, Zwanenburg JM et al., Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension *JACC.* 2008;51:750–757
11. Verbooy K, Verbeek XAAM, Peschar M, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J.*, 2005, v26, 91–98
12. Frits W. Prinzen, PhD; Angelo Auricchio, MD, PhD Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? *Echocardiography Is Not Useful Before Cardiac Resynchronization Therapy if QRS Duration Is Available* *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:70–78
13. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1–9.
14. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B. et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation.* 2004;109:978–983
15. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW. et al. Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am J Physiol.* 2002;282: H372–H379
16. Verbeek X, Verbooy K, Peschar M. et al. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:558–567
17. Verbeek XAAM, Auricchio A, Yu Y. et al. Tailoring cardiac resynchronization therapy using interventricular asynchrony: validation of a simple model. *Am J Physiol.* 2006;290: H968–H977.
18. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:12–17
19. Auricchio A, Stellbrink C, Block M. et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1999;99:2993–3001
20. Zhang Q, Fung JW, Auricchio A. et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27:1423–1430
21. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:12–17
22. Gorcsan J III, Abraham T, Agler DA. et al. American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting: a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:191–213
23. Abraham J, Abraham TP. Response to Prinzen and Auricchio. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1: 78
24. Thygesen K., et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.*, 2007, v28, 2525–2538
25. Pavel D.G., Briandet P.A. Quo vadis phase analysis. *Clin. Nucl. Med.*, 1983, v8, 564–575
26. Е.Н.Остроумов, В.Г.Наумов., М.А.Саидова и др. Сравнительный анализ параметрических изображений у больных дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца по данным радионуклидной вентрикулографии Т ер. архив, 1990, 5, 24–28
27. Е.Н.Остроумов, В.Б.Сергиенко, С.П.Голицын и др. Применение фазовых изображений в радионуклидной вентрикулографии для топической диагностики синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и источников патологических ритмов в желудочках. *Кардиология*, 1990, 2, 12–1
28. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1221–1227.
29. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D. et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2022–2030.
30. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D. et al. Reliability of QRS duration and morphology on surface electrocardiogram to identify ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2003;92:341–344
31. Toussaint JF, Lavergne T, Kerrou K, et al. Basal asynchrony and resynchronization with biventricular pacing predict long-term improvement of LV function in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:1815–1823
32. Chen J, Garcia EV, Folks RD, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:687–695
33. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT compared to tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1708–1714
34. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT compared to tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1708–1714
35. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P. et al. Agreement is poor amongst current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;121:1985–1991
36. Delgado V., van Bommel R.J., Bertini M. et al. “Long-term Survival of Ischemic Heart Failure Patients After Cardiac Resynchronization Therapy: Role of Left Ventricular Dyssynchrony, Left Ventricular Lead Position and Myocardial Scar” *Circulation.* 2009;120: S816
37. Tanaka H., Adelstein E.C., Soman P. et al. “Impact of scar burden by SPECT perfusion imaging and echocardiographic dyssynchrony on long-term outcome after cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy” *JACC.* 2010;55; A89.E840

Поступила 21/12 – 2010

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: oenmagadan@yandex.ru

[Остроумов Е. Н. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики, Котина Е.Д. — д. физ.-мат. н., доцент, Слободяник В.В. — кардиохирург, Тонкошкурова В.В. — кардиолог, Тюнзева И.Ю. — к.м.н, функциональная диагностика, Ермоленко А.Е. — к.м.н, зав. лаб. радиоизотопной диагностики, Шумаков Д.В. — врач-кардиолог].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВАРИАНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В МОРДОВИИ

Александровский А.А.^{1*}, Усанова А.А., Колпаков Е.В., Люсов В.А., Поронова Л.П.Мордовский государственный медицинский университет им. Н.П.Огарева¹, Саранск; Российский государственный медицинский университет², Москва

Резюме

Цель — количественная оценка двух факторов риска (пола и места жительства) с вариантами острого коронарного синдрома.

В 2007-2008 г. врачи Мордовии участвовали в международном регистре ОКС (ACS Registry). База данных включала ИБ 391 пациентов, госпитализированных с соответствующим диагнозом, в т.ч. 243 — в 4-ю клиническую больницу г. Саранска и 148 — в ЦРБ.

Результаты: анализ вариантов ОКС у мужчин и женщин Саранска не выявил существенных различий. Среди М и Ж, лечившихся в ЦРБ, преобладание М высоко достоверно. В группе больных с заключительным диагнозом ИМ с зубцом Q в г. Саранске разница М — Ж также была достоверной: М — 65,4% > Ж — 34,6% ($p=0,037$) так же, как и у пациентов, выписанных с диагнозом “стабильная стенокардия”, у которых соотношение М — Ж было обратным: М — 15,6% < Ж — 28,9% ($p=0,015$). В группах ИМ без зубца Q и НС можно говорить лишь о тенденции доминирования Ж. В сельской местности М, имевших ИМ с зубцом Q, было также достоверно больше: М — 66,0% > Ж — 24,0% ($p<0,03$). У больных с ИМ без зубца Q, НС и СС статистическая разница не выявлена. Многофакторный дисперсионный анализ показал, что влияние пола и места жительства на формы ИБС оказалось достоверным лишь для ОКС с подъемом ST и ИМ с зубцом Q: 2-9 % ($p<0,01-0,001$). Влияние пола и места жительства на ОКС без подъема ST, ИМ без зубца Q, НС и СС меньше 1% или равно 0 по величине и недостоверно.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, факторы риска, пол, место жительства, сила влияния.

Концепция факторов риска составляет основу профилактической кардиологии. Естественно, что на эту тему публикуется множество работ. Так, в Материалах Конгресса кардиологов 2009 г. из первых 200 тезисов 28% посвящены различным факторам риска, в Материалах Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010» из 112 тезисов в 90%, так или иначе, рассматриваются эти факторы. И, тем не менее, нельзя не согласиться с мнением академика РАМН Р.Г. Оганова и соавт., что специалисты отечественного здравоохранения не уделяют должного внимания таким ФР ССЗ, как наследственность, курение, избыточная масса тела и физическая активность. Плохо с лечением... Если прогресс в решении этой проблемы в РФ останется столь же медленным, что и ныне, уровень смертности от ССЗ в России никогда не снизится до уровня, наблюдаемого в развитых странах Европы и мира [15].

Для эффективной профилактики необходима глобальная стратегия, основанная на знании важности ФР ССЗ в различных географических регионах и среди разных этнических групп, тем более, что большинство болезней вызываются множественными ФР, многие из которых действуют опосредованно — одни через другие. Эффект ФР на риск КБС в большинстве областей мира неизвестен [39, 57]. На сайте

ВОЗ приводится иное мнение — сообщается, что уже известно более 300(!) ФР КБС и инсульта. В развитых странах около 1/3 всех ССЗ обусловлено 5-ю ФР: курение (12,2%), алкоголь (9,2%), АГ (10,9%), повышенный холестерин (7,6%) и ожирение (7,4%); наряду с упомянутыми ФР имеют вес также недостаточное употребление фруктов и овощей — 3,9% и низкая физическая активность — 3,3%. Но на той же странице дается процентный «взнос» этих же факторов в ИБС, не совпадающий с только что приведенными цифрами: АГ выше оптимальных 115 мм — 49%, гиперхолестеринемия — 56%, то же недостаточное употребление фруктов и овощей — 31%, гиподинамия — 22% [43]. Во многих работах М и Ж объединяются в одну группу, хотя нет доказательств, что одни и те же ФР одинаково действуют на М и Ж, равно как и лечение [46].

Сердечно-сосудистая смертность в России, к сожалению, остается на уровне сверхсмертности [11]. По данным АНА, у М в возрастных группах 35-74 лет уровень последней в РФ составил 1555,2 /100 000 чел, в США — 283,3, в Германии — 270,8, в Англии — 262,8, в Швейцарии — 162,5, Франции — 161,5 и в Японии — 163,1. У Ж данные показатели ниже: в РФ — 659,2, в США — 145,3, в Германии — 101,3, Англии — 117,0, Швейцарии — 60,9, Франции — 68,0 и в Японии — 66,4 [42]. Преобладание числа М по сравнению с Ж

составляет: в 2,4 раза — в РФ, 2,0 — в США, 2,7 — в Германии, 2,2 — в Англии, 2,7 — в Швейцарии, 2,4 — во Франции и 2,4 — в Японии, т. е. российские показатели вполне вписываются в этот ряд.

В группе АГ Ж явно преобладают [2, 9, 13, 19, 29, 44, 49], хотя в ряде исследований зафиксировано обратное соотношение: Ж < М, в т.ч. подростков, а также имеет место и равенство М и Ж [6, 9, 18, 21].

Причины для половой дифференциации ИБС не полностью ясны. Так, в обзоре из Финляндии описаны 7090 М и 7696 Ж и взяты 2 конечные точки: генез ИБС и смерть от ИБС. Первые симптомы ИБС зафиксировали у 520 М и 208 Ж (соответственно, заболеваемость: 7334 у М и 2703/100 000 у Ж). Умерли 231 М и 63 Ж (соответственно, смертность — 3258 у М и 819/100 000 — у Ж). В данном исследовании половину (только половину!) половых различий в ИБС объясняли влиянием ФР [39].

По некоторым российским данным, частота развития ИМ у Ж меньше, чем у М, но в постинфарктном периоде ХСН развивается чаще у Ж: 46% и 22% соответственно. Нужны дальнейшие исследования [4]. Кстати, термина «хроническая СН» в МКБ -10 нет. Имеется просто СН, застойная СН, левожелудочковая СН, не уточненная СН (I50-I50.9), а вот ХСН нет [14].

Между 1981-83 гг. и 91-93гг. показатели смертности для М и Ж в США заметно уменьшились, причем намного больше для М, нежели для Ж. У Ж ИБС развивается на 10, а ИМ — на 20 лет позже, чем у М. Традиционные объяснения подобного неравенства заболеваемости между полами остаются неуловимыми. Нет внезапного увеличения КБС у Ж во время менопаузы. Первый признак болезни у Ж — стенокардия, а у М — внезапная коронарная смерть; 50% Ж со стенокардией не имеют атеросклеротической обструкции коронарных артерий, тогда как последняя отсутствует только у 17% М. В возрасте > 65 лет риск коронарной смерти для Ж — 2,7, а для М — 2,4 независимо от других ФР [53]. По другим данным, Ж с выраженной клинической картиной болезни имели более высокий риск смерти (4% против 3%, $p < 0,01$), но через 6 мес наблюдения статистически значимое превышение превратилось в тенденцию [35, 44]. Наибольшее количество случаев ИМ у молодых М (< 40 лет) было на Среднем Востоке (12,6%), в Африке (10,9%), в Южной Азии (9,7%). Показатели ИМ у молодых Ж были наименьшими в Китае и Гонконге (1,2%), в Южной Америке (1,0%), в Центральной и Восточной Европе (0,9%) [54].

Интересно сообщение в BMJ практикующего врача Kendrick M., где отмечается, что результаты исследований у М и Ж часто не совпадают. Из его данных следует вывод, что у Ж статины применяться не должны [40]. Аналогично мнение проф. Grundy SM из медицинского центра Далласа. Несмотря на то,

что он консультант компаний, сбывающих эту группу лекарств, его заключение о положительном действии статинов начинается с утверждения, что Ж, имеющие низкий риск ССЗ, должны избегать приема этих препаратов [37]. Есть мнение, что аспирин в малых дозах у здоровых Ж снижает риск инсульта, но не ИМ [47].

И все-таки считается, что ИБС чаще встречается у мужчин. Для фатального ИМ это справедливо, но для типичной стенокардии — нет: типичная СН чаще встречается у Ж, как до, так и после менопаузы. В статье западных авторов, суммирующей результаты исследования 25000 больных М и Ж из 31 страны Европы, Африки и США, приводятся данные, что распространенность стенокардии у женщин несколько выше, чем у мужчин, особенно в США, причем у «не белых» этнических групп [38].

Дополняет сказанное более ранняя, но убедительная работа, в которой анализируются данные 49250 больных ИМ (М — 59%) в 90 больницах Нью-Джерси. Ж имели более низкий статистически значимый нестандартизованный показатель выживаемости, чем М в возрасте до 70 лет. Смертность Ж была на 69% выше в группе 30-49 лет, на 21% выше в группе 50-69 лет и на 1% выше у лиц более старшего возраста. После стандартизации по возрасту, расе, сопутствующим заболеваниям, осложнениям и видам страхования, показатели смертности оставались высокими. Ж с ИБС старше, более продолжительно лечатся в стационаре, чаще имеют сопутствующую анемию, АГ, левожелудочковую дисфункцию. Им реже делают инвазивное пособие: кардиальную катетеризацию и реваскуляризацию. Они реже, чем М., имеют сопутствующие хронические болезни легких, печени, ИМ в анамнезе, аритмии. Смертность Ж в возрасте до 70 лет выше, чем у М [41].

В работе из Швеции наблюдались 53781 последовательных больных с ОКС без подъема ST из регистра RIKS-NIA с НС или с ИМ без подъема ST; Ж составили 37%. Они были старше — 73 г. против 69 лет, чаще имели в анамнезе АГ или диабет, но реже — ИМ и реваскуляризацию. После стандартизации различия в фармакологическом лечении не было, но ангиопластику чаще делали мужчинам. Не было различия М — Ж во внутрибольничной и 30-дневной смертности, но через 1 год у М смертность оказалась выше. Выводы парадоксальны: Ж лечатся менее интенсивно, особенно инвазивными процедурами, но долговременные результаты у них лучше [27]. Подобные же данные приводятся в работах из США, Северной и Южной Европы [30, 34, 45, 48, 51].

Среди лиц среднего возраста инсульт у Ж случается в 2 раза чаще, чем у М. Такие соотношения малоизвестны у больных с ИБС. Из национальных обзоров взяли данные взрослых лиц (35-54 лет) за 1988-1994 г. и 1999-2004 г. В обоих временных периодах М в возрасте 35-54 лет имели более высокую заболеваемость

мость ИМ по сравнению с Ж, но эта “брешь” за последние годы суживается. Снижение случаев ИМ имело место в 1988-1994 г.: у М — на 2,5%, у Ж — на 0,7%, а в 1999-2004 г. — на 2,2% и 1,0%, соответственно. Это не относится к *сахарному диабету, который увеличивается у обоих полов* [49]. Последнее положение вызывает вопрос: диабет «растет», частота ССЗ снижается, почему? В статье дается такая интерпретация: сахарный диабет приводит к тому, что показатели у Ж выравниваются с М. Ж. с диабетом в 2-4 раза чаще госпитализируются по поводу ССЗ. Смертность от ССЗ упала на 27% у Ж без диабета, но увеличилась на 23% у Ж с диабетом. Ассоциации между полом и диабетом не вполне понятны [47].

В Национальном регистре США с 1994 г. по 2006 г. зарегистрировано 916 380 случаев доказанного ИМ. Смертность «падала» у всех, но у Ж — больше. Уменьшение смертности в 2006 г. по сравнению с 1994 г. наиболее выражено у женщин моложе 55 лет (на 52,9%) и менее всего — у М моложе 55 лет (на 33,3%). У женщин моложе 55 лет абсолютное снижение смертности составило 2,7%, у М — 0,9%, т. е. получилась трехкратная разница. Эти «смертельные тренды» связаны с сопутствующими заболеваниями и тяжестью при поступлении в стационар на 90%, а также с вариабельностью ФР [50].

Ключевым обоснованием нашей работы являются слова академика РАМН Р.Г.Оганова, что, если не удастся обнаружить улучшения прогноза при воздействии на ФР, то эти вмешательства не могут быть рекомендованы для широкого использования [16]. Тем более, нельзя оставить без внимания пресс-релиз Роспотребнадзора от 7 апреля 2010 г., где записано: «По оценкам экспертов ВОЗ, 24% бремени всех болезней и 23% всех случаев смерти являются следствием негативного воздействия экзогенных факторов. Среди детей в возрасте 0-14 лет доля смертей от подобного воздействия составляет 36%» [22]. Фундаментальное значение имеет мнение проф. В.А.Люсова и соавт., что «в России нет одной основной причины сверхсмертности населения. Имеет место взаимодействие крайне негативных социально-психологических и социально-экономических влияний с индивидуальными «классическими» ФР». На этом фоне представляет интерес вопрос и ответ В.И.Маколкина: возможно ли снижение смертности от ИБС, и как этого достичь? «Это возможно в рамках проведения многолетней комплексной *вторичной* профилактики. Осуществление первичной профилактики весьма затруднительно. Более реальной в отношении снижения смертности от ИБС будет вторичная профилактика» [12]. Дополняет сказанное цитата Дубровиной Е.В.: «В настоящее время Россия находится в фазе очередного экономического кризиса, третьего за последнее 20-летие, обусловленного спадом мировой экономики. При этом два предшест-

вующих кризиса (начало гайдаровских реформ и дефолт 1998 г.) сопровождалось резким падением продолжительности жизни. В настоящее время руководство страны осознало, что залогом выхода из любого экономического кризиса являются инвестиции в человеческий капитал, в частности, в сферу здоровья, что нашло свое отражение в принятии таких программных документов, как Концепция демографического развития и Концепция демографической политики, а также Национальный проект «Здоровье» [5].

Исходя из вышеизложенного, **цель** нашей работы заключалась в выявлении возможной связи пола пациентов с вариантами ОКС в городских и районных (сельских) больницах РМ.

Материалы и методы

В 2007-2008 гг. врачи РМ участвовали в ACS registry. Базовым носителем данных послужили ИБ — CRF, переданные из европейского общества кардиологов через Интернет.

Юридическая и организационная работа

1. Перевод ИБ на русский язык, расшифровка и разъяснение некоторых терминов (напр., Киллип класс для острой левожелудочковой недостаточности, Нью-Йоркская классификация СН 1-IV и др.), унификация лабораторных данных в соответствии с единицами измерения, принятыми в мордовских больницах (например, расчет коэффициентов для перевода мг/дл в ммоль/л), тиражирование в типографии.

2. Был составлен и включен в ИБ лист информированного согласия пациента в соответствии с требованиями, установленными Федеральным законом от 22.06.93 № 5487-1 “Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан” (ФЗ 5487-1), который подписывался каждым пациентом, участвующим в исследовании [23].

3. Подписано письмо-рекомендация заместителя Председателя Правительства РМ для всех участников НИР.

4. Получение одобрения работы локальным этическим комитетом медицинского факультета СГМУ от 24.01.2007.

5. Научный протокол исследования из ESC также был переведен на русский язык, адаптирован и издан отдельной брошюрой. И заключение этического комитета, и указания заместителя Председателя Правительства РМ включены в Научный протокол.

6. В процессе работы обеспечена защита информации и соблюдение ее конфиденциальности в соответствии с требованиями, установленными Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 149-ФЗ “Об информации, информационных технологиях и о защите информации” и № 152-ФЗ “О персональных данных” [24, 25].

Таблица 1

Варианты ОКС у мужчин и женщин г. Саранска

Диагноз при поступлении и количество больных (n / %)		Диагноз при выписке и количество больных			
		ИМ с Q	ИМ без Q	НС	СС
ОКС с подъемом ST гор. М	31 ч./24,6%	28 ч./90,3%	2 ч./6,5%	1 ч./3,2%	0
ОКС с подъемом ST гор. Ж	19 ч./16,2%	14 ч./73,7%	5 ч./26,3%	0	0
p	>0,4	>0,2	>0,3	-	-
ОКС без подъема ST гор. М	27 ч./21,4%	4 ч./14,8%	22 ч./81,5%	1 ч./3,7%	0
ОКС без подъема ST гор. Ж	19 ч./16,2%	3 ч./15,8%	16 ч./84,2%	0	0
p	>0,6	>0,9	P>0,6	-	-
НС городск. мужчины	68 ч./54,0%	2 ч./3,0%	1 ч./1,5%	54 ч./79,4%	11 ч./16,1%
НС городск. женщины	78 ч./66,7%	1 ч./1,3%	6 ч./7,7%	45 ч./57,7%	26 ч./33,3%
p	>0,1	-	-	<0,02	>0,2
СС городск. мужчины	0	0	0	0	0
СС городск. женщины	1	0	0	0	1 ч./100%
Итого: городские мужчины	126 ч./100%	34 ч./27,0%	25 ч./19,8%	56 ч./44,4%	11 ч./8,8%
Итого: городские женщины	117 ч./100%	18 ч./15,3%	27 ч./23,1%	45 ч./38,5	27 ч./23,1%
p		>0,3	>0,7	>0,5	>0,25
Всего:	243 ч./100%	52 ч./21,4%	52 ч./21,4%	101 ч./41,6%	38 ч./15,6%
городские мужчины	126 ч./51,8%	34 ч./65,4%	25 ч./48,1%	56 ч./55,4%	11 ч./28,9%
городские женщины	117 ч./48,2%	18 ч./34,6%	27 ч./51,9%	45 ч./44,6%	27 ч./71,1%
p	>0,5	=0,032	>0,7	>0,2	=0,015
Всего:	243 ч./100%	52 ч./100%	52 ч./100%	101 ч./100%	38 ч./100%

Обозначения: ИМ с Q – инфаркт миокарда с зубцом Q, ИМ без Q – инфаркт миокарда без зубца Q, НС – нестабильная стенокардия, СС – стабильная стенокардия.

Методические нюансы работы заключались в следующем: через интернет запрашивался сайт ЕОК. Появившийся на дисплее шаблон заполнялся в соответствии с бумажной ИБ. Данные пересылались в ЕОК, где они накапливались и подвергались статистическому анализу. По запросу получали отчеты по 4-й больнице г. Саранска и отдельно – по ЦРБ. Отчет по Мордовии давался в сопоставлении с другими российскими и международными центрами. Массив группировался для ИМ с подъемом ST, плюс ИМ с блокадой левой ножки п. Гиса (STEMI + LBBB MI), ОКС без подъема ST, плюс нестабильная стенокардия (NSTEMI + Unstable Angina) и суммарные сведения (ALL = STEMI + NSTEMI + ACS). Анализировались: демография, анамнез, факторы риска, добольничное лечение, доминирующая симптоматика при поступлении, время до госпитализации и до тромболизиса, ЭКГ, лабораторные данные и т. д.

Статистический анализ

В наших исследованиях проверка соответствия цифровых данных уравнению Гаусса-Лапласа-Ляпунова (о соответствии «нормальному» распределению) выполнена путем расчета критерия λ А.Н.Колмогорова и Н.В.Смирнова. Оказалось, что $\lambda = 0,96 < \text{пороговых } 1,36$ ($p < 0,001$), т. е. данная выборка относится к генеральной совокупности с «нормальным» распределением (вероятность «нулевой» гипотезы $< 0,001$). Данный вывод обосновывает применение параметрических показателей: средней

арифметической, ее ошибки и др. Был применен дисперсионный многофакторный анализ полученных данных. Количественное выражение силы влияния факторов риска на конечный результат – развитие ОКС, ИМ или стенокардии – подсчитывали с помощью квадрата корреляционного отношения (η^2) К.Пирсона и выражали в % [7, 10, 17, 20, 26]. По своей научной доказанности данное исследование может быть отнесено к классу В [3, 31, 32, 52].

По данным ЕОК в «ACS-Registry» в 2008 г. было зарегистрировано 154 европейских медицинских центра, из них активно сотрудничали 89 (58%), в т.ч. российских – 13, из них активных – 7 (54%). Первое место по активности заняли Объединенные арабские эмираты (2 центра – 3757 больных) и Франция (5 центров – 2723 пациента). Всего исследование включало 17354 пациента, в т.ч. из РФ – 856 (5%). В РМ исследование ОКС предлагалось всем крупным больницам Саранска и районов. Откликнулись МУЗ «4-я горбольница городского округа Саранск» и 12 из 22 ЦРБ (55%). Городских больных было 243, районных – 148, всего 391 (46% от всего массива больных из России). Результаты данного исследования частично уже были опубликованы. В данной работе изучались, так называемые, немодифицируемые и мало модифицируемые ФР больных с ОКС: пол и место жительства.

Результаты

Заполнено более 500 историй болезни. Но из-за дефектов оформления в анализ включен 391 больной,

Таблица 2

Варианты ОКС у мужчин и женщин, проживающих в районах РМ

Диагноз при поступлении и количество больных		Диагноз при выписке и количество больных			
		ИМ с Q	ИМ без Q	НС	СС
ОКС с подъемом ST, М районов	44 ч./48,4%	32 ч./72,7%	10 ч./22,7%	2 ч./4,6%	0
ОКС с подъемом ST, Ж районов	22 ч./38,6%	16 ч./72,7%	6 ч./27,3%	0	0
p	>0,4	-	>0,8	-	-
ОКС без подъема ST районн. М.	11 ч./12,0%	3 ч./27,3	7 ч./63,6%	1 ч./9,1%	0
ОКС без подъема ST районн. Ж.	9 ч./15,8%	1 ч./11,1%	8 ч./88,9%	0	0
p	>0,8	>0,7	P>0,2	-	-
НС районн. мужчины	36 ч./39,6%	0	0	31 ч./86,1%	5 ч./13,9%
НС районн. женщины	26 ч./45,6%	1 ч./3,8%	1 ч./3,8%	22 ч./84,7%	2 ч./7,7%
p	>0,6	-	-	>0,6	>0,8
СС районн. мужчины	0	0	0	0	0
СС районн. женщины	0	0	0	0	0
Итого: районные мужчины	91 ч./100%	35 ч./38,5%	17 ч./18,7%	34 ч./37,4%	5 ч./5,5%
Итого: районные женщины	57 ч./100%	18 ч./31,5%	15 ч./26,3%	22 ч./38,6%	2 ч./3,6%
p	-	>0,6	>0,6	>0,9	>0,9
Всего:	148/100%	53 ч./35,8%	32 ч./21,6%	56 ч./37,8%	7 ч./4,8%
Итого: районные мужчины	91 ч./61,5%	35 ч./66,0%	17 ч./53,1%	34 ч./60,7%	5 ч./71,4%
Итого: районные женщины	57 ч./38,5%	18 ч./34,0%	15 ч./46,9%	22 ч./39,3%	2 ч./28,6%

Таблица 3

Варианты ОКС у мужчин и женщин (город + районы)

Диагноз при поступлении и количество больных		Диагноз при выписке и количество больных			
		ИМ с Q	ИМ без Q	НС	СС
М с ОКС с подъемом ST	75 ч./34,6%	60 ч./80,0%	12 ч./16,0 %	3 ч./4,0%	0
Ж с ОКС с подъемом ST	41 ч./23,6%	30 ч./73,2%	11 ч./26,8 %	0	0
p	>0,1	>0,4	>0,5	-	-
М с ОКС без подъема ST	38 ч./17,5%	7 ч./18,4%	29 ч./75,3%	2 ч./2,3%	0
Ж с ОКС без подъема ST	28 ч./16,1%	4 ч./14,3%	24 ч./85,7%	0	0
p	>0,8	>0,8	>0,3	-	-
М НС	104 ч./47,9%	2 ч./1,9%	1 ч./1,0%	85 ч./81,7%	16 ч./15,4%
Ж НС	104 ч./59,8%	2 ч./2,0%	7 ч./6,7%	67 ч./64,4%	28 ч./26,9%
p	>0,08	>0,9	>0,7	<0,02	>0,3
М СС	0	0	0	0	0
Ж СС	1/100%	0	0	0	1/100%
p	-	-	-	-	-
М итого	217 ч./100%	69 ч./31,8%	42 ч./19,4%	90 ч./41,5%	16 ч./7,3%
Ж итого	174 ч./100%	36 ч./20,7%	42 ч./24,1%	67 ч./38,5%	29 ч./16,7%
p	-	>0,2	>0,6	>0,7	>0,3
Всего:	391/100%	105 ч./35,8%	84ч./21,6%	157 ч./37,8%	45 ч./4,8%
М итого	217 ч./55,5%	69 ч./65,7%	42 ч./50%	90 ч./57,3%	16 ч./35,6%
Ж итого	174 ч./44,5%	36 ч./34,3%	42 ч./50%	67 ч./42,7%	29 ч./64,4%
p	<0,04	<0,03		<0,07	<0,07
Всего:	391/100%	105 ч./100%	84ч./100%	157 ч./100%	45 ч./100%

в т.ч. 243 (62,2%) городских и 148 (37,8%) районных жителей ($p < 0,0001$). Количество М и Ж среди городских пациентов оказалось практически одинаковым: 126 и 117 чел. (51,8 и 48,2%, $p > 0,5$). Отношение Ж: М=1:1,1. Гендерный анализ вариантов ОКС среди городских жителей не выявил существенной разницы (табл.1). Частота диагнозов разных форм ОКС при поступлении и при выписке у городских М и Ж практически одинакова, т. к. имеющиеся колебания недостоверны. То есть, в отношении диагнозов ФР «пол» «не работает». Из 25 пар сравнения (городские М и Ж) только в 3-х случаях разница оказалась достоверной.

Среди районных жителей (табл. 2) показатели иные: М – 91, Ж – 57 чел. (61,5 и 38,5%, $p < 0,007$).

В сельской местности преобладание М над Ж (М: Ж. = 1,6) высоко достоверно. Получается, что на ФР «мужской пол» наслаивается другой ФР «место жительства» – село-город, или, по-другому: в городе ФР мужской – женский пол как будто не действует, в районах же разница М – Ж высоко достоверна. Но отличия частоты диагнозов разных форм ОКС при поступлении и выписке у районных М и Ж так же, как и в г. Саранске, недостоверны.

Однако, расчеты показывают, что для получения достоверной разницы в наименьшей группе СС (районные М – 5 ч./5,5%, Ж – 2 ч./3,6%) необходимо увеличить численность этой группы в 500 раз, т. е. М со стабильной стенокардией должно бы быть 2500, а Ж

Таблица 4

Сила влияния пола (А) и места проживания (В) на формы ОКС: ОКС с подъемом ST

Фактор риска	Квадрат корреляционного отношения с ошибкой репрезентативности $\eta^2 \pm m^2$	Сила влияния в % от общего влияния всей суммы факторов	Достоверность
Пол (А)	0,0743 $\pm$ 0,0025	6,5 $\leftarrow$ 8,3	$p < 0,001$
Место проживания (В)	0,0496 $\pm$ 0,0025	4,8 $\leftarrow$ 5,2	$p < 0,001$
Суммарное действие факторов А и В	0,0750 $\pm$ 0,0072	5,6 $\leftarrow$ 9,4	$p < 0,001$

Таблица 5

Сила влияния пола (А) и места проживания (В) на ИМ с зубцом Q

Фактор риска	Квадрат корреляционного отношения с ошибкой репрезентативности $\eta^2 \pm m^2$	Сила влияния в % от общего влияния всей суммы факторов	Достоверность
Пол (А)	0,0777 $\pm$ 0,0025	6,8 $\leftarrow$ 8,8	$p < 0,001$
Место проживания (В)	0,0777 $\pm$ 0,0025	6,8 $\leftarrow$ 8,8	$p < 0,001$
Суммарное действие факторов А и В	0,0390 $\pm$ 0,0078	1,9 $\leftarrow$ 5,9	$p < 0,01$

— 1000 чел. Тогда p может оказаться $< 0,02$. Но в этом случае общий объем выборки «ОКС в сельской местности» пропорционально должен превысить 74000 чел. Это нереально. Получается, что и в этом случае (варианты ОКС у сельских М и Ж) ФР «пол» — не работает, кроме группы ИМ с зубцом Q.

Чтобы исключить гипотезу о малочисленности данной выборки для обоснованных выводов, объединили группы М и Ж (город Саранск+ районы) (табл. 3). Но и этот прием существенно не изменил достоверность итоговых цифр. За счет районных М стала достоверной разница $M > Ж$, сохранилось статистически значимое преобладание М в группе ИМ с зубцом Q, в остальном — без динамики. Получается, что распространенность ИМ без зубца Q и стенокардии в городе и сельской местности, у М и Ж статистически мало отличается, по крайней мере, с точки зрения достоверности разницы. Сводные таблицы продемонстрировали еще один важный факт: из 208 больных, поступивших с диагнозом НС, 44 чел. (21,2%) выписаны со СС: М. — 15,4%, Ж — 26,9% ($p > 0,3$). От всей группы в 391 чел. это составляет 11,2%, т. е. получается, что каждый 10-й больной, направленный в больницу с ОКС, в стационарном лечении не нуждался.

И все ж, представляет реальный интерес количественная оценка влияния разбираемых ФР на распространенность форм ОКС. Определение силы влияния

факторов риска на конечный результат — развитие ОКС, ИМ или стенокардии — выполняли с помощью подсчета квадрата корреляционного отношения ($\eta^2 \pm m^2$) К.Пирсона и выражали в % (табл. 4 и 5).

Влияние пола и места жительства больных на ОКС без подъема ST и НС оказалось мало ($< 1\%$ или $= 0$) и недостоверно ($p > 0,05$).

Влияние пола и места жительства больных на ИМ без зубца Q и НС оказалось мало ($< 1\%$ или $= 0$) и недостоверно ($p > 0,05$).

Представляет интерес подобный же расчет для 8 избранных (из начала, середины и конечной части общего списка, включающего 36 стран) государств Европы и США (табл. 6):

РФ, Болгария, Венгрия, Финляндия, США, Германия, Англия, Франция (цифры см. выше, стр. 2 — взяты из отчета АНА (Lloyd-Jones D., et al., 2009).

Полученные данные, плюс сведения из литературных источников обосновывают следующие выводы:

1. влияние пола и места проживания на ОКС с подъемом ST составляет 6-9%, а на ИМ с зубцом Q — 2-9 %. Подобное влияние в некоторых странах Европы и в США может составить 7-12%;

2. влияние пола и места проживания на ОКС без подъема ST, ИМ без зубца Q и НС мало по абсолютной величине и недостоверно;

Таблица 6

Сила влияния пола (А) и места проживания (В) на сердечно-сосудистую смертность в некоторых странах Европы и США

Фактор риска	Квадрат корреляционного отношения с ошибкой репрезентативности $\eta^2 \pm m^2$	Сила влияния в % от общего влияния всей суммы факторов	Достоверность
Пол (А)	0,0124 $\pm$ 0,0002	11,8 $\leftarrow$ 12,2	$p < 0,001$
Место проживания (В)	0,0712 $\pm$ 0,0008	7,0 $\leftarrow$ 7,1	$p < 0,001$
Суммарное действие факторов А и В	0,0793 $\pm$ 0,0098	7,7 $\leftarrow$ 8,1	$p < 0,001$

3. полученные нами данные по РМ близки к международным значениям;

4. нивелирование влияния ФР в большей степени зависит от социально-экономических мероприятий общегосударственного характера.

Литература

- Афанасьева Г.Н., Панова Т.Н., Дедов А.В. Артериальная гипертония и ее осложнения в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в г. Астрахани за период 1983-2005 г. // Российский кардиологический журнал 2010, 1, 70-72.
- Бокерия Л.А., Оганов Р.Г., Ревишвили А.Ш. (ред.) Рекомендации всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств // 2005, М; ООО Издательский дом "Золотой абрикос": 238 с.
- Гуревич М.А., Архипова Л.В. Некоторые особенности клиники и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин // Российский кардиологический журнал 2009; 3: 96-98.
- Калинина А.М., Концевая А.М., Кукушкин С.К. и др. Здоровье работников умственного труда с позиции профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты стандартизированного профилактического обследования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009, 7: 10-16.
- Калинина А.М., Концевая А.М., Белоносова С.В. и др. Реализация программного цикла профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на рабочем месте: клиническая эффективность // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010, 3: 90-97.
- Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных // Применение статистики в научной и практической работе врача, Л., 1964.
- Люсов В.А., Харченко В.И., Корякин М.В. и др. Заболеваемость населения России алкоголизмом и смертность от болезней системы кровообращения и других причин смерти. Российский кардиологический журнал. 2008. № 4. С. 79-92.
- Маколкин В.И. Возможно ли улучшение вторичной профилактики ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010, 1: 92-96.
- МКБ-10. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Выпущена изд-м ВОЗ вверила выпуск данного издания на русском языке // ВОЗ, Женева, 1995: 698.
- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Оценка выполнения рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 4: 71-75.
- Оганов Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 7: 4-9.
- Плохинский Н.А. Биометрия // М., Изд-во Московского университета, 1970: 310.
- Смирнова Е.А. Распространенность факторов риска среди больных артериальной гипертензией в Рязанской области // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009, 7: 37-42.
- Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях // М., 1968; "Медицина": 419.
С остальными источниками литературы (15-56) можно ознакомиться у авторов: aleksandrovsky@mail.ru

Abstract

The aim of the study was a comparative assessment of two risk factors (gender and residence) across different variants of acute coronary syndrome (ACS).

In 2007-2008, Mordovian doctors participated in the international ACS Registry. The database included 391 patients, hospitalised with ACS diagnosis: 243 from the Saransk City Clinical Hospital No. 4, and 148 from rural central regional hospitals (CRH).

The prevalence of different ACS variants was similar in Saransk City men and women. Among rural ACS patients, the percentage of men was higher than the proportion of women. In Saransk City patients with Q wave myocardial infarction (MI), there were more men than women (65,4% vs. 34,6%; $p=0,037$), while in their peers with stable angina (SA), there were more women than men (28,9% vs. 15,6%; $p=0,015$). Among urban patients with non-Q wave MI and unstable angina (UA), the proportion of women tended to be higher than that of men. In rural patients with Q wave MI, there were significantly more men than women (66,0% vs. 24,0%; $p<0,03$). However, no difference in gender distribution was observed for patients with non-Q wave MI, UA, and SA. Multivariate analysis demonstrated that the effects of gender and residence on CHD variants were significant only for ST segment elevation ACS and Q wave MI (2-9%; $p<0,01-0,001$). For non-ST segment elevation ACS, non-Q wave MI, UA, and SA, the size of these non-significant effects was <1%, or even 0%.

Key words: Acute coronary syndrome, risk factors, gender, residence, effect size.

Поступила 14/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: aleksandrovsky@mail.ru

[Александровский А.А. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Усанова А.А. — профессор, директор медицинского института, Колпаков Е.В. — профессор, кафедра госпитальной терапии №1, Люсов В.А. — профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1, Порунова Л.П. —].

ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ, У БЕЖЕНЦЕВ И МИГРАНТОВ Г. СУМГАИТ

Касумова Ф.Н.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, Баку

Резюме

Проведено одномоментное популяционное исследование распространенности ишемической болезни сердца и основных факторов риска последней в зависимости от характера трудовой деятельности среди беженцев и вынужденных переселенцев мужского пола в возрасте 20-59 лет, проживающих в городе Сумгаит. Обследование прошли 865 человек. Большинство различных факторов риска ИБС имеют место среди неработающих и лиц, занимающихся умственным трудом.

Самые высокие показатели по ожирению I степени ($36,4 \pm 8,4\%$), гиперхолестеринемии ($36,4 \pm 14,5\%$), гипертриглицеридемии ($72,7 \pm 13,4\%$) и дислипидемии наблюдались в IV возрастной группе, среди лиц умственного труда; самые высокие показатели по низкой физической активности ($83,0 \pm 4,0\%$), артериальной гипертензии ($77,8 \pm 3,7\%$), и гипо- α -холестеринемии ($31,3 \pm 8,2\%$) — также в IV возрастной группе, но среди временно неработающих лиц.

Таким образом, полученные нами данные говорят о наличии основных факторов риска ИБС в зависимости от характера трудовой деятельности в этом регионе, что требует проведения первичных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, беженцы и вынужденные переселенцы, характер трудовой деятельности.

Известно, что характер трудовой деятельности оказывает значительное влияние на основные показатели эпидемиологических процессов, распространение ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов риска (ФР) [1,5,9]. Характер и особенности каждой профессии сопряжены с определенным риском и указывают на склонность к различным заболеваниям [7,10]. Это в полной мере относится к ИБС [4,11].

Целью работы было изучение распространения основных факторов риска ИБС в зависимости от характера трудовой деятельности специфического контингента населения г. Сумгаит.

Материал и методы

Исследования были проведены среди трудоспособного мужского населения в возрасте 20-59 лет, проживающего в г. Сумгаит Азербайджанской Республики, со статусом беженцев и вынужденных переселенцев. На первом этапе нами был получен окончательный список избирателей в органах исполнительной власти г. Сумгаит. Выборка была сформирована из лиц мужского пола в возрасте 20-59 лет. На втором этапе для каждой возрастной группы (I группа — 20-29 лет, II группа — 30-39 лет, III группа — 40-49 лет, IV группа — 50-59 лет) произвольно были отобраны 500 человек. На очередном этапе была проведена верификация выборки. После проведения верификации из 1204 отобранных первичный скрининг прошло 865 человек, что позволяет считать более половины полученных результатов статистически достоверными.

Исследования проводились в специально отведенных помещениях в общежитиях.

Были применены унифицированные методы исследования, принятые и рекомендованные ВОЗ и их оценочные критерии. Необходимо отметить, что нами применялись известные методы обследования [3,12,13].

Артериальная гипертензия (АГ) фиксировалась в случаях, когда систолическое артериальное давление (САД) было ≥ 140 мм рт.ст. или когда диастолическое артериальное давление (ДАД) было ≥ 90 мм рт.ст. даже когда обследуемые лица за неделю до начала исследования принимали назначенные врачом гипотензивные препараты, и их показатели были ниже тех, что отмечены выше. Вес тела регистрировался на основании нижеуказанных критериев, предложенных ВОЗ: если индекс Кетле $< 18,5$, то это оценивали как заниженный вес тела, если от 18,5 до 24,9, то — нормальный вес тела, от 25,0 до 29,9 — повышенный вес тела, от 30,0 до 34,9 — ожирение I степени, от 35,0 до 39,9 — ожирение II степени и если $\geq 40,0$, то — ожирение III степени. Низкая физическая активность (НФА) была отмечена у тех исследуемых, которые в течение рабочего дня сидели более 5 часов, а в выходные не совершали пешие прогулки более 10 часов.

Лица, выкурившее хотя бы одну сигарету в день, считались курящими, равно как и принявшие спиртной напиток, хотя бы раз в месяц, считались употребляющими алкоголь.

Показатель гиперхолестеринемии (ГХС) был зафиксирован при наличии концентрации общего

холестерина в плазме крови $\geq 6,0$ ммоль/л, гипертриглицеридемии (ГТГ) при наличии концентрации в плазме крови триглицеридов $\geq 1,69$ ммоль/л и гипо- α -холестеринемии (Гипо- α -ХС) при наличии концентрации в плазме крови α -холестерина $\leq 0,9$ ммоль/л.

В соответствии с протоколом исследования, все профессии были закодированы от 01 до 09. К кодам от 01 до 04 относились заболевания лиц умственного труда, а к кодам 05 и 06 — заболевания лиц физического труда. Кроме того, в связи с тем, что временно неработающие составляли большинство, они были выделены в отдельную группу.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что распространение АГ среди временно неработающих лиц ($40,7 \pm 2,4\%$) статистически достоверно выше по отношению к лицам, занимающихся физическим ($23,9 \pm 2,5\%$) и умственным трудом ($38,6 \pm 2,5\%$), причем у лиц, занимающихся физическим трудом, отмечалось более низкое значение данного ФР.

Анализ разных возрастных групп доказывает, что в I группе у лиц, занимающихся умственным трудом, этот показатель минимальный, а у временно неработающих лиц этот показатель максимальный — $7,2 \pm 2,3\%$.

Во II возрастной группе среди лиц, занимающихся умственным трудом ($30,3 \pm 8,01\%$), показатель распространенности АГ статистически достоверно выше по сравнению с временно не работающими. У лиц, занимающихся физическим трудом, был отмечен минимальный показатель АГ ($22,2 \pm 4,2\%$). Аналогичная ситуация наблюдается и в III возрастной группе.

Наконец, в IV возрастной группе частота АГ у временно не работающих ($77,8 \pm 3,6\%$) преобладает по сравнению с лицами, занимающимися умственным трудом ($60,6 \pm 8,5\%$), а у лиц, занимающихся физическим трудом ($51,4 \pm 8,2\%$), этот показатель был в 1,5 раза ниже.

Таким образом, для всех исследуемых лиц критическими, по отношению к АГ, возрастными группами являются 40–49 и 50–59 лет. Как известно, АГ является одной из основных причин нетрудоспособности и смертности в промышленно развитых странах. Так, среди факторов риска ИБС наибольший процент общей смертности и потерь трудоспособности в России, по данным эпидемиологических исследований, приходится на АГ, составляя 35,5% и 16,3% соответственно. Аналогичная ситуация наблюдается в странах Европы, США, Японии, равно как и во всем мире [6]. В нашем исследовании АГ наиболее часто наблюдается в трудоспособном, активном возрасте — 40–59 лет, что требует особого внимания к этим возрастным группам населения.

Распространение ожирения I степени было максимальным у лиц, занимающихся умственным трудом ($21,4 \pm 3,4\%$) — более 1/5.

В I возрастной группе наблюдалось ожирение I степени у лиц, занимающихся умственным трудом было в 5 раз больше, а у временно неработающих — в 2 раза больше, чем у лиц, занимающихся физическим трудом.

Во II возрастной группе отмечен рост ожирения I степени среди всех категорий исследуемых. Естественно, что в этой возрастной группе ожирение I степени у лиц, занимающихся умственным трудом ($24,2 \pm 7,2\%$), наблюдалось в 2 раза чаще, чем у лиц, занимающихся физическим трудом ($13,1 \pm 3,4\%$).

В III возрастной группе данные показатели были равнозначны как у лиц, занимающихся умственным трудом ($18,8 \pm 5,6\%$), так и у временно неработающих ($18,4 \pm 4,2\%$).

Среди других категорий разница по данному показателю не отмечена.

В IV возрастной группе среди всех категорий исследуемых лиц было отмечено нарастание ожирения I степени, а среди лиц, занимающихся умственным трудом ($36,4 \pm 8,4\%$), этот показатель был достоверно выше (приблизительно в 2 раза).

Ожирение II степени не было отмечено в I возрастной группе.

Во II возрастной группе распространение ожирения II степени было отмечено среди временно неработающих, а у лиц, занимающихся умственным трудом ($6,1 \pm 4,2\%$), встречалось в 6 раз чаще, чем у лиц, занимающихся физическим трудом ($1,0 \pm 1,0\%$).

В III возрастной группе этот ФР не отмечался у лиц, занимающихся физическим трудом, а у лиц, занимающихся умственным трудом ($10,4 \pm 4,4\%$), встречался в 10 раз чаще, чем у временно неработающих ($1,1 \pm 1,1\%$).

В IV возрастной группе распространение ожирения II степени у всех категорий исследуемых лиц статистически не различалось, хотя на первом месте были лица, занимающиеся умственным трудом.

Среди лиц, занимающихся умственным трудом ($71,7 \pm 3,7\%$), имела место НФА, которая была максимальной, у временно неработающих последняя мало отличалась ($67,6 \pm 2,2\%$), а у лиц, занимающихся физическим трудом ($35,8 \pm 2,8\%$), была в 2 раза выше.

Максимальный показатель НФА в I возрастной группе был у лиц, занимающихся умственным трудом ($61,3 \pm 8,7\%$), затем — у временно неработающих лиц ($38,4 \pm 4,4\%$) и наименьшее значение данный ФР имел место у лиц, занимающихся физическим трудом ($29,7 \pm 5,3\%$).

Во II возрастной группе был отмечен рост частоты данного ФР среди всех категорий исследуемых лиц с преобладанием ($83,0 \pm 4,01\%$) у временно неработающих (приблизительно в 2 раза).

В III возрастной группе частота НФА возросла у лиц, занимающихся физическим ($40,0 \pm 5,7\%$) и умственным трудом ($83,3 \pm 5,4\%$), тогда как у временно неработающих ($78,2 \pm 43,4\%$) лиц этот показатель снизился.

В IV возрастной группе среди временно неработающих лиц ($78,8 \pm 3,6\%$) изменений практически не было, а у лиц, занимающихся физическим ($35,1 \pm 7,8\%$) и умственным ($66,7 \pm 8,2\%$) трудом, этот показатель понизился.

Таким образом, в отношении НФА, возраст 30-39 и 40-49 лет был критическим. Распространение пристрастия к курению практически не отличается среди временно неработающих ($57,9 \pm 2,4\%$) и лиц, занимающихся умственным ($60,0 \pm 4,1\%$) трудом, но у лиц, занимающихся физическим трудом, этот показатель был высоким ($67,4 \pm 2,8\%$).

В I возрастной группе по всем критериям было одинаковое распределение для всех изучаемых факторов.

Во II возрастной группе распространенность пристрастия к курению не отличалась среди временно неработающих и лиц, занимающихся физическим трудом, а среди лиц, занимающихся умственным трудом ($69,3 \pm 4,9\%$), данный ФР был выражен слабо. В III возрастной группе пристрастие к курению отмечалось у всех категорий обследуемых.

В IV возрастной группе не было статистически достоверной возрастной динамики данного ФР среди временно неработающих ($42,2 \pm 4,3\%$) и лиц, занимающихся умственным трудом ($57,6 \pm 8,6\%$), а у тех, кто занимался физическим трудом ($70,3 \pm 7,5\%$), отмечалось незначительное увеличение этого показателя.

Раннее употребление алкоголя у лиц, занимающихся физическим трудом ($67,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$), по сравнению с другими категориями, было достоверно более высоким.

В I возрастной группе употребление алкоголя у лиц, занимающихся физическим трудом ($58,1 \pm 5,7\%$), по сравнению с временно неработающими ($49,6 \pm 4,5\%$) и лицами, занимающимися умственным трудом ($32,3 \pm 8,4\%$), было достоверно высоким. Во II возрастной группе существенных различий среди обследованной популяции не выявлено. В III возрастной группе этот показатель среди лиц, занимающихся умственным ($75,0 \pm 6,3\%$) и физическим трудом ($70,7 \pm 5,3\%$) был максимальным (более 2/3 раз); среди временно неработающих — низким ($57,5 \pm 5,3\%$). В IV возрастной группе ситуация была аналогичной.

Среди временно неработающих употребление алкоголя после 40 лет постепенно снижалось. У лиц, занимающихся физическим трудом, этот показатель возрос от минимальной оценки в возрастной группе 20-29 лет ($58,1 \pm 5,7\%$) до максимальной оценки в 50-59 лет ($73,0 \pm 7,3\%$). Темп максимального прироста

был отмечен в возрастных группах от 20-29 ($58,1 \pm 5,7\%$) до 30-39 лет ($69,7 \pm 4,6\%$). У лиц, занимающихся умственным трудом, этот прирост имел место в возрастных группах 20-29 ($32,3 \pm 8,4\%$) до 40-49 ($75,0 \pm 6,3\%$) лет, затем снижался. Но темп максимального прироста был отмечен также в возрастных группах 20-29 ($32,3 \pm 8,4\%$) и 30-39 лет ($60,6 \pm 8,5\%$).

Распространенность гиперхолестеринемии было максимальным среди лиц, занимающихся умственным трудом ($24,2 \pm 7,5\%$), а среди лиц, занимающихся физическим трудом ($15,4 \pm 4,1\%$) — минимальным.

Максимальные показатели распространенности гиперхолестеринемии в I возрастной группе были для лиц, занимающихся умственным трудом ($20,0 \pm 17,9\%$), а минимальные — у занимающихся физическим трудом ($4,3 \pm 4,3\%$).

Во II возрастной группе этот показатель практически не отличался для неработающих и лиц, занимающихся физическим трудом ($15,0 \pm 8,0\%$ и $16,7 \pm 6,8\%$).

В III возрастной группе ранняя гиперхолестеринемия была распространена среди всех категорий обследуемых.

В IV возрастной группе самый высокий показатель был отмечен у лиц, занимающихся умственным трудом ($36,4 \pm 14,5\%$).

Распространенность гипертриглицеридемии среди лиц, занимающихся умственным трудом, было максимальным ($39,0 \pm 8,55\%$), а среди лиц, занимающихся физическим трудом, — минимальным ($24,4 \pm 4,95\%$).

В I возрастной группе высокий показатель был характерен для лиц, занимающихся умственным трудом ($20,0 \pm 17,9\%$), и низкий — у лиц, занимающихся физическим трудом ($4,3 \pm 4,3\%$).

Можно сказать, что во II возрастной группе среди неработающих лиц гипертриглицеридемия была обнаружена у каждого третьего ($30,0 \pm 10,2\%$).

В III возрастной группе самый высокий показатель был отмечен также у неработающих лиц ($37,5 \pm 9,9\%$).

В IV возрастной группе ранняя гипертриглицеридемия имела место у всех категорий обследуемых, а пик последней наблюдался в возрастной группе 50-59 лет.

Распространенность гипо- α -холестеринемии среди неработающих и лиц, занимающихся умственным трудом, практически не отличалась ($16,2 \pm 3,6\%$ и $15,2 \pm 6,2\%$), а среди лиц, занимающихся физическим трудом, этот показатель был низким ($11,5 \pm 3,6\%$).

Показатель гипо- α -холестеринемии увеличился от минимальной оценки ($6,9 \pm 4,7\%$) среди неработающих лиц в I возрастной группе до максимальной оценки ($31,3 \pm 8,2\%$) в IV возрастной группе.

Среди лиц, занимающихся умственным трудом, в I и во II возрастной группах гипо- α -холестеринемия

не была выявлена, а в III и IV возрастных группах этот показатель составил $25,0 \pm 12,5\%$ и $18,2 \pm 11,6\%$ соответственно. У лиц, занимающихся физическим трудом, гипо- α -холестеринемия не отмечена в I возрастной группе, а в других возрастных группах по этим разница была незначительная.

В исследованиях ряда авторов установлено, что атеросклероз достоверно чаще развивается у работников умственного труда. При оценке профессиональной деятельности в развитии атеросклероза ведущее значение имеет низкая физическая активность, нервно-психическое напряжение. Механизм влияния физической нагрузки на атеросклеротический процесс связывают с уменьшением массы тела, снижением холестерина и других липидов, нормализацией свертывающей системы крови. Факторы, связанные с умственным трудом, практически нивелируют различия в выраженности атеросклероза между этническими группами [2]. Так, урбанизация также является фактором риска развития атеросклероза: у городских жителей чаще развиваются атеросклеротические поражения венечных артерий и, следовательно, заболевания, сопряженные с ним — АГ и СД, при этом в генезе последних достаточно выражены разные пропорции умственного и физического труда [2].

Наши данные подтверждают эту концепцию и согласуются с результатами других авторов [2], в трудах которых установлено, что из 9 основных ФР ИБС наиболее значимыми были возраст (37%), АГ (17%) и профессиональная гиподинамия (11%). Таким образом, наши данные о различии таких ФР, как АГ, НФА у лиц умственного и физического труда, особенно в активном, трудоспособном возрасте — 40-59 лет — согласуются с данными других авторов [2,6] и свидетельствуют о необходимости учета ФР трудовой деятельности в профилактике ИБС.

Интересно отметить, что в исследованиях Трубачевой И.А. [8] установлено, что выживаемость мужчин 25-64 лет г.Томска зависит от социального градиента, формируемого уровнем образования, профессиональным статусом и семейным положением,

причем выявлено, что лучшая выживаемость наблюдается у лиц с высшим образованием, несколько хуже — у лиц со средним образованием и наиболее неблагоприятный профиль выживаемости имеют лица с низким уровнем образования. Интенсивность формирования общей смертности по значению показателя общего риска выше при экспозиции низкого уровня образования [8]. Таким образом, полученные нами данные подтверждают мнения наших коллег и свидетельствуют о том, что внутри популяции имеются существенные различия ФР ИБС, дифференцированных по уровню образования и, соответственно, характеру трудовой деятельности: большему риску подвергаются люди умственного труда с низкой физической активностью.

Заключение

Анализ частоты встречаемости факторов риска среди всех категорий обследованных лиц в зависимости от характера трудовой деятельности показал широкую распространенность этих факторов. Связь с трудовой деятельностью в значительной степени влияет на формирование эпидемиологической ситуации. А относительно различных возрастных групп, изученные факторы риска среди неработающих лиц наиболее распространены в IV возрастной группе.

Особого внимания требуют временно нетрудоспособные лица, т. к. их бытовая и финансовая неустроенность, а также снижение активного образа жизни способствуют увеличению частоты факторов риска, которые являются причиной усиления распространенности атеросклероза и его последствия — ишемической болезни сердца. В будущем это может привести к увеличению смертности и инвалидности, а также к росту распространенности таких патологических состояний, как ИБС, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и т. д.

Полученные нами результаты демонстрируют, что во всех категориях обследуемых имеет место достаточно напряженная эпидемиологическая ситуация, которая требует незамедлительных мер по проведению первичных профилактических мероприятий.

Литература

1. Акимов Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Распространенность факторов риска ишемической болезни сердца, информированность и риск сердечно-сосудистой смерти в различных профессиональных группах открытой популяции Тюмени // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2004; № 3, с.2-7.
2. Баласанянц Г.С. Эпидемиология сердечно — сосудистых заболеваний. Санкт-Петербург:2009.стр.1-6.
3. Зейналов А.Ф. Ишемическая болезнь сердца и нарушения углеводного обмена в популяции трудоспособного возраста города Баку // Кардиология 2005, № 5, с. 21-23.
4. Климов А.Н. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Л: Медицина, 1989, с.111-123.
5. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Константинова О.С. и др. Эпидемиология ишемической болезни сердца у мужчин 20-54 лет, занятых физическим и умственным трудом, в некоторых популяциях СССР (кооперативное исследование)// Тер.архив 1989, № 5, с.79-86.
6. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно — сосудистых заболеваний. Москва. Изд. ГЭО ТАР-Медиа.2009. стр.204 (9-10).
7. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди коренного и пришлого населения Севера. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Тез. Докл., Москва, 2003, с. 302.
8. Трубачева И.А. Популяционные закономерности сердечно — сосудистого риска у мужчин 25-64 лет средне-урбанизированного города Западной Сибири. Автореф. дисс. д.м.наук. Томск.2008.
9. Чепурина Н.А., Мамедов М.Н., Деев А.Д. и др. Оценка 10-летней динамики факторов риска и суммарного сердечно-сосудистого риска в когорте мужчин, занятых в сфере интеллектуального

- труда// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, № 7, с. 19-22.
10. Шадрина О.В., Коимова Т.М., Константинов В.В. и др. Эпидемиология дислипидемий среди мужчин Якутска в связи с факторами риска, этнической принадлежностью, уровнем образования и характером трудовой деятельности// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002, № 4, с.14-16.
11. Clara V.W. The successes and failures in the primary prevention of coronary disease// Rev. Port. Cardiol., 1999, v 36, № 8, p. 47-56.
12. Reddy K., Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries// Circulation. 1998, № 97, p. 596-601.
13. Vartiainen E., Jousilahti P., Pietinen P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972- 1997// Intern.J. Epidemiology 2000, № 29, p. 49-56.

Abstract

This cross-sectional population study of the prevalence of coronary heart disease (CHD) and major coronary risk factors, in regard to work type, was performed among male refugees and migrants settled in Sumgait City (n=865; age 20-59 years). The prevalence of coronary risk factors was generally higher in non-working individuals and non-manual workers.

The highest prevalence of Stage I obesity ($36,4 \pm 8,4\%$), hypercholesterolemia ($36,4 \pm 14,5\%$), hypertriglyceridemia ($72,7 \pm 13,4\%$), and dyslipidemia was observed in the age group IV, among non-manual workers. The highest prevalence of low physical activity ($83,0 \pm 4,0\%$), arterial hypertension ($77,8 \pm 3,7\%$), and hypo- α -cholesterolemia ($31,3 \pm 8,2\%$) were also registered in the age group IV, but among non-working participants.

Therefore, our results not only confirm the association between the prevalence of major coronary risk factors and work type among refugees and migrants residing in Sumgait City, but also point to the need for primary preventive interventions in this population.

Key words: Coronary heart disease, risk factors, refugees and migrants, work type.

Поступила 10/09 – 2010

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПРОБЛЕМА КОНТРАСТИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ В КАРДИОЛОГИИ

Туренко О.И.^{1,2*}, Лебедева А.Ю.¹, Гордеев И.Г.², Волов Н.А.²

ГУЗ “Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова” ДЗ¹, Москва; ГОУ ВПО “Российский государственный медицинский университет Росздрава”, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета², Москва

Резюме

Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) является актуальной проблемой кардиологии, связанной с широким распространением рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на ежегодное проведение большого количества коронароангиографических исследований и интервенционных вмешательств на артериях коронарного русла, в настоящее время недостаточно внимания уделяется проблеме почечных осложнений рентгеноконтрастных процедур. В литературном обзоре рассмотрена связь КИН с повышением заболеваемости, смертности и продолжительности госпитализаций. Определена частота развития КИН по данным различных исследований. В статье рассмотрены наиболее значимые патогенетические механизмы КИН. Особое внимание уделено факторам риска КИН. С целью профилактики КИН предложены методы коррекции модифицируемых факторов риска. В обзоре представлены современные подходы к профилактике КИН с учетом их эффективности.

Ключевые слова: контрастиндуцированная нефропатия, заболевания сердечно-сосудистой системы, факторы риска, профилактика.

В настоящее время рентгеноконтрастные методы исследований широко применяются в диагностике самых разнообразных заболеваний. Возможно проведение контрастирования желудочно-кишечного тракта, внутренних органов, полостей тела и сердечно-сосудистой системы. Введение рентгеноконтрастных средств (РКС) необходимо при проведении холангиохолецистографии, урографии, пиелографии, цистографии, гистеросальпингографии, миелографии, сиалографии, артрографии, ангиографии, вентрикулографии, рентгенодиагностики заболеваний ЖКТ, а также компьютерной томографии с контрастированием.

Визуализация сосудов коронарного русла имеет большое значение для диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. С целью визуализации коронарных артерий и проведения реваскуляризации миокарда больным ишемической болезнью сердца проводят коронароангиографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием рентгеноконтрастных средств. Как и большинство инвазивных процедур, интервенционные вмешательства на сосудах коронарного русла связаны с риском осложнений. Возможные осложнения эндоваскулярных вмешательств включают в себя смерть пациента, развитие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, необходимость проведения экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ), развитие контрастиндуцированной нефропатии (КИН) и осложнения в местах доступа к сосудам – такие, как кровотечение, окклюзия, рассечение, псевдоаневризма и артериовенозная аневризма [60].

В настоящее время в России недостаточно внимания уделяется проблемам почечных осложнений при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях. В связи с широким распространением диагностических и лечебных процедур с использованием рентгеноконтрастных препаратов, КИН и сегодня является актуальной проблемой в клинической практике кардиологов. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, нефропатия, вызванная применением контрастного вещества, определяется как острое нарушение функции почек, возникающее в течение 48 – 72 часов после внутрисосудистого введения РКС, характеризующееся повышением концентрации сывороточного креатинина более чем на 25% или на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) от исходного уровня при отсутствии других причин [45]. Среди альтернативных причин ухудшения функции при ЧКВ, не связанных с применением РКС, следует рассматривать эмболизацию холестерином при катетеризацию коронарной артерии, сопровождающуюся, как правило, кожными, неврологическими и другими симптомами [6, 53], нефротоксичные эффекты других лекарственных препаратов и ишемическую нефропатию. Обычно креатинин сыворотки достигает максимального значения на 2-й или 3-й день после применения РКС, а затем возвращается к исходному значению в течение 2 недель [13]. Тем не менее, развитие КИН ассоциировано с повышением заболеваемости, смертности и продолжительности госпитализации [58,75]. КИН является третьей ведущей причиной госпитальной острой почечной недостаточности (ОПН), ассоциированной

с длительной госпитализацией, необходимостью проведения гемодиализа и высокой смертностью как в течение госпитализации, так и после выписки больного из стационара [27,48]. В исследовании Chong E. et al. среди 3036 пациентов, подвергшихся ЧКВ, у пациентов с КИН отмечена более высокая смертность через месяц и через 6 месяцев после проведения процедуры, составляющая 14,5% и 1,1% и 17,8% и 2,2% соответственно [18]. Пациенты, у которых после проведения ЧКВ на коронарных артериях возникла КИН, находясь в группе высокого риска смерти и развития ИМ через 6 месяцев, 1 год и 5 лет после процедуры [42, 56]. Проанализировав данные 7586 пациентов, которым были проведены ЧКВ, Rihal C.S. et al. **пришли к заключению, что внутрибольничная смертность 254 пациентов с развившейся КИН более чем в 10 раз превысила смертность пациентов без КИН** [52]. Похожие результаты были получены и в исследовании Marenzi G. et al., **оценивающим внутрибольничную смертность больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ с КИН и без нарушения функции почек после применения РКС** [39]. Согласно Senoo T. et al., **летальность в период госпитализации у больных острым коронарным синдромом с КИН составила 9,6%, что приблизительно в 3 раза превысило летальность пациентов без КИН** [57]. По данным McCullough P.A. et al., **проанализировавших 1826 случаев интервенционных вмешательств, внутрибольничная смертность составила 1,1% у пациентов без КИН, 7,1% — у пациентов с КИН без диализа и 35,7% — у пациентов с КИН, которым потребовалось проведение заместительной почечной терапии** [42]. В работе Bartholomew B.A. et al. **были подтверждены неблагоприятные краткосрочные исходы, связанные с КИН: при анализе 20500 пациентов, подвергшихся ЧКВ, было выявлено, что у пациентов с КИН риск ИМ выше в 6 раз, риск реокклюзии — в 11 раз, а риск смерти — в 22 раза, чем у пациентов с нормальной функцией почек** [12]. Отмечено также неблагоприятное влияние КИН на долгосрочный прогноз у больных ИБС. Исследование случаев ЧКВ по реестру клиники Мейо выявило, что только 88% пациентов с КИН прожили год и 55% прожили 5 лет после проведения эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Аналогичные показатели у пациентов без КИН составили 96% и 85% соответственно [52].

Также отмечено, что КИН может стать одной из причин других осложнений ЧКВ — таких, как смерть пациента, инфаркт миокард, инсульт. По данным Rihal et al., частота инсульта, как осложнения ЧКВ, составляла 0,03% у пациентов без КИН, увеличиваясь в 40 раз у пациентов с КИН (1,2%) [52].

Частота развития КИН значительно отличается в различных исследованиях и зависит от наличия факторов риска, особенно от предшествующего нарушения функции почек, наличия сахарного диабета,

класса и объема используемого при КАГ и ЧКВ контрастного препарата, составляя до 5% у пациентов с нормальной функцией почек и до 50-90% у пациентов со значительным нарушением функции почек [1]. По данным Morgos S.K. et al., частота КИН у пациентов с нормальной функцией почек составляет менее 5%, у пациентов с факторами риска частота КИН может достигать 20-30% [45]. Согласно данным Thomsen H.S. et al., **частота КИН у пациентов с нормальной функцией почек варьирует от 0 до 5%, а предшествующее повреждение почек увеличивает частоту КИН до 12-27%** [70]. Так, Shema L. et al. отметили, что среди 1111 пациентов риск КИН составил 4,6%, при этом в группе пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом риск варьировал от 14,1% до 44% [58]. Больные острым ИМ имеют более высокий риск развития КИН. На основании анализа 561 случая ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ Marenzi G. et al. приводят данные о развитии КИН в 20,5% случаев [39]. По данным Senoo T. et al., частота развития КИН у 338 пациентов острым коронарным синдромом составила 28% [57]. Больные ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ **имеют даже больший риск КИН по сравнению с больными ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ**, вероятно, в связи с тем, что большинство из них относятся к более старшей возрастной группе и многие из них страдают сахарным диабетом. Wickenbrock I. et al. проанализировали 392 случая ЧКВ у больных острым ИМ, выявив при этом, что частота КИН у пациентов с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ составила 10,8% и 12,2% соответственно. Не получив статистически значимых различий в частоте КИН, авторы обращают внимание на использование значительно большего количества контрастного вещества для проведения реваскуляризации миокарда у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [75].

Согласно современным данным, КИН возникает в результате комбинации нескольких патогенетических механизмов, среди которых можно выделить следующие: токсическое и ишемическое повреждение эпителиальных клеток канальцев, обструкцию канальцев, повышение вязкости крови и мочи, повышение внутриканальцевого давления при развитии осмотического диуреза, вазоконстрикцию сосудов вследствие повышения активности вазопрессина, эндотелина, аденозина и др. факторов, уменьшение вазодилатации вследствие снижения активности оксида азота, простагландинов, повышенное потребление кислорода, медуллярную ишемию почек [1,13]. Среди других возможных механизмов развития КИН в настоящее время рассматриваются агрегация эритроцитов [36] и снижение способности эритроцитов к деформируемости, связанные с применением РКС [4,5], вследствие чего снижается возможность

прохождения эритроцитов через капиллярное русло и уменьшается транспорт кислорода в ткани. Другим важным фактором формирования КИН, возможно, является повышение продукции свободных радикалов с развитием их прямого токсического эффекта на почки при использовании РКС [11].

Выделяют 2 группы факторов риска КИН: связанные с применяемым РКС и связанные с состоянием пациента. В развитии КИН имеют значение осмолярность, вязкость РКС, объем (доза) вводимого препарата, путь его введения и повторное использование РКС в течение 48 часов. По осмолярности РКС разделяют на высоко-, низко- и изоосмолярные. Высокоосмолярные ионные РКС (осмолярность > 1600 мОсм/кг H_2O при $37^\circ C$), например амидотризоат, начали применяться еще в 50-е годы прошлого столетия. В связи с высокой токсичностью (по данным различных наблюдений частота побочных эффектов составила от 10% до 50%) они были вытеснены низкоосмолярными препаратами [54], осмолярность которых в два — три раза превышает осмолярность крови (< 850 мОсм/кг H_2O). К ним относятся йогексол, йопромид и др. Низкоосмолярные РКС по сравнению с высокоосмолярными уменьшают вероятность КИН у пациентов высокого риска [8]. До настоящего момента остается неясным, имеются ли клинически значимые различия в нефротоксичности между отдельными препаратами в группе низкоосмолярных РКС [61]. Наиболее современный РКС — йодиксанол, является изоосмолярным (290 мОсм/кг H_2O), осмолярность его соответствует осмолярности крови, его применение сопряжено с наименьшим количеством побочных эффектов. В некоторых работах была продемонстрирована меньшая вероятность развития КИН у пациентов высокого риска при применении изоосмолярных РКС по сравнению с низкоосмолярными [8,28,50]. Так в исследовании Nephric, включающем 129 пациентов высокого риска с наличием почечной недостаточности (уровень креатинина составил 1,5 — 3,5 мг/дл) и сахарного диабета, частота развития КИН в группе пациентов, получавших йодиксанол была в 11 раз меньше, чем в группе пациентов, получавших йогексол [8]. По данным Nie B. et al., у 208 больных высокого риска с почечной недостаточностью (клиренс креатинина составил от 60 мл/мин и ниже), которым проводилась КАГ или КАГ с ЧКВ, частота КИН была значительно ниже в группе йодиксанола, чем в группе йопромид, составляя 5,7% и 16,7% соответственно [50]. По данным других исследований [7,74], различия в частоте КИН при применении низкоосмолярных и изоосмолярных РКС статистически незначимы, однако при применении контрастного вещества в высоких дозах (> 340 мл) преимущества все же остаются на стороне изоосмолярных РКС [74]. Сравнивая нефротоксичность ионных (амидотрихоат) и неионных РКС

(йогексол) при анализе 1196 рентгеноконтрастных процедур, Rudnick M.R. et al. пришли к заключению, что нефротоксичность ионных препаратов выше, чем неионных. Частота КИН составила 7 и 3% соответственно [54].

Ранее проведенные исследования позволили предположить наличие связи между развитием тромбоз — зависимых осложнений интервенционных вмешательств и типом применяемых РКС. Отмечено влияние контрастных препаратов на каскад коагуляции и активацию тромбоцитов. In vitro все РКС имеют свойства антикоагулянтов. При соединении контрастных веществ с цельной кровью в исследованиях были отмечены практически полное отсутствие активации тромбоцитов в течение 30 минут для йоксаглата, быстрая активация тромбоцитов в течение 1 минуты для йогексола, активация тромбоцитов в течение 30 минут для йодиксанола [19]. По результатам некоторых исследований было установлено, что ионные РКС (например, амидотризоат и йоксаглатовая кислота) увеличивают время образования сгустка, а неионные РКС способствуют тромбообразованию [5]. В исследовании VIP [14] было включено 1411 больных со стабильной и нестабильной стенокардией и безболевым ишемией миокарда, которым проводились стентирование или транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий. Из исследования были исключены пациенты, имеющие ФВ менее 35% или недавно перенесшие ИМ. ИМ, инсульт, смерть, необходимость экстренной реваскуляризации в течение 2 дней были отмечены у 4,7% пациентов в группе йодиксанола и у 3,9% — в группе йоксаглата.

В исследовании Court, многоцентровом, рандомизированном с двойным слепым контролем были включены 856 больных высокого операционного риска (со стенокардией покоя в течение 48 часов, с острым Q — или не Q-ИМ в течение 72 часов, включая пациентов с неэффективным тромболизисом, ранней постинфарктной стенокардией). В группу йодиксанола вошли 405 пациентов, в группу йоксаглата — 410, обе группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам, по видам проведенных интервенционных вмешательств, по объему вводимых РКС. Пациенты с креатинином более 2,0 мг/дл были исключены из исследования. В группе йодиксанола частота тромбоз — зависимых осложнений (инсульта, смерти, экстренного АКШ, системной артериальной тромбоэмболии, экстренной повторной катетеризации) была достоверно меньше, чем в группе йоксаглата (5,4% и 9,5 % соответственно). Преимущества йодиксанола перед йоксаглатором были определены за счет меньшей частоты развития окклюзий (0,7% и 2,4%) и нефатальных ИМ (2,0% и 4,4%). В группе йодиксанола также была отмечена более высокая частота достиже-

ния ангиографического успеха (92,2 и 85,9%). Интересен тот факт, что по результатам исследования наибольшие различия в развитии тромбоз — зависимых осложнений отмечены в группе пациентов, не получавших абсиксимаб (1,7 % — в группе йодиксанола и 8,1% — в группе йоксаглата) [20].

Таким образом, более низкий тромбогенный потенциал ионных РКС *in vitro* не проявился при проведении ЧКВ у больных при использовании рутинной дезагрегантой и антикоагулянтной терапии.

В развитии КИН большое значение имеет объем вводимого РКС [39,43,52]. Taliercio C.P. et al. еще в 1986 г., наблюдая за 139 пациентами с почечной недостаточностью (креатинин 2,0 мг/дл и выше), которым проводилась КАГ, отметили, что в группе пациентов с объемом используемого РКС менее 125 мл частота КИН, выявляемая как повышение уровня креатинина на 1 мг/дл или больше от исходного, составила 2 %, а в группе с объемом вводимого контрастного вещества более 125 мл — 19%. [66].

Rahman M.M. et al. также подтвердили, что объем РКС имеет большое значение в развитии КИН — при анализе данных 245 пациентов, подвергшихся КАГ или ЧКВ было выявлено, что при развитии КИН в 86,4% случаев использовалось более 100 мл РКС [51].

По данным McCullough P.A. et al., среди 1869 больных, которым проводилось ЧКВ, в группе пациентов, получивших менее 100 мл контрастного вещества, никому не потребовалось проведение диализа. [42]. Ретроспективные исследования позволили предположить, что применение менее 30 мл контрастного вещества для диагностической КАГ и менее 100 мл для ЧКВ позволит значительно снизить риск развития КИН [43]. В работе Freeman R.V. et al. были проанализированы 16592 случая ЧКВ с использованием низкоосмолярных РКС, что позволило предложить для расчета максимальной рекомендованной дозы контрастного вещества (MRCD) следующую формулу: $MRCD = 5 \text{ мл} \times \text{масса тела (кг)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}$. В данном исследовании КИН, требующая проведения диализа, и внутрибольничная смертность были значительно выше в группе пациентов с превышением MRCD [24]. Для пациентов высокого риска с целью снижения объема РКС рекомендуется использовать меньшие размеры катетеров при проведении КАГ и ЧКВ и отказаться от проведения вентрикулографии [26]. Имеет значение и путь введения РКС. Так отмечено, что РКС является менее токсичным при внутривенном введении, чем при внутриартериальном в почечные артерии или в аорту проксимальнее отхождения почечных артерий, что значительно повышает концентрацию РКС в почке и способствует большему ее повреждению [70].

К факторам риска, связанным непосредственно с состоянием пациента, увеличивающим риск разви-

тия нефропатии при применении РКС, следует отнести возраст пациента, предшествующее нарушение функции почек, сахарный диабет, гиповолемию, применение нефротоксичных лекарственных препаратов, таких как аминогликозиды, циклоспорин А, амфотерицин В, нестероидные противовоспалительные препараты и др. [43].

Хроническая болезнь почек с почечной недостаточностью — главный предрасполагающий фактор КИН [55]. Риск КИН обратно пропорционален рассчитанной скорости клубочковой фильтрации [52]. $СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ определяет пациентов высокого риска [49]. Риск также увеличивается экспоненциально с ростом концентрации сывороточного креатинина.

Rihal C.S. et al., проанализировав более 7500 случаев ЧКВ, отметили, что КИН развивается в 22% случаев при исходном уровне сывороточного креатинина 2-2,9 мг/дл, в 4,5% случаев — при уровне креатинина 1,2-1,9 мг/дл, при нормальном уровне сывороточного креатинина риск КИН составил менее 2 % [52].

McCullough P.A. et al., проанализировав результаты ЧКВ 1869 пациентов, пришли к выводу, что в группе больных с исходным клиренсом креатинина выше 47 мл/мин ни у одного пациента не развилась острая почечная недостаточность, требующая проведения диализа [42]. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, наличие предшествующего повышения сывороточного креатинина $>120 \text{ мкмоль/л}$ и/или $СКФ < 50 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ связано с высоким риском развития ОПН после введения РКС [70]. Согласно этим же рекомендациям, сочетание 3 и более факторов — таких, как возраст > 70 лет, сахарный диабет, повторное применение РКС, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром, применение диуретиков (особенно петлевых), нефротоксичных препаратов, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия и др., также значительно повышает риск КИН [70].

Сахарный диабет — другой важный фактор ухудшения функции почек после проведения рентгеноконтрастных процедур. Согласно ретроспективному анализу данных 201 пациента, сопоставимых по уровню почечной функции до проведения КАГ, КИН значительно чаще развивалась в группе больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами без сахарного диабета, составляя 40,4% и 16% соответственно. Включение в исследование больных, сопоставимых по возрасту, уровню креатинина, скорости клубочковой фильтрации, уровню гемоглобина, фракции выброса левого желудочка, гемодинамически значимого стеноза почечных артерий, по функциональным классам недостаточности кровообращения, объему введенного РКС, позволяет предпо-

ложить наличие самостоятельной роли сахарного диабета в развитии КИН [3]. Согласно данным Rahman M.M. et al., частота развития КИН среди пациентов с сахарным диабетом составляет 36,8%, значительно превышая таковую среди пациентов без нарушения углеводного обмена (2,2%) [51].

Chong E. et al., проанализировав данные 3036 пациентов с нормальным уровнем креатинина, 36,4% которых страдали сахарным диабетом, пришли к заключению, что больные сахарным диабетом, находящиеся на инсулинотерапии, имели более высокий риск развития КИН, чем пациенты, принимающие оральные гипогликемические препараты или соблюдающие диету для коррекции гликемии; частота развития КИН в трех группах составила 18,9%, 6,8% и 3,6% соответственно [18]. В других работах было выявлено, что только сочетание сахарного диабета с нарушением функции почек имеет значение в развитии КИН [54,70]. Manske C.L. et al., проанализировав данные пациентов инсулинзависимым сахарным диабетом с уровнем креатинина 522 мкмоль/л (5,9 мг/дл), пришли к заключению, что, несмотря на использование низкоосмолярных РКС и проведение адекватной гидратации, риск КИН составил 50%. Риск КИН оставался высоким даже при использовании менее 100 мл РКС и его удалось снизить лишь при использовании менее 30 мл контраста. Проведение диализа потребовалось 15 % пациентов [38]. По данным Thomsen H.S. et al., сахарный диабет без поражения почек не является фактором риска КИН [70].

В проведенных работах отмечены различные наиболее значимые факторы риска КИН.

В 2003 году Lindsay J. et al. выделили следующие независимые причины КИН: отек легких, пластика артерии, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов и артерий головного мозга, неврологические события и объем РКС [37].

Rihal C.S. et al. среди наиболее значимых факторов риска КИН отметили сахарный диабет, возраст, острую сердечную недостаточность, недавно перенесенный ИМ, почечную недостаточность или поражение почек, заболевания периферических сосудов и перенесенный перед ЧКВ шок [52].

Chong E. et al., проанализировав данные 3036 пациентов с нормальным уровнем креатинина, среди наиболее значимых факторов риска КИН выделили возраст, женский пол, фракцию выброса левого желудочка менее 50%, анемию (Hb менее 11 мг/дл), гипотензию с уровнем систолического давления менее 100 мм рт. ст., инсулинзависимый сахарный диабет [18].

В последние годы разработаны различные алгоритмы определения риска КИН. Факторы риска, используемые для прогнозирования КИН, отличаются в разных шкалах. Наиболее известная шкала степени риска, предложенная R. Mehran et al., включает острую или застойную сердечную недостаточность,

артериальную гипотензию, возраст старше 75 лет, анемию, сахарный диабет, объем РКС, хроническую болезнь почек, определяемую уровнем сывороточного креатинина > 1,5 мг/дл или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², применение внутриаортального баллонного контрпульсатора во время ЧКВ [43]. Суммарное количество баллов риска определяет вероятность нарушения функции почек и потребности в заместительной почечной терапии. При низкой степени риска (суммарное количество баллов риска < 5) частота развития КИН составит 7,5%, а риск необходимости заместительной почечной терапии — 0,04%; при умеренном риске (6-10 баллов) — 14,0% и 0,12%, при высоком риске (11-16 баллов) — 26,1% и 1,09% соответственно. Суммарное количество баллов > 16 определяет группу пациентов очень высокого риска, у которых частота развития КИН составит 57,3%, а вероятность потребности в заместительной почечной терапии — 12,6%. Таким образом, перед проведением КАГ или ЧКВ целесообразно оценить возможные риск и пользу процедуры.

По алгоритму Bartolomew B.A. et al., среди факторов риска КИН необходимо обратить внимание на почечную недостаточность с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, использование внутриаортального баллонного контрпульсатора во время ЧКВ, проведение ЧКВ по срочным или экстренным показаниям, сахарный диабет, острую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, заболевания периферических сосудов и применение РКС в объеме, превышающем 260 мл [12]. Суммарное количество баллов определяет риск возникновения КИН — так, при оценке факторов риска в 1 балл КИН не наблюдается, у пациентов с 9 баллами и более риск КИН возрастает до 26%.

Все факторы риска могут быть разделены на модифицируемые (объем РКС, степень гидратации пациента, применение нефротоксичных препаратов, повторное применение РКС в течение 48 часов) и немодифицируемые (сахарный диабет, хроническая болезнь почек с почечной недостаточностью, артериальная гипотензия, возраст старше 75 лет, застойная сердечная недостаточность).

С целью профилактики КИН в первую очередь необходима максимальная коррекция модифицируемых факторов риска. Перед проведением ЧКВ рекомендуется коррекция гемодинамических нарушений, отмена всех нефротоксичных препаратов. Перед проведением интервенционных процедур следует рассмотреть вопрос о возможности временной отмены мочегонных препаратов [47,62]. Терапия ингибиторами АПФ может быть продолжена, но не рекомендуется ни начинать лечение последними, ни изменять дозу этих препаратов в течение первых двух суток после введения РКС [56]. При проведении ЧКВ рекомендуется отдать предпочтение низко — и/или изоос-

молярным РКС с применением их в минимально эффективной дозе [8,39,43,50]. У больных сахарным диабетом, принимающих метформин, следует решить вопрос о его отмене в связи с опасностью развития лактацидоза при нарушении функции почек [29], так как 90% метформина элиминируется в течение 24 часов через почки. Почечная недостаточность (уровень креатинина > 140 мкмоль/л или СКФ < 70 мл/мин) может привести к задержке бигуанидов в тканях и к развитию лактацидоза. По данным Thomsen H.S. et al., нет убедительных доказательств влияния РКС на развитие лактацидоза, вызванного приемом метформина, у пациентов с уровнем креатинина < 130 мкмоль/л. Это осложнение практически всегда выявляется у пациентов со сниженной функцией почек до проведения рентгеноконтрастных процедур [69]. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, при нормальном уровне креатинина прием метформина следует прекратить с начала рентгеноконтрастного исследования и возобновить через 48 часов после процедуры в случае сохранения уровня креатинина в пределах нормальных значений, при сниженной функции почек прием метформина следует прекратить за 48 часов до процедуры. В экстренных случаях при сниженной функции почек или невозможности определения уровня креатинина следует рассмотреть альтернативные методы визуализации артерий коронарного русла. Во всех случаях рекомендованы мониторинг уровня сывороточного креатинина, лактата, рН крови, достаточная гидратация, использование только низко- и изоосмолярных РКС, контроль симптомов лактацидоза, включающих тошноту, рвоту, снижение аппетита, эпигастральные боли, сонливость, тахипное, жажду, диарею и др. [69].

Наиболее простым и эффективным способом профилактики КИН считают гидратацию пациента перед и после ЧКВ. Во многих исследованиях изучались тип, количество, длительность и способ применения лекарственных препаратов для профилактики КИН [62,64,67,71]. В качестве превентивных лекарственных средств были предложены различные препараты: 0,9% и 0,45% растворы хлорида натрия, раствор бикарбоната натрия, раствор 5% декстрозы, раствор Рингера. По данным исследований, наиболее эффективным препаратом для предупреждения КИН оказался 0,9% раствор хлорида натрия [9,24,30]. Так, Mueller C. et al. при изучении частоты развития КИН у 1620 пациентов, подвергшихся ЧКВ, установили, что случаи КИН значительно реже встречались в группе пациентов, получавших 0,9% раствор хлорида натрия, по сравнению с группой пациентов, получавших 0,45% раствор хлорида натрия, составляя соответственно 0,7% и 2,0% [47]. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в этой области, на настоящий момент нет общепринятых

рекомендаций по применению 0,9% раствора хлорида натрия как средства профилактики КИН. Marc J. Schweiger et al. рекомендуют с целью профилактики КИН вводить суммарно парентерально, по крайней мере, 1000 мл физиологического раствора хлорида натрия, начиная как минимум за 3 часа до ЧКВ и продолжая, по меньшей мере, 6-8 часов после эндоваскулярного вмешательства. Рекомендуемая начальная скорость инфузии составляет 100-150 мл/час, в дальнейшем скорость инфузии определяет состояние пациента. Необходимо соблюдать должную осторожность у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и у пациентов с сердечной недостаточностью [56].

Mueller C. et al. рекомендуют проводить инфузию физиологического раствора хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/час, начиная с 8 часов утра в день процедуры и заканчивая 8 часами утра на следующий день [47].

Согласно данным Rudnik M.R. et al., для профилактики КИН следует проводить инфузию 0,9% раствора хлорида натрия в объеме 100 мл/час в течение 4 часов до КАГ и в течение 24 часов после процедуры [54,70]. По другим рекомендациям, следует придерживаться следующего режима гидратации пациента: введение 0,9% раствора хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/ч в течение 6-12 часов до процедуры и 12-24 часов после процедуры [2]. Следует отметить, что по литературным данным рекомендации по длительности гидратации значительно варьируют [47,56].

Индивидуально следует рассмотреть вопрос о проведении гидратации у пациентов с застойной сердечной недостаточностью — в таких случаях проведение гидратации следует проводить под контролем параметров центральной гемодинамики и диуреза.

По данным многих исследований, наиболее эффективный путь введения физиологического раствора хлорида натрия для профилактики КИН — парентеральный [9,47,56]. Но в работе Dussol B. et al. среди 312 пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии гидратация, проводимая перорально, была столь же эффективной как и внутривенная гидратация, частота развития КИН составила 6,6% и 5,2% соответственно [23]. По рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, при отсутствии противопоказаний к приему жидкости перорально следует рекомендовать потребление по меньшей мере 500 мл жидкости до КАГ и/или ЧКВ и 2400 мл жидкости в течение 24 часов после проведения рентгеноконтрастной процедуры [70].

Лишь в одном исследовании в качестве превентивной меры ухудшения функции почек раствор бикарбоната натрия оказался значительно эффективнее 0,9% раствора хлорида натрия. В исследование были включены пациенты с хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина ≥ 97.2 мкмоль/л). Из 60 пациентов после гидратации рас-

твором бикарбоната натрия КИН возникла только у одного из них (1,7%). Из 59 пациентов после гидратации физиологическим раствором хлорида натрия КИН была выявлена у 8 пациентов (13,6%). У включенных пациентов высокого риска режим инфузии бикарбоната натрия составил 3 мл/кг/ч за час до процедуры и 1 мл/кг/час в течение 6 часов после процедуры [44].

Н-ацетилцистеин, обладающий эффектами антиоксиданта и вазодилатора в связи со стимуляцией образования оксида азота, является доступным и безопасным препаратом, часто применяемым для профилактики КИН. В некоторых исследованиях антиоксидант Н-ацетилцистеин показал себя эффективным, убедительно продемонстрировав значительное снижение частоты КИН при его применении [15,21,68]. В работе Terpel M. et al. 83 пациента с хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина — $2,4 \pm 1,3$ мг/дл), при проведении компьютерной томографии, при которой вводилось неионное низкоосмолярное РКС, были разделены на 2 группы: получившие Н-ацетилцистеин 1200 мг в сутки и 0,45% раствор хлорида натрия до и после проведения рентгеноконтрастного исследования и получившие физиологический раствор хлорида натрия. Частота развития КИН в двух группах составила 2% и 21% соответственно [68]. В других исследованиях различий в частоте КИН в основной и контрольной группах не выявлено [17]. В работе Durham J.D. et al. различий в частоте КИН среди двух групп пациентов (уровень креатинина $> 1,7$ мг/дл), получивших 1200 мг Н-ацетилцистеина и внутривенную гидратацию до и после введения РКС и получавших только внутривенную гидратацию, получено не было, частота развития КИН составила 26,3% и 22,0% соответственно [22]. В других работах получено подтверждение нефропротективных свойств Н-ацетилцистеина лишь при использовании малых доз РКС. Так, Briguori C. et al. наблюдали две группы пациентов со сниженной функцией почек (уровень креатинина $1,5 \pm 0,4$ мг/дл), которым с превентивной целью до и после рентгеноконтрастных процедур вводился 0,45% раствор хлорида натрия внутривенно или Н-ацетилцистеин в суточной дозе 1200 мг перорально. При использовании низких доз РКС (менее 140 мл) частота развития КИН была значительно ниже в группе больных, получавших Н-ацетилцистеин и составила 8,5% и 0% соответственно, при использовании высоких доз контраста значимых различий в двух группах получено не было [17]. В настоящее время отсутствуют официальные рекомендации по режиму дозирования Н-ацетилцистеина для предупреждения КИН. Общепринято назначать препарат перорально в дозе 1200 мг за день до процедуры и в день проведения КАГ или ЧКВ. По результатам других исследований, имеются данные о большей

эффективности двойной дозы Н-ацетилцистеина (по 2400 мг за день до процедуры и в день проведения КАГ или эндоваскулярных вмешательств). При наблюдении за 224 пациентами высокого риска частота развития КИН в группе больных, суммарно получивших 2400 мг препарата, составила 11%, а у пациентов, получивших 4800 мг — 3,5% [16].

В качестве превентивной меры КИН в различных исследованиях рассматривался теofilлин. Huber W. et al., проанализировав данные двух групп пациентов с уровнем креатинина $114,3$ мкмоль/л и более, получавших для профилактики КИН 200 мг теofilлина внутривенно или физиологического раствора внутривенно за 30 минут до назначения 100 мл и более низкоосмолярного РКС, выявили более низкую частоту КИН в группе пациентов, получавших теofilлин (4% и 16% соответственно) [31]. Сравнивая эффективность Н-ацетилцистеина и теofilлина в трех группах, получающих 200 мг теofilлина за 30 минут до применения РКС, 1200 мг Н-ацетилцистеина в сутки за день до ЧКВ и в день процедуры и получающих и теofilлин, и Н-ацетилцистеин, Huber W. et al. выявили 2%, 12% и 4% частоту развития КИН в трех группах соответственно [30].

По результатам проведенного в 2008 году метаанализа (включающем результаты 41 исследования с 1966 года по 2006 год), Н-ацетилцистеин обладает более выраженным ренопротективным действием, чем гидратация, назначение теofilлина также может снизить риск КИН [32].

Проведено большое количество исследований, в которых в качестве меры предупреждения КИН были рассмотрены различные лекарственные препараты: дофамин [25], фенолдопам [65], предсердный натрийуретический пептид [35], блокаторы кальциевых каналов [34], простагландин *E1* [59], антагонисты эндотелина [73], статины [33], аскорбиновая кислота [63], аминофиллин или теofilлин [10], α -токоферол. В связи с отсутствием эффективности препаратов или противоречивыми данными клинических исследований, в настоящее время применение их для профилактики КИН не рекомендуется.

Мочегонные препараты также рассматривались как средства профилактики КИН. Однако, по данным исследования Solomon R. et al., проведенного в 1994 году, было показано, что диуретики (петлевые и осмотические) не только не предотвращают развитие КИН, но и ухудшают функцию почек после проведения эндоваскулярных процедур [62]. Частота развития КИН была максимальной в группе пациентов, получавших фуросемид (40%), средней — в группе, получавшей маннитол (28%) и минимальной — у пациентов, получавших 0,9% раствор хлорида натрия (11%).

Стратегия проведения гемодиализа после проведения рентгеноконтрастных процедур у больных

со сниженной функцией почек не снижает число осложнений, включая КИН [72,46]. Кроме того, вызывая гиповолемию, гемодиализ может усилить повреждение почки. В исследовании Vogt B. et al. изучалась профилактическая роль проведения гемодиализа у пациентов с нарушением функции почек (уровень креатинина более 200 мкмоль/л) немедленно после введения низкоосмолярного РКС. В группе пациентов, получивших гемодиализ и в группе пациентов, гемодиализ которым не проводился, значимых различий в уровнях креатинина выявлено не было [72].

В последнее время отмечено, что для пациентов с хронической почечной недостаточностью большое значение имеет проведение гемофильтрации с целью профилактики КИН [41]. Гемофильтрация – метод экстракорпорального очищения крови посредством ее фильтрации через искусственные высокопроницаемые мембраны, при этом поддерживается водный баланс пациента при помощи медленной ультрафильтрации и реинфузии потерянной жидкости, что не допускает гипоперфузии почек в отличие от гемодиализа. Так, сравнивая три группы пациентов с хронической болезнью почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), которым проводилась внутривенная гидратация физиологическим раствором хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/час в течение 12 часов до и после введения РКС, или внутривенная гидратация в течение 12 часов до КАГ или ЧКА и гемофильтрация в течение 18-24 часов после процедуры, или гемофильтра-

ция в течение 6 часов до и 18-24 часов после введения РКС, было отмечено, что частота КИН в группах составила 40%, 26% и 3% соответственно, проведение гемодиализа потребовалось 30% пациентов первой, 10%- второй и 0%- третьей группы. Применение гемофильтрации с целью профилактики КИН также позволило снизить внутрибольничную смертность у пациентов с ХПН, подвергающихся рентгеноконтрастным исследованиям: внутрибольничная смертность составила 20%, 10% и 0% в трех группах [40].

Широкое распространение коронароангиографии и чрескожных коронарных вмешательств с целью диагностики и лечения ишемической болезни сердца требует более пристального внимания врачей к проблеме осложнений инвазивной процедуры, одним из которых является КИН, ассоциированная с повышением заболеваемости и смертности. Определение пациентов группы высокого риска, максимальная коррекция модифицируемых факторов риска позволит значительно снизить количество контрастиндуцированных осложнений. Разработка методик, предотвращающих развитие КИН, и сегодня остается одной из главных задач кардиологов и интервенционных хирургов. Несмотря на проведение большого количества посвященных этой проблеме клинических исследований, многие вопросы патогенеза, профилактики и лечения КИН до настоящего момента остаются не вполне ясными, что требует проведения дальнейших рандомизированных контролируемых исследований в этой области.

Литература

1. Волгина Г.В. Контраст – индуцированная нефропатия. Эпидемиология, факторы, риска, патофизиология// Радиология – практика 2007; 6: 42- 53.
2. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики// Нефрология и диализ 2006; Т.8, №2; 176-183.
3. Зайцева Н.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. и др. Факторы риска развития и пути профилактики контрастиндуцированной нефропатии при проведении коронарной ангиографии у больных сахарным диабетом 2 типа//Сахарный диабет 2008; 2: 28 – 31.
4. Киселева О.А., Усенко А.Н., Сидорова Е.Е. и др. Деформационные свойства эритроцитов человека в присутствии рентгеноконтрастных средств// Экспериментальная и клиническая фармакология 2009;72: 33-35.
5. Шимановский Н.Л. Контрастные средства. 2009; 104-147.
6. Alamartine E., Phayphet M., Thibaudin d. et al. Contrast medium – induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations// Eur. J. Intern. Med. 2003; 14:426-431.
7. Alexopoulos E., Spargias K., Kyzopoulos S. et al. Contrast – induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving nonionic low – osmolar versus iso – osmolar contrast media // Am. J. Med. Sci. 2010; 339: 25-30.
8. Aspin P., Aubry P., Fransson S.G., et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N. Engl. Med. 2003;348: 491-499.
9. Bader B.D., Berger E.D., Heede M.B., et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity?// Clin Nephrol 2004;62:1-7.
10. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: A systemic review and meta-analysis//Arch Intern Med 2005; 165: 1087-1093.
11. Baliga R., Ueda N., Walker P.D. et al. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. Am. J. Kidney Dis. 1997; 29: 465-477.
12. Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukupati S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification// Am. J. Cardiol. 2004; 93: 1515-1519.
13. Bartorelli A.B., Marenzi G. Contrast – induced nephropathy 2006; 3 – 13.
14. Bertrand M.E., Esplugas E., Piessens J. et al. Influence of a nonionic, isoosmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study// Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty VIP Trial Investigators// Circulation 2000; 101: 131-136.
15. Brick R., Krzossos S., Markowitz F., et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta – analysis// Lancet 2003;362:598-603.
16. Briguori C., Colombo A., Violante A. et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity//European Heart J. 2004; 25: 206-211.
17. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P., et al. Acetylcysteine and contrast agent – associated nephrotoxicity// J.Am. Coll. Cardiol. 2002; 40:298-303.
18. Chong E., Poh K.K., Liang S. et al. Risk factors and clinical outcomes for contrast – induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with normal serum creatinine// Ann Acad Med Singapore. 2010; 39(5):374-380

19. Corot C., Chronos N., Sabattier V. In vitro comparison of the effects of contrast media on coagulation and platelet activation// Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7: 602-608.
20. Davidson C.J., Laskey W.K., Hermiller J.B. et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial// Circulation 2000; 101: 2172-2177.
21. Diaz-Sandoval L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W. Acetylcystein to prevent angiography-related renal tissue injury (the apart trial)// Am J Cardiol 2002;89:356-358.
22. Durham J.D., Caputo C., Dokko J.H., et al. A randomized controlled trial of N-Acetylcystein to prevent contrast nephropathy in cardiac radiography// Kidney Int 2002;62:2202-2207.
23. Dussol B., Morange S., Loundoun A. et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients//Nephrology Dialysis Transplantation. 2006; 21(8): 2120-2126.
24. Freeman R.V., O'Donnell M., Share D. et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose//Am J Cardiol 2002;90:1068-1073.
25. Gare M., Havis Y.S., Ben-Yehuda A. et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography// J Am Coll Cardiol 1999;34:1682-1688.
26. Grossman P.M., Gurm H.S., McNamara R. et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better// JACC Cardiovasc. Interv. 2009; 2: 636 -644.
27. Gupta R., Birnbaum Y., Yretsky B.F. The renal patient with coronary arteri disease. Current concepts and dilemmas//J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44: 1343-1353.
28. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V. et al. Nephrotoxicity of iso – osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta – analysis of randomized controlled trials// Radiology 2009; 250: 68-86.
29. Heupler F.A Jr. Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. Members of the Laboratory Performance Standards Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions// Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1998; 43:121-123.
30. Huber W., Eckel F., Hennig M., et al. Prophylaxis of contrast material induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcystein, theophylline, or both? A randomized study// Radiology 2006 239:793-804.
31. Huber W., Ilgmann K., Page M., et al. Effect of theophylline on contrast-material induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study// Radiology.2002.223:772-779.
32. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P. Meta – analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy// Ann Intern Med 2008 148:284-294.
33. Khanal S., Attallah N., Smith D.E. et al. Statin therapy reduces contrast induced nephropathy: An analysis of contemporary PCI// Am J Med 2005;118:843-849.
34. Khoury Z., Schlicht J.R., Como J. et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media// Pharmacotherapy 1995;15:59-65.
35. Kurnik B.R., Allgren R.L., Genter F.C. et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy//Am J Kidney Dis 1998;31: 674-680.
36. Lancelot E., Idee J.P., Laclede C. et al. Effects of two diametric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs// Radiol. 2002; 37:368-375.
37. Lindsay J., Apple S., Pinnow E.E. et al. Percutaneous coronary interventions – associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine//Catheter Cardiovasc Interv 2003; 59:338-343.
38. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T. et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med 1990;89(5): 615-620.
39. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J. et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast – induced nephropathy and mortality //Ann. Intern. Med. 2009; 150: 170 -177.
40. Marenzi G., Lauri G., Campodonico J. et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast – induced nephropathy in high – risk patients//Am J Med. 2006; 119(2): 155-162.

С остальными источниками литературы (41-75) можно ознакомиться в редакции РКЖ.

Abstract

Contrast-induced nephropathy (CIN) is an important problem in cardiology practice, due to the wide use of contrast-based diagnostic and therapeutic interventions in cardiac patients. Despite the high annual rates of coronary angiography and various coronary interventions, the problem of contrast-induced renal complications has not been adequately addressed and controlled. This literature review describes the link between CIN and increased risk of morbidity, mortality, and extended hospitalization. Based on the published data, the prevalence of CIN is assessed, and the major pathogenetic mechanisms of CIN are presented, with an emphasis on CIN risk factors. The methods for correction of modifiable risk factors are proposed, as an approach towards CIN prevention. In addition, modern strategies of CIN prevention and their effectiveness are analysed.

Key words: Contrast-induced nephropathy, cardiovascular disease, risk factors, prevention.

Поступила 26/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: Olgatur84@rambler.ru
Тел.: (495) 375-23-30

[Туренко О.И. (*контактное лицо) – аспирант кафедры, врач 2-го отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации, Лебедева А.Ю. – д.м.н., заведующая 2-м отделением неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации, Гордеев И.Г. – д.м.н., профессор кафедры, Волов Н.А. – к.м.н., доцент кафедры].

ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ч.1)

Потешкина Н.Г.

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра общей терапии ФУВ, Москва

Резюме

Статья посвящена проблеме взаимосвязи потребления поваренной соли в мире и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Представлен анализ мировых рандомизированных, многоцентровых, проспективных, клинико-эпидемиологических исследований, выполненных на рубеже XX — XXI веков. Показано, что уровень потребления соли в мире существенно различается. Доказана прямая взаимосвязь между количеством потребления соли и генезом артериальной гипертензии (АГ). Кроме того, риск развития АГ и рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний связан с повышенным потреблением соли даже при относительно невысоких уровнях артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, потребление соли, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышенное артериальное давление (АД) это один из ведущих факторов риска развития коронарной болезни сердца, инсультов и терминального поражения почек [15].

В возрасте старше 35 лет безопасный уровень АД ниже или равный ≤ 120 и/или ≤ 80 мм рт.ст. имеют лишь 18% мужчин и 13% женщин [31, 29, 30]. В целом, среди взрослого населения старше 18 лет, этот показатель несколько выше и составляет 42% [21]. Увеличение АД > 120 мм рт.ст. для систолического АД (САД) и/или > 80 мм рт.ст. для диастолического АД (ДАД) до уровня повышенного нормального ≥ 135 мм рт.ст. для САД и/или ≥ 85 мм рт.ст. для ДАД, а особенно, до высокого АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. приводит к существенному росту риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений [30, 34]. В 2006 г. в США 81 100 000 человек имели ССЗ. Из них 74 500 000 человек страдали артериальной гипертензией (АГ) и не все достигали целевых цифр АД (САД ≤ 140 и/или ДАД ≤ 90 мм рт.ст.) даже на фоне антигипертензивной терапии [20]. Установлено, что среди жителей США старше 18 лет 29% болеют АГ, еще 28% имеют прегипертензию, а 7% не диагностированную АГ, т. е. около 64% американцев имеют АД выше нормальных значений и, с возрастом, пропорция только усугубляется [20]. По данным ВОЗ в 2000 г. около 7,1 млн. смертей (13%) во всем мире было связано с неадекватным уровнем АД [4, 39]. В США достигнуты определенные успехи по контролю АД (знают об АГ 77,6%, лечатся 67,9%, контролируют АД 44,1%). Вместе с тем, за период 1996-2006 гг. смертность вследствие осложнений АГ увеличилась на 19,5%, а абсолютное число смертей на 48,1% [20]. Считается, что если устранить все значимые факторы риска развития ССЗ, включая АГ, то, по данным разных авторов, продолжительность жизни можно увеличить от 3 [30] до 7 лет [20], и/или от 6 до 9 лет [21].

В современном представлении уровень АД является далеко не единственным критерием тяжести

АГ и не может являться единственной целью терапии. При всей простоте подхода к лечению АГ, основанного исключительно на контроле АД, сохраняются и укрепляются представления о необходимости поиска и практического использования других методов контроля, как за уровнем АД, так и за всем комплексом патогенетического каскада, свойственного АГ. Установлено, что пациенты с АГ, устойчиво контролируемые уровни АД в пределах целевых значений, тем не менее, имеют более высокий риск развития ССЗ, чем люди не имеющие АГ [4]. Это свидетельствует о том, что при АГ патогенетические механизмы структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) во многом реализуются на субклиническом уровне и могут продолжать реализовываться вне зависимости от уровня АД.

Безусловно, эффективность терапии АГ это достижение целевых цифр АД. Контроль других факторов риска, таких как уровень гликемии, дислипидемии, уровень потребления алкоголя, курение, стиль питания, потребление NaCl (соли), малоподвижный образ жизни, ожирение, с точки зрения предотвращения развития поражения органов мишеней, столь же важен, как и собственно антигипертензивная терапия. Сложность интерпретации факторов, относящихся к стилю жизни, зачастую недооценивается и оставляет их в стороне от повседневных схем лечения [4, 29]. Не все эти факторы прямо влияют на уровень АД или их влияние “незначительно” — лишь 1-2 мм рт.ст. [29]. Вместе с тем, эти факторы запускают каскад определенных механизмов (эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, воспалительные реакции, гипертрофические процессы и т. д.), невидимых до определенного времени, но играющих значимую роль в патогенетических механизмах становления и развития АГ. Это и составляет не прямое прессорное влияние множественных факторов. Именно поэтому рассмотрение и оценка частных факторов риска столь важна в понимании патологи-

ческих процессов, свойственных АГ [29]. Потребление соли оказывает наиболее прямое влияние на этот процесс. На современном этапе изучения этой проблемы накоплены существенные статистические данные, помогающие оценить соли место в системе знаний об объемах и особенностях ее использования в человеческой популяции.

На наличие взаимосвязи потребления соли и косвенными признаками повышения АД, проявляющихся в клинических характеристиках пульса, люди обратили внимание тысячелетия тому назад. Известно изречение китайского врача, классика внутренней медицины, Huang Ti Nei Ching Su Wein (цитата по Wan Ping в 762 г.н.э.), который говорил так: "... если потребляется большое количество соли, то пульс будет деревянным и твердым" [цитата по 31, 23].

В современное время изучение характера потребления соли и ее сопряженности с развитием АГ интенсивно проходило в первой половине XX века. Первоначально эти находки носили случайный характер и, только в последующем, были переосмыслены и заняли соответствующее место в понимании влияния соли на течение АГ. В частности, первая исследовательская попытка этой оценки была выполнена в 1904 году. Ambard L. и Beaujard E. во Франции, когда показали эффект низкосолевой диеты в снижении АД [3]. Правда, наблюдая за шестью больными с тяжелой почечной недостаточностью, исследователи считали, что повышение АД является следствием интоксикацией не солью, а протеинами, избыточно поступающими с пищей. Ежедневно регулируя метаболический и солевой баланс они обнаружили, что АД снижается при уменьшении приема соли, даже если прием протеинов не снижался или же возрастал. И напротив, АД увеличивалось при солевой нагрузке, даже, если белковый баланс был отрицательным. Эффект снижения АД наблюдался в 50% случаев. Французские исследователи сделали вывод, что именно солевой баланс влияет на уровень АД [3].

Allen F.M. и Sherrill J.W. в США 1918-1922 гг. подтвердили эти данные на 190 пациентах. При снижении потребления NaCl до 2,0 г/сут у 10 больных и до 0,5 г/сут у 180 больных выявили, что у 19% АД нормализовалось, а у 42% больных АД снизилось с существенным улучшением объективной и субъективной симптоматики [32].

Kempner W. в середине 1940-х сообщил о пациентах применявших диету, содержащую преимущественно рис, фрукты и оказывающую серьезное влияние на снижение АД [2, 23]. Kempner W. использовал популярную и, пожалуй, единственную известную в то время низкосолевую рисовую диету (диета так и именовалась — "Кемпнер-рисовая диета"). У 500 больных АГ автор применил диету общей калорийностью 2000 калорий/день с содержанием 20,0 г/сут жира, 5,0 г/день протеина и менее 0,5 г/сут поварен-

ной соли. У 62% больных среднее АД снизилось на 20 мм рт.ст., что сопровождалось уменьшением поперечного размера сердца на 18% и более, восстановлением зубца "Т" на ЭКГ от инвертированного до положительного, а так же уменьшение тяжести проявления поражения глаз в виде ретинопатии. Считается, что именно Kempner W. наиболее убедительно показал необходимость снижения приема NaCl для снижения АД. Хотя именно в этой работе он объяснял причину нормализации АД не влиянием соли, а сниженным потреблением протеинов [17]. Watkin D.M. с соавторами в 1950 г. подтвердили эффективность снижения потребления соли у более чем 50% гипертоников [37].

В середине XX столетия выполнялись так же работы по применению низкосолевой диеты у больных АГ. В работе Corcoran A.C. **подтвердилась эффективность** этого подхода и даже были определены некоторые клиничко-инструментальные критерии эффективности (уменьшение размеров сердца, коррекция АД) [7]. В частности, установлено, что клинически значимое снижение уровня АД возможно при снижении потребления NaCl до уровня 0,2-0,5 г/сут [7].

Внедрение в клиническую практику диуретиков в середине XX века временно снизило интерес к оценке влияния соли на становление и течение АГ. Однако в конце столетия интерес вновь усилился и приобрел дополнительные черты. Глубоко стали исследоваться вопросы влияния соли не только и не столько на уровень АД, но и на все компоненты патогенетического каскада при АГ.

К настоящему времени разработано и используется два метода оценки объема потребления NaCl.

Первый метод состоит в анализе поступления количества соли с пищей на основании опроса пациентов с последующим внесением в единую базу и расчетом содержания компонентов пищи в целом и поваренной соли в частности. Это был один из методов, применявшихся в таких исследованиях, как INTERMAP [4, 34], MRFIT [24] и иных исследованиях [13]. Метод не очень точен, так как 75-80% потребляемого объема соли добавляется при приготовлении пищи и, учитывая особенности современного питания (применение полуфабрикатов), точно установить величину потребленной соли трудно [4, 10, 32, 39].

Второй метод состоит в определении суточного потребления соли на основе учета содержания ионов Na^+ в составе 24-часового объема мочи с последующим определением концентрации ионов методом эмиссионной фотометрии [34]. У здорового человека экскреция ионов и жидкости неравномерна. Максимум экскреции Na^+ приходится на середину дня, минимум на ночное время, ближе к утру [4]. Различия по объемам экскреции Na^+ наблюдаются так же в разные дни. $T_{1/2}$ времени, требуемого для установления стабильного Na^+ гомеостаза, составля-

ет 24 часа [22]. Если питание неритмичное или поступает из различных источников, то вариации могут быть значительны, достигая 58 ммоль/сут Na^+ у 1/3 исследуемых, и это может существенно изменять оценку влияния потребления соли на АД [11]. При повторном сборе мочи различия в Na^+ -урезе могут составлять 13% [12]. При соблюдении стабильного питания потребление соли величины 9-суточного и 24-часового Na^+ -уреза достоверно не различаются, и установлена достоверная ($p < 0,001$), высокая степень корреляция ($r = 0,75$) между этими режимами сбора мочи [22]. Для минимизации влияния процедурных ошибок Dyer A.R. рекомендует при оценке влияния изменения приема соли на АД, при однократном сборе мочи применять регрессионный коэффициент 0,375, а при двукратном сборе мочи — 0,545 [9]. Потери с потом и калом незначительны. При оценке достоверности сравнивали метод Na^+ -уреза с детальной калькуляцией перорального поступления Na^+ и выявили, что 86% потребленного Na^+ экскретируется почечным путем [14]. В исследовании INTERMAP выявлена положительная средней силы ($r = 0,42$) корреляция между потреблением соли и уровнем Na^+ в моче, как для мужчин, так и для женщин [8]. Это подтвердило ранее сделанные выводы о применимости и достаточности метода 24-часового сбора мочи в оценке потребления соли как в клинических [22], так и популяционных исследованиях [4, 11]. ВОЗ считает этот метод “золотым стандартом” по оценке потребления Na^+ [39].

Расчет потребления соли осуществляется на основе следующих показателей. Указывается масса или молярная масса Na^+ , а так же масса NaCl . Для простоты расчета принято, что 1 грамм NaCl соответствует 17,1 ммоль Na^+ или 393,4 мг Na^+ , а 1 ммоль Na^+ соответствует 23 мг Na^+ [4, 19, 39].

С точки зрения клинической практики важно рассмотреть два принципиальных вопроса в отношении применения соли и развития АГ. Первый — оценка объема потребления соли на различных территориях у различных социально-экономических групп населения (так называемое экологическое исследование) и определение влияния потребления соли на уровень АД и риск развития ССЗ, в составе, так называемого, естественного фона питания, в естественных экологических условиях [10, 16, 32]. Второй — оценка эффективности применения регулируемого приема соли на уровень АД и риск развития ССЗ. По первому вопросу к настоящему времени завершены и статистически обработаны три больших многоцентровых международных исследования по использованию соли в мире.

Первое исследование — MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), проводившееся в 1975-1982 годах [1] и продолженное в последующем в 1990 году (через 16 лет от начала и 9 лет после окончания иссле-

дования) в части анализа смертности и заболеваемости от ССЗ [24, 30].

Второе исследование — INTERSALT (Intersalt Cooperative Research Group) [16] проводившееся в 1985-1987 годах, завершенное в 1988 г. в исследовательской части и продолженное в 1996 г. в части дополнительной статистической обработки [10].

Третье исследование INTERMAP (International Study of Micro- and Macro- Nutrients and Blood Pressure), проводившееся в 1996-1999 годах было опубликовано относительно недавно, в 2003 г. [34]. В настоящее время эти исследования считаются базовыми в отношении эпидемиологических исследований потребления соли в мире.

В исследовании MRFIT первоначально оценивалось длительное влияние факторов риска, таких как табакокурение, АГ и высокий уровень холестерина на развитие ИБС, смертность от ССЗ и на общую смертность [1, 24]. В 22 исследовательских центрах США, расположенных в 18 штатах по результатам скрининга из 361662 мужчин среднего возраста (35-57 лет) было отобрано 12866 мужчин, не имеющих ССЗ, но имеющих от одного до трех основных факторов риска развития ССЗ. Исследуемые были разделены на две группы, исследовательская (6428 человек), с которой проводилась определенная 10-ти сессионная образовательная и лечебная работа и обычная (6438 человек), в которой наблюдаемые вели обычный образ жизни. Влияние NaCl , в составе продуктов питания, на уровень АД являлось одним из “вопросов” исследования и выявлялось посредством 4-5 кратного опроса [29]. В составе активной 7-летней фазы исследования выявлено, что достоверные ($p < 0,01$) неприведенные коэффициенты регрессии были положительными между САД и потреблением соли, как в исследовательской (0,0092), так и в обычной (0,0077) группе. Для ДАД эти значения были так же положительными, высокодостоверными ($p < 0,001$) и составили 0,0092 и 0,0065, соответственно [29]. При совместном анализе наблюдаемых групп коэффициент для САД составил 0,0086 ($p < 0,001$), а для ДАД 0,0081 ($p < 0,001$). Приведенные к весу, возрасту, полу коэффициенты были еще выше: 0,0178 и 0,0168, соответственно [29]. Данные, полученные в MRFIT и впервые выполненные на большом исследовательском материале, позволили обосновать наличие прямой достоверной связи потребления соли и уровнем АД у широкого круга людей. В интерпретации результатов MRFIT необходимо учитывать, что среди людей, принимавших участие в исследовании, 62% имели АГ (8 012 человек) [25].

В исследовании INTERSALT по единому протоколу была изучена взаимосвязь между потреблением соли и уровнем АД у 10074 человек в возрасте 20-59 лет (средний возраст 40 лет) из 52 центров в 32 странах, расположенных в разных частях мира. Кроме

этого в исследовании участвовало 8344 человека с нормальным АД. Это было первое крупное мировое эпидемиологическое исследование, выполненное по единому стандартному протоколу и дизайну [32, 34].

Первично в исследовании INTERSALT изучались две гипотезы: внутривнутрипопуляционная и межпопуляционная (экологическая). Внутривнутрипопуляционная гипотеза предполагала прямую и независимую связь уровня САД и ДАД с экскрецией Na^+ , потреблением алкоголя, индексом массы тела и обратную с экскрецией K^+ у отдельного человека, вне зависимости от региона проживания при потреблении Na^+ , различающемся на 100 ммоль/сут (6,0 г/сут NaCl).

Межпопуляционная гипотеза тестировала, связан ли уровень АД прямо со средними (и/или медианой) значениями среднесуточной экскреции Na^+ , Na^+/K^+ , с потреблением алкоголя, индексом массы тела и обратно с экскрецией K^+ во всех 52 регионах, включенных в исследование при потреблении Na^+ , различающемся на 100 ммоль/сут (5,85 г/сут NaCl).

И внутривнутрипопуляционная и межпопуляционная гипотезы позже были анализированы и в отношении изменений значений САД и ДАД у пациентов 25 и 50 лет (т. е. с 30 летней разницей по возрасту), медианы САД и ДАД, при потреблении Na^+ , различающемся на 100 ммоль/сут (5,85 г/сут NaCl) [10].

Анализ полученных данных показал, что уровень потребления соли в мире колеблется от очень низкого, наблюдаемого в изолированных сельских районах Бразилии (индейцев Yanomato — 0,2 ммоль/сут и Xingu — 5,8 ммоль/сут) до высокого 242,1 ммоль/сут Na^+ (14,16 г/сут NaCl) в Тянджине, Северный Китай [4, 16]. Среднее потребление Na^+ в мире составило 170 ммоль/сутки (около 9,9 г/сут NaCl) [16, 32].

В 4-х из 52 центров исследования наблюдалось очень низкое потребление соли (1-3 г/сут NaCl). Это были малоиндустриальные территории [5, 16]. В этих центрах САД колебалось в пределах 101-103 мм рт.ст. у мужчин и 91-95 мм рт.ст. у женщин, а ДАД составило 57-67 мм рт.ст. как у мужчин, так и у женщин. САД с возрастом увеличивалось лишь на 2 мм рт.ст за 10 лет, тогда как в центрах с высоким потреблением соли на 5 мм рт.ст за 10 лет. Экскреция Na^+ составила у мужчин от 0,8 до 60,3 ммоль/сут Na^+ (3,53 г/сутки NaCl), и от 1,0 до 53,4 ммоль/сут Na^+ (3,12 г/сут NaCl) у женщин, при высоком потреблении K^+ [5].

Один из основных выводов INTERSALT состоял в том, что увеличение потребления Na^+ на каждые 1,0 ммоль в течение года приводит к росту САД на 0,0030 мм рт.ст. ($p<0,01$) и ДАД на 0,0014 мм рт.ст. ($p<0,001$), что за 30 лет (в периоде 25-55 лет) приведет к росту САД/ДАД на 9,0/4,5 мм рт.ст. При этом отмечено, что влияние соли особенно проявляется именно на динамику изменения АД [16].

Dyer A.R. с соавт. обобщил данные 8% лиц вклю-

ченных в исследование INTERSALT и обследованных повторно (805 человек из 49 центров) [9]. Результаты скорректированные на внутри- и межиндивидуальные различия экскреции Na^+ с мочой, приведенные по полу и возрасту, говорили о том, что снижение содержания Na^+ на каждые 10 ммоль в моче приводит к снижению САД на 0,434 мм рт.ст. ($p<0,05$) и ДАД на 0,182 мм рт.ст. ($p<0,05$) [9].

Кроме этого, при внутривнутрипопуляционном анализе разных возрастных групп выявлено, что у лиц старшей возрастной группы (40-59 лет) влияние Na^+ на уровень АД в два-три раза более выражено, чем у молодых (20-39 лет). В частности установлено, что при большем на 100 ммоль/сутки потреблении Na^+ (5,2 г/сут NaCl), у лиц 40-59 лет уровни САД/ДАД были выше на 7,8/3,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), тогда как у лиц 20-39 лет лишь на 4,3/1,2 мм рт.ст. ($p<0,001$) [10].

Также отмечено, что влияние потребления натрия на САД и ДАД было одинаково как у 8344 нормотонзивных, так и у 1004 гипертонзивных лиц, т. е. соль-чувствительность распространяется на всю человеческую популяцию, а не свойственна только больным АГ [32]. Правда в этом исследовании она определялась не специфически, а рассматривалась как взаимосвязь уровня АД и потребления соли. При этом среди исследуемых с нормальным уровнем АД, потреблявших низкое количество соли, САД было на 4,9 мм рт.ст ниже ($p<0,01$). Weinberger M.H. [38] определил, что среди нормотоников моложе 30 лет соль-чувствительность определена в 35%, тогда как среди лиц 50 лет и старше уже в 75% случаев. У больных АГ моложе 30 лет соль-чувствительность определена уже в 50%, тогда как у лиц 50 лет и старше уже в 85% случаев.

При тестировании межпопуляционной (экологической) гипотезы (первичный анализ данных средних значений 52 регионов мира, в возрастном диапазоне 20-59 лет) показано, что при большем (на 100 ммоль/сут) потреблении Na^+ средние значения САД были на 7,1 мм рт.ст. ($p<0,001$), а ДАД на 3,8 мм рт.ст. ($p<0,001$) выше [32].

Оценивая возрастной аспект, исследователи выделили две возрастные группы (20-39 и 40-59 лет). Было определено, что у лиц старшей возрастной категории (40-59 лет) уровни САД/ДАД были выше на 7,0/4,0 мм рт.ст. ($p<0,001$), тогда как у лиц категории 20-39 лет лишь на 1,9/0,4 мм рт.ст. при большем (на 100 ммоль/сут) потреблении Na^+ [10].

При исследовании различий в двух возрастных категориях (25 и 55 лет) выявлено, что при стандартизации по полу и возрасту, и потреблении Na^+ на 100 ммоль/сутки больше у 55-летних медиана САД была на 10-11/6 мм рт.ст. ($p<0,001$), а медиана ДАД на 7,1/3,8 мм рт.ст. ($p<0,001$) выше, чем у 25 летних [10]. Учитывая возможный скептицизм, авторы

дополнительно использовали 4 различных статистических метода исследования и получили близкие результаты в этих возрастных категориях (25 и 55 лет). В частности САД было выше на 10,1-11,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$), а ДАД выше на 5,7-6,4 мм рт.ст. ($p < 0,001$) в старшей возрастной категории [32, 34].

Влияние потребления соли на распространенность АГ выражается данными, полученными в 1960-х годах Dahl L. и в составе исследования INTERSALT [32]. По данным Dahl L. **каждое увеличение потребления Na^+ на 10 ммоль приводит к росту преваленса АГ на 1%, тогда как по данным исследования INTERSALT на 0,625% [32].**

Считается, что избыточное потребление натрия, в биологическом смысле, может быть снижено в 10-15 раз [10]. Учитывая значимое влияние высокого АД на смертность, особенно в возрасте старше 35 лет, исследователи предложили ограничить прием соли в размере $< 6,0$ г/сут (< 100 ммоль/сутки Na^+), а в ряде случаев использовать уровень $< 4,5$ г/сут (< 75 ммоль/сут Na^+) [32]. При том, что современный уровень потребления составляет $\approx 10,0$ г/сут (≈ 172 ммоль/сут Na^+), а в ряде мест и $\geq 12,0$ г/сутки (≥ 207 ммоль/сут Na^+) [32] и выше [1].

Авторы INTERSALT [10, 32] рассматривали потребление соли через призму снижения риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), сердечно-сосудистых заболеваний и всех случаев смерти. В частности, в конце XX века, на основании учета данных 342 815 мужчин в США, участвовавших в исследовании MRFIT, Stamler J. была составлена шкала возможного снижения риска смертности от ССЗ при коррекции высокого САД [30, 32]. По расчетам, снижение САД в диапазоне от 2 до 20 мм рт.ст. может приводить к снижению риска смерти от ИБС от 4,4% до 36,2%, смерти от ССЗ от 4,6% до 37,6%, и смерти от всех причин от 3,0% до 25,9%. Завершенные в конце XX – начале XXI века исследования подтвердили этот подход [30, 32].

Так, недавно были завершены проспективные исследования The Trials of Hypertension Prevention (ТОНР I) и (ТОНР II) начатые в конце 80-х начале 90-х годов XX-столетия, с промежуточным этапом в 2000 г. и окончательным этапом в 2004-2005 г., среди больных (2182 и 2382 человек соответственно) с нормальным повышенным АД в возрасте 30-54 лет [6]. Установлено, что в перспективе 10-15 лет риск развития ССЗ будет ниже на 25-30% ($p = 0,044$, $p = 0,018$, соответственно), а риск общей смертности ниже на 19-20% ($p = 0,35$, $p = 0,34$), если снизить потребление Na^+ на 44,0 ммоль/сут ($-2,57$ г/сут NaCl), по ТОНР I и на 33,0 ммоль/сут ($-1,93$ г/сут NaCl), по ТОНР II, и сохранять эти уровни потребления соли в дальнейшем [6]. Приверженность к сохранению этого подхода у исследуемых была высока – до 71%. Полученные результаты подтверждают достоверную связь различ-

ного потребления соли с риском развития нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Отдельная проспективная работа He F.J. с соавт. была посвящена определению значимости изменения потребления соли на риск развития ССЗ у больных с ожирением [13]. Первоначальные исследования начаты в первой половине 1970 годов, последующие периоды 1980-х и по 1992 годы. Последовательно методом первоначального и повторного опросов по потреблению соли обследованы 9485 пациентов. Ожирение определено у 931 мужчины и у 1757 женщины (ИМТ более $27,8 \text{ кг/м}^2$ и $27,3 \text{ кг/м}^2$, соответственно). 2755 мужчин и 4042 женщин имели нормальный вес. В соответствии с проведенной мультивариантной оценкой риска, в исследуемом периоде (19 лет), при увеличении потребления Na^+ на 100,0 ммоль/сутки (5,85 г/сутки NaCl) у лиц с нормальным весом риск развития инсульта составил 0,99, смертность от инсульта 0,82, смертность от ССЗ 1,0 и риск общей смертности составил 0,98. У лиц с ожирением эти же показатели составили 1,39 ($p = 0,02$), 1,98 ($p = 0,003$), 1,45 ($p = 0,006$), 1,332 ($p = 0,002$), соответственно. Описанное увеличение относительного риска наблюдалось на фоне не самых высоких цифр АД. У больных с избыточным весом АД находилось в диапазоне 141,7/89 мм рт.ст. – 143,5/88,9 мм рт.ст., у больных с нормальным весом в диапазоне 129,0/80,6 мм рт.ст., – 143,7/80,6 мм рт.ст. Таким образом, влияние избыточного потребления соли на риск мозговых фатальных и нефатальных катастроф, смертности от ССЗ и общей смертности более свойственно лицам с избыточным весом.

Другое исследование, продолжительностью до 30-32 месяцев, выполнено Hsing-Yi Chang в Тайване (1995-1999 гг.) в отношении 1981 пожилых лиц (средний возраст 74 года) [15]. Ученые сопоставляли влияние различных уровней потребления NaCl в экспериментальной группе (768 человек, АД 131,1/71,2 мм рт.ст.), употреблявшей 3,8 г/сут NaCl (64,98 ммоль/сут Na^+) и контрольной группе (1 213 человек, АД 130,7/71,4 мм рт.ст.), употреблявшей 5,2 г/сут NaCl (88,92 ммоль/сут Na^+). В результате исследования выявлено, что в экспериментальной группе относительный риск смерти от ССЗ ниже на 38,8% ($p = 0,005$), от цереброваскулярных заболеваний ниже на 50% ($p = 0,041$), от застойной сердечной недостаточности ниже на 70% ($p = 0,049$). В то же самое время риск смерти от причин, не связанных с ССЗ, значимо не различался ($p = 0,497$), хотя и был ниже на 10% в экспериментальной группе, начиная с 1,5 лет от начала исследования [15]. В экспериментальной группе продолжительность жизни в период 65-73 лет была выше на 0,47-0,90 лет и лишь в возрасте 74-75 “только” на 0,16-0,26 года [15].

Используя данные INTERSALT исследователи под руководством Sasaki S. выявили достоверную

положительную корреляцию между уровнем смертности от инсульта и потреблением соли в различных возрастных группах (45-74 лет) при обследовании 58 популяций в 17 странах мира [28]. У мужчин в возрастных группах 45-54; 55-64 и 65-74 лет корреляции составили 0,84, 0,82, 0,76 с достоверностью в каждой ($p < 0,001$), у женщин 0,44 ($p < 0,01$); 0,73 ($p < 0,001$); 0,69 ($p < 0,01$), соответственно [28]. Эти клинико-эпидемиологические данные подтверждаются и экспериментальными данными по взаимосвязи развития мозговых катастроф с высоким потреблением NaCl, даже при отсутствии изменений уровней АД [35].

Law M.R. с соавт. в 1991 г. выполнили исследование, в котором когорта наблюдаемых отличалась от обследованных в INTERSALT [19]. Авторы поддерживали основную идею наличия связи потребления соли и уровнем АД и проясняли ряд нюансов. В исследование было включено 47000 человек из 24 регионов мира с выполнением отдельного анализа по каждой из 10-летних возрастных групп. Установлено, что АД 110/72 мм рт.ст. соответствует нулевому уровню потребления соли. При применении соли на 100 ммоль/сут Na^+ (5,85 г/сут NaCl) **большем в возрастных группах** 15-19; 20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69 лет различия в уровнях АД увеличивались с возрастом в 2-2,4 раза. Так значения роста САД при увеличении потребления соли составили 5,0-4,9-5,5-6,6-9,2-10,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$, для всех групп), а ДАД 1,8-2,6-3,0-3,6-4,7-4,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$, для всех групп) соответственно возрастным группам. Кроме этого выявлено, что в возрасте 60-69 лет, увеличение приема Na^+ на 100 ммоль/сут (5,85 г/сут NaCl) больше при исходном САД 115 мм рт.ст. приводило к его росту на 6 мм рт.ст., тогда как при исходном САД 185 мм рт.ст. уже на 15 мм рт.ст. Вместе с тем, в возрасте 20-29 лет эти изменения составили 2 и 8 мм рт.ст., соответственно. Таким образом, установлено, что при исходно более высоком уровне АД увеличение потребления соли приводит к более сильному росту АД, чем в случае исходно меньшего уровня АД, при этом в старших возрастных группах рост АД выражен достоверно сильнее, чем в группах молодого возраста [19].

Рассчитаны ожидаемые уровни АД при нулевом потреблении соли для экономически развитых стран (113,4/67,3-117,0/69,4-119,0/73,8-121,3/76,1-1215,3/77,0-133,9/78,9 мм рт.ст., соответственно возрастным группам). Используя эти расчеты видно, что САД/ДАД может быть ниже на 20,5/11,6 мм рт.ст. от текущего уровня при “нулевом” потреблении соли. В экономически неразвитых странах для всех возрастных групп уровень АД при нулевом потреблении соли составил 109,0/71,8 мм рт.ст. и не изменялся с возрастом. Таким образом, установлено, что на межпопуляционном уровне, степень урбанизации более существенно влияла на динамику роста АД при нуле-

вом потреблении соли в разных экономических условиях. Авторы считают, что более четко взаимодействие соли и АД проявляются на внутривнутрипопуляционном уровне [19]. Одной из причин недооценки положительной связи уровня АД и потребления соли Frost C.D. и Law M.R. **относят к особенностям статистических расчетов** [11].

Исследование INTERMAP (International Study of Micro- and Macro- Nutrients and Blood Pressure) посвящено изучению влияния соли на уровень АД [34]. В исследовании принимали участие 17 центров в 4 странах (Китай, Япония, США, Великобритания) и 4680 человек (2359 мужчин и 2321 женщин) в возрасте 40-59 лет. Средний возраст мужчин составил 48,1-49,6, женщин 48,6-49,2 лет. Идея исследования состояла в выявлении влияния роли ряда диетических факторов на этиологию формирования повышенного АД. Рассматривалось развитие принципиального направления “Диета-АД” [34]. Безусловно, каждый из диетических факторов вносил свою долю в становление высокого АД, многие из них взаимосвязаны, но соли натрия прочно занимали свое место в этом ряду, требуя к себе должного внимания. Практически во всех исследованиях, потребление соли у мужчин выше, чем у женщин. Этот факт связывают во многом с большим потреблением пищи мужчинами, а значит и соли, как таковой [4].

По данным этого исследования потребление Na^+ в Японии, Китае, Великобритании и США среди мужчин составило 211 ± 57 ммоль/сут Na^+ (12,34 $\pm$ 3,33 г/сут NaCl), 245 ± 107 ммоль/сут Na^+ (14,33 $\pm$ 6,26 г/сут NaCl), 161 ± 51 ммоль/сут Na^+ (9,42 $\pm$ 2,98 г/сут NaCl), 183 ± 62 ммоль/сут Na^+ (10,7 $\pm$ 3,63 г/сут NaCl), соответственно [40]. У женщин в этих же странах составило 186 ± 53 ммоль/сут Na^+ (10,88 $\pm$ 3,1 г/сут NaCl), 210 ± 91 ммоль/сут Na^+ (12,28 $\pm$ 5,32 г/сут NaCl), 127 ± 40 ммоль/сут Na^+ (7,43 $\pm$ 2,34 г/сут NaCl), 142 ± 48 ммоль/сут Na^+ (8,3 $\pm$ 2,81 г/сут NaCl), соответственно [40].

При этом смертность у мужчин (на 100000 населения в год) от всех видов инсульта в 1994-1997 годах была самая высокая в Китае – 251 в городской и 230 в сельской местности, меньше в Японии – 79 и наименьшей в США – 42 и Англии вместе с Уэльсом – 57, Шотландии – 80. Анализ данных показал, что смертность от инсульта у мужчин была в 4-6 раз выше на тех территориях, на которых потребление соли было в 1,3-1,5 раза выше [40].

У женщин в отношении инсульта картина была похожей. В Китае, на 100 000 населения в год смертность составила 170 в городской и 151 в сельской местности, в Японии – 41 и наименьшей в США – 33 и Англии вместе с Уэльсом – 44, Шотландии – 59. Таким образом, смертность от инсульта была выше в 3,8-5,5 раз на тех территориях, на которых потребление соли было выше в 1,3-1,5 раза [40].

Сопоставляя объемы потребления соли и смертность от инсульта исследователи определили, что в Китае и Японии наибольшее потребление соли наблюдается параллельно наибольшей частоте инсультов. В англосаксонских странах потребление соли существенно меньше и смертность от мозговых катастроф меньше. Эта закономерность характерна и для мужчин и для женщин [40].

В исследовании INTERMAP так же отмечено, что уровень образования влияет на структуру питания в целом и потребление соли в частности. Чем ниже уровень образования, тем больше наблюдалось употребление Na^+ , алкоголя, был выше индекс массы тела и ниже экскреция солей K^+ [32, 33]. У этих пациентов отмечен более высокий уровень САД и ДАД. Наблюдались американцы (2195 человек) в наиболее дееспособной возрастной группе в возрасте 40–59 лет. Один из основных выводов исследования состоял в том, что усилия, предпринимаемые обществом на повышении общего образовательного уровня населения имеют конкретный эффект как на структуру питания людей, так и на контроль за факторами риска развития ССЗ. Это подчеркивает важность активной публичной социальной политики [10, 33].

В исследовании INTERLIPID изучено влияние диеты, в том числе и потребление NaCl на уровень САД и ДАД у японцев, живущих в Японии (574 мужчин и 571 женщин в возрасте 40–59 лет) и японцев-эмигрантов в 3–4 поколении, ведущих устоявшийся западный образ жизни и проживающих на Гавайях (136 мужчин и 131 женщина в возрасте 40–59 лет) [36]. Выявлено, что уровни САД и ДАД были значимо выше у мужчин, проживающих в Японии, и это связано с достоверно более высоким потреблением соли. У женщин уровни АД не различались.

Данные ряда исследований показали, что на Европейском континенте (в неанглосаксонских странах) потребление соли составило в Италии $183 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($10,7 \text{ г/сут } \text{NaCl}$); в Финляндии у мужчин от $163,2 \pm 65,5 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($9,54 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) до $169,6 \pm 75,6 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($9,94 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) на территории страны и $147,8 \pm 92,0 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($8,64 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) в Хельсинки. Женщины в Финляндии потребляли от $127,1 \pm 49,7 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($7,43 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) до $127,8 \pm 48,5 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($7,47 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) на территории страны и $119,1 \pm 52,9 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($6,96 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) в Хельсинки [4]. В Нидерландах потребление соли у мужчин составило $137,0 \pm 66,0 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($8,01 \text{ г/сут } \text{NaCl}$), у женщин $103,0 \pm 50,0 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($6,02 \text{ г/сут } \text{NaCl}$). Во Франции лица от 14 лет до 40 лет потребляли $144,0 \pm 54,0 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($8,42 \text{ г/сут } \text{NaCl}$), а лица в возрасте 41–70 лет от $147,0 \pm 62,0 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ ($8,6 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) [4].

На территории Российской Федерации потребление соли изучено не так широко и детально. В составе исследования INTERSALT опубликованы данные

по СССР, согласно которым потребление соли в 1970-х годах составляло $9,46 \text{ г/сут } \text{NaCl}$ ($161,7 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$) [16]. В недавно опубликованном исследовании В.С.Волкова с соавт. [1] было включено 630 больных АГ, средний возраст 48 лет, 283 мужчины и 347 женщин, а так же 350 людей с нормальным уровнем АД того же возраста. Выявлено, что здоровые жители РФ потребляли $10,8 \text{ г/сут } \text{NaCl}$ ($184,6 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$), а больные АГ более $15,0 \text{ г/сут } \text{NaCl}$ ($256,5 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$) [1]. При этом, среди больных АГ 67,6% потребляли более $16 \text{ г/сут } \text{NaCl}$ ($273,6 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$) и только 32,4% менее $9 \text{ г/сут } \text{NaCl}$ ($153,9 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$). Очевидно, что потребление поваренной соли в РФ, пусть даже по данным единичного исследования, очень велико и превышает минимально рекомендуемые уровни в 2,3–4,2 раза.

Источники поступления соли с пищей имеют некоторые региональные и этнические особенности. В Азиатском регионе добавление соли в пищу идет в основном через различные соусы и приправы [16]. В Великобритании 83%, а в США 77% соли добавляется в процессе приготовления пищи на производстве и в ресторанах [25, 26, 32] и только 7% соли добавляется за столом [32]. По Российской Федерации таких данных нет.

Контроль за потреблением соли во многих странах поставлен на государственный уровень. Однако культурные, диетические традиции, социально-экономические реалии не позволяют быстро и успешно реализовать стратегии низкосолевого потребления среди населения. В частности, в США с начала 70-х годов XX века действует образовательная программа National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) [30]. Несмотря на длительные, скоординированные усилия в отношении контроля за потреблением соли в США к 2005–2006 годам достигнуты следующие результаты: лишь 7,2% женщин и 13,1% мужчин европеоидной расы; 8,7% женщин и 10,2% мужчин негроидной расы; 17,4% женщин и 24,4% мужчин мексиканцев потребляют менее $2,3 \text{ г/сут } \text{Na}^+$ ($100 \text{ ммоль/сут } \text{Na}^+$ или $5,85 \text{ г/сут } \text{NaCl}$) [20]. В целом этот уровень соли применяют 18,8% тех, кому рекомендовано ограничение ее приема [26]. При этом, в соответствии с рекомендациями по питанию, действующими в США, для ряда специфических категорий населения (больные АГ, все люди среднего и пожилого возраста, все представители негроидной расы) потребление Na^+ не должно превышать $1,5 \text{ г/сутки}$ ($65 \text{ ммоль/сутки } \text{Na}^+$, или $3,8 \text{ г/сутки } \text{NaCl}$) [20]. Этому уровню придерживалось лишь 5,5% лиц этой группы [2]. По Российской Федерации такие данные отсутствуют.

Исследования, начатые во второй половине XX века и продолжающиеся в настоящее время, позволяют надеяться на возможно более полное решение вопросов, связанных как с контролем АД, так и профилактикой ее становления АГ.

В частности, в США на период 2010–2020 гг. разработана и вводится новая концепция “идеального кардиоваскулярного здоровья” (ideal cardiovascular health) [21]. Ключами этой концепции в области охраны здоровья и профилактики болезней являются представления о том, что: 1) предотвращение развития ССЗ — значимый фактор; 2) в жизни человека рано начинают действовать факторы риска развития ССЗ и рано развиваются собственно ССЗ; 3) необходим баланс подходов между охраной здоровья и профилактикой болезней как на уровне населения в целом, так и на индивидуальном риск-ориентированном уровне в частности [21].

Впервые в 80-х годах XX-столетия Rose G. [27] обозначил важность дифференцированной реализации двух подходов по управлению снижением риска развития ССЗ [21, 30].

Стратегический подход, основанный на учете факторов риска и именуемый “стратегией высокого риска” (high risk strategy). Он подразумевает оценку различных факторов риска с последующим отнесением пациента к конкретной категории риска [27, 30] и направлен на раннее выявление, правильную оценку и своевременное лечение пациентов уже имеющих высокое АД и другие ССЗ. Однако этот подход не позволяет применить его к решению более широкой задачи — предотвращению развития заболевания [30].

Более широкий подход, именуемый “широкая комбинированная стратегия” (broader combined strategy), по выражению Stamler J. [30] и “широкая популяционная стратегия” (population-wide strategy) по выражению Rose G. [27], включает в себя как реализацию стратегии высокого риска по лечению АГ, так и широкие общепопуляционные мероприятия, направленные на учет и изменение стиля жизни населения с целью первичного предотвращения возникновения основных факторов риска развития АГ у людей, еще не имеющих повышенного АД и других ССЗ.

Решение вопроса регулирования потребления соли, наряду с регулированием факторов риска, таких

как курение, высокий уровень холестерина, избыточный вес, и т.д. находится в пределах реализации этой стратегии. Именно этот подход включает в себя широкий спектр диетических и гигиенических мероприятий. Его реализация позволит решить не только вопрос лечения АГ, и соответственно, предотвращения преждевременной смертности, но и задачу предотвращения развития АГ в человеческом обществе в целом [20].

По меткому мнению Stamler J. [31], высказанном в конце XX века, исследование системы питания человека пора превращать в “big science” — большую науку, наряду с геномным проектом, исследованием космоса и строительством андронного коллайдера. В настоящее время, в начале XXI века, нужно рассматривать науку о питании в неразрывном комплексе с наукой о здоровом образе жизни.

Таким образом, представленные эпидемиологические и клинические данные позволяют сделать следующие заключения.

1. Уровень потребления соли существенно различается на территориях различных стран и регионов и зависит от культурных, диетических и других предпочтений жителей.

2. Доказана прямая взаимосвязь между количеством потребления соли и prevalence артериальной гипертензии. Эта взаимосвязь прослеживается даже на начальных, субклинических этапах становления артериальной гипертензии, когда абсолютные уровни артериального давления находятся еще в пределах нормальных значений.

3. Риск развития и рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, связан с повышенным потреблением соли, даже при относительно невысоких уровнях артериального давления.

4. Реализация мероприятий по повышению грамотности населения России в вопросах образа жизни в целом и приема соли в частности позволит сформировать достаточно надежную базу по успешной профилактике и лечению артериальной гипертензии, снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, снижению кардиальной и общей смертности.

Литература

1. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Нилова С.А. Артериальная гипертензия и потребление поваренной соли в России // *Болезни сердца и сосудов* 2009; 9: 4: 16–18;
2. Adrogué H.J., Madias N.E. Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension // *N Engl J Med* 2007; 356: 1966–1978.
3. Ambard L. and Beaujeu E. Causes de l'hypertension arterielle // *Arch Gén Med* 1904; 81: 520–533.
4. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, et al. Salt intakes around the world: implications for public health // *International Journal of Epidemiology* 2009; 38: Issue 3; p. 791–813.
5. Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. *Hypertension* 1989; 14: 238–246.
6. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885–893.
7. Corcoran A.C., Taylor R. D., Page I. H. Controlled Observations on the Effect of Low Sodium Dietotherapy in Essential Hypertension // *Circulation* 1951; 3: 1 – 16.
8. Dennis B, Stamler J, Buzzard M, et al. for the INTERMAP Research Group INTERMAP: the dietary data—process and quality control // *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 609–622.
9. Dyer AR, Elliott P, Shipley M. for the INTERSALT Cooperative Research Group. Urinary Electrolyte Excretion in 24 Hours and Blood Pressure in the INTERSALT Study II. Estimates of Electrolyte-Blood Pressure Associations Corrected for Regression Dilution Bias // *American Journal of Epidemiology* 1994; 139: 9: 940–951.

10. Elliott P, Stamler J, Nichols R., et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations // *BMJ* 1996; 312: 7041, 1249-1253.
11. Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II-Analysis of observational data within populations // *BMJ*. 1991; 302: 815-819.
12. Graudal NA, Gallie M, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride // *JAMA*. 1998. 279: 1383-1391.
13. He J., Ogden L.G., Vupputuri S., et al. Dietary Sodium Intake and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease in Overweight Adults. *JAMA*. 1999; 282 (21): 2027-2034.
14. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets // *Am J Clin Nutr* 1984; 4: 40: 786-793.
15. Hsing-Yi Chang, Yu-Whuei Hu, Ching-Syang Jack Yue, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men // *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 6: 1289-1296.
16. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion // *BMJ* 1988; 297: 319-328.
17. Kempner W. Some effects of the rice diet treatment of kidney disease and hypertension // *Bull N Y Acad Med*, 1946; 22: 7: 358-370.
18. Kjelsberg MO, Cutler JA, Dolecek TA. Brief description of the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1, 191S-195S.
19. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I-Analysis of observational data among populations // *BMJ*. 1991; 302: 811-815.
20. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update A Report From the American Heart Association // *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
21. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D. et al. AHA Special Report. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond // *Circulation*. 2010; 121: 586-613.
22. Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS. Estimating dietary sodium intake in individuals receiving a randomly fluctuating intake // *Hypertension* 1982; 4: 805-808.
23. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener Hugh E, et al. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases // *Physiol Rev* 2005; 85: 679-715.
24. Mortality After 16 Years for Participants Randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *Circulation* 1996; 94: 946-951.
25. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Circulation* 1990; 82: 1 616-1628.
26. Peralez Gunn J, Kuklina EV, Keenan NL. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sodium intake among adult – United States, 2005-2006. *MMWR* 2010; 58: 746-749.
27. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease // *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282: 1847-1851.
28. Sasaki S, Zhang Xin-Hua, Kesteloot Hugo. Dietary Sodium, Potassium, Saturated Fat, Alcohol, and Stroke Mortality // *Stroke* 1995; 26: 783-789.
29. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1: 338S-365S.
30. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data // *Arch Intern Med*. 1993; 153: 598-615.
31. Stamler J. Assessing diets to improve world health: nutritional research on disease causation in populations // *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1: 146S-156S.
32. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications // *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 626S-642S.
33. Stamler J, Elliott P, Appel L, et al. for the INTERMAP Research Group. Higher blood pressure in middle-aged American adults with less education—role of multiple dietary factors: The INTERMAP Study // *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 655-664.
34. Stamler J., Elliott P., Dennis B., et al. for the INTERMAP Research Group. INTERMAP: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary) // *Journal of Human Hypertension* 2003; 17, 591-608.
35. Tobian L, Hanlon S. High sodium chloride diets injure arteries and raise mortality without changing blood pressure // *Hypertension* 1990; 15: 900-903.
36. Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, et al. for the INTERLIPID Research Group. Differences in cardiovascular disease risk factors between Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: the INTERLIPID study // *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 631-639.
37. Watkin D.M., Froeb H.F., Hatch F.T., et al. Effect of diet in essential hypertension: II. Results with unmodified Kempner rice diet in fifty hospitalized patients // *Am. J. Med.* 1950; 9: 441-499.
38. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time // *Hypertension* 1991; 18: 67-71.
39. World Health Organization. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5-7 October 2006, Paris, France. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
40. Zhou BF, Stamler J, Dennis B, et al. for the INTERMAP Research Group. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: The INTERMAP Study // *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 623-630.

Abstract

This review is focussed on the link between salt intake and the risk of cardiovascular disease. The results of international multi-centre, randomized, prospective, clinical and epidemiological studies from late 20th and early 21st century are analysed. It is demonstrated that salt intake differs across international populations, and that the amount of salt consumed is directly linked to the risk of arterial hypertension (AH) development. In addition, increased salt intake is associated with elevated AH risk and increased cardiovascular mortality rates even at relatively low levels of blood pressure.

Key words: Arterial hypertension, salt intake, cardiovascular risk.

Поступила 28/02 – 2011

КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЙ БЕТА-БЛОКАТОР БИСОПРОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Лупанов В.П.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ; НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова Москва

Резюме

В статье рассматривается значение современного селективного β -блокатора бисопролола в лечении ИБС. Показано положительное влияние препарата как в плане уменьшения клинических проявлений заболеваний, так и в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и риска смертности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лечение, β -блокаторы, бисопролол.

β -адреноблокаторы (β -АБ) применяются в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями уже на протяжении более пятидесяти лет. Препараты вызывают антиангинальный эффект путем снижения потребности миокарда в кислороде (за счет урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижения артериального давления (АД) и сократительной способности миокарда); увеличения доставки к миокарду кислорода (в силу усиления коллатерального кровотока, перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда — субэндокарда). β -АБ обладают также антиаритмическим и антиагрегационным действием; снижают накопление кальция в ишемизированных кардиомиоцитах [1,2]. Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда) обладают: бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксол, небивол, др. (табл. 1). Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные β -АБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и у пациентов с нарушениями периферического кровообращения [3-6].

В нашей стране ситуация с применением β -АБ в терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) неудовлетворительная. При назначении различных эффективных и новых препаратов в России одно из первых мест занимает пропранолол — препарат эффективный, но устаревший и во многих странах замененный другими современными β -АБ [7,8]. Правильно подобрать пациенту эффективный препарат помогает проба с дозированной физической

нагрузкой для оценки эффекта лечения. В рутинной клинической практике, из-за настороженного отношения врачей к β -АБ, эти препараты применяются реже, чем необходимо. Причем, частота их применения становится особенно низкой именно в группах высокого риска осложнений, т. е. у больных, лечение которых может дать максимальный клинический эффект [9,10]. Почему врачи нередко избегают назначения β -АБ больным с ССЗ? Это связано как с переоценкой противопоказаний, опасностью развития побочных эффектов и потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за действием препаратов, так и с недостаточными знаниями преимуществ β -АБ по сравнению с другими лекарственными средствами.

Основными показаниями к применению β -АБ являются: наличие стенокардии напряжения, стенокардии при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), сопутствующая сердечная недостаточность, немая (безболевого) ишемия миокарда, ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма [11-13]. При отсутствии прямых противопоказаний β -АБ назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда. Основной целью терапии является улучшение отдаленного прогноза больного ИБС, что является одной из основных задач вторичной профилактики [14]. β -АБ — основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и хирургической реваскуляризации миокарда [15,16].

Основные характеристики бисопролола. Кардиоселективный β -АБ бисопролол в настоящее время является одним из наиболее широко используемых лекарственных средств в лечении ИБС. Бисопролол фумарат является высокоселективным β -АБ, избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола и атенолола — наиболее известных селективных β -АБ (табл. 2). Бисопролол не обладает собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом. Благодаря своим липофильным свойствам препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за длительного периода полувыведе-

Таблица 1

Индекс кардиоселективности бета-адреноблокаторов

Препарат	Отношение β_1 / β_2
Пропранолол	1,8:1
Метопролол	1:20
Атенолол	1:35
Бетаксол	1:35
Бисопролол	1:75

Таблица 2

Фармакокинетические показатели и дозы селективных бета-адреноблокаторов [2,8]

Препарат	β_1 селек- тивность	Биодоступность, (%)	Абсорбция (%)	Связь с бел- ками (%)	Липофильность	Период полу- выведения, ч.	Доза, мг. Кратность прие- ма в день
Атенолол	+ 2	40-50	45-60	<5-15	0	5-8	25-100 мг 1 р.
Ацебутолол #	+1	30-50	40-70	10-25	++	3-4 (до 8)	200-800 мг 1-2 р.
Бетаксолол	+2	80	> 90	50	++	12-22	5-20 мг 1 р.
Бевантолол*	+2	50-60	90	95	++	1,6-2	100-200 мг 1-2 р.
Бисопролол	+3	80	>90	30	+	9-12	2,5-10 мг 1 р.
Метопролол	+2	40-50	> 95	10	++	3-4	50-100 мг 1-2 р.
Небиволол*	+4	85-95	> 95	95	++	14-24	2,5-5 мг 1 р.
Целипролол*#	+1	30	30	25-30	0	4-10	200-600 мг 1 р.

Примечание: +1 — индекс кардиоселективности β -АБ (отношение β_1/β_2), * — препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами, # — внутренняя (собственная) симпатомиметическая активность.

ния (10-12 ч.) бисопролол назначают 1 раз в день. Пик действия бисопролола — через 2-4 ч после приема, продолжительность эффекта — до 24 ч. Бисопролол не взаимодействует с другими препаратами, используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола. Нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию препарата в крови; лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата.

Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [17,18].

Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема один раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокую безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями — такими, как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, патология периферических артерий.

β -АБ являются основными препаратами в лечении стабильной стенокардии напряжения. Их антиангинальное действие обусловлено отрицательным инотропным и хронотропным эффектами, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы — к продолжительности перфузии сердечной мышцы. Кроме того, увеличение продолжительности перфузии миокарда в диастолу в результате снижения ЧСС способствует улучшению доставки кислорода к миокарду. При наличии большого выбора современных препаратов группы β -АБ некоторые врачи применяют недостаточно эффективные из них и в минимальных дозах.

Предпочтение β -АБ следует отдавать: 1) при наличии четкой связи между развитием приступа стено-

кардии и физической нагрузкой; 2) при сопутствующей АГ; 3) наличии нарушений ритма сердца (суправентрикулярной или желудочковой аритмии); 4) при перенесенном инфаркте миокарда.

Эквивалентными считаются такие дозы β -АБ, которые способствуют одинаковому уменьшению прироста ЧСС во время физической нагрузки (пропранолол 100 мг, атенолол 100 мг, метопролол 100 мг, бисопролол 10 мг).

Согласно результатам исследования АТР (Angina Treatment Pattern), проведенном в России в 2003г.[19], при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение отдается нитратам (11,9%), затем — β -АБ (7,8%) и антагонистам кальция (2,7%). Однако при комбинированном лечении β -АБ (обычно в сочетании с органическими нитратами) назначают значительно чаще — в 75 % случаях.

Мета-анализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект β -АБ не зависит от наличия или отсутствия у них β_1 -селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) и липофильность [2,8].

У больных, перенесших инфаркт миокарда, наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывают липофильные препараты (снижают смертность в среднем на 30%) — бетаксолол, карведилол и др. β -АБ без ВСА (в среднем на 28%), а именно: метопролол, пропранолол и тимолол. В то же время ни β -АБ с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные препараты (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой категории больных.

Среди β -АБ у больных ИБС широко применяются бисопролол (5-20 мг/сут), атенолол (25-100 мг/сут), метопролол (50-200 мг/сут), карведилол (25-50 мг/сут), небиволол (5 мг/сут). Препараты, обладающие кардиоселективностью (бисопролол, атенолол, мето-

пролол, бетаксол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на β_1 -адренорецепторы, а при длительной терапии немаловажное значение имеет их лучшая переносимость.

Данные проведенных исследований показали, что применение биспролола не только уменьшает выраженность симптоматики, но и существенно улучшает прогноз. У больных со стенокардией количество и продолжительность преходящих эпизодов ишемии может быть значительно снижено. Кроме того, лечение сопровождается улучшением общего состояния больных, снижением таких показателей как летальность и заболеваемость.

Биспролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем применение атенолола и метопролола; он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на переносимость нагрузки. Было показано, что биспролол в значительной степени, чем атенолол и метопролол улучшает качество жизни больных и снижает тревожность, утомление. Очень важно, что биспролол уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального инфаркта миокарда у больных высокого риска, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам.

В исследовании TIBBS [20] оценивалось влияние биспролола в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 больных стабильной стенокардией с верифицированной, по данным тредмил теста и холтеровского мониторирования ЭКГ, ишемией миокарда. Через 4 недели лечения в группе, принимавшей биспролол (20 мг/сут), число эпизодов ишемии миокарда снизилось (с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$); общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась (с $99,3 \pm 10,1$ до $31,2 \pm 5,5$ мин), достоверно уменьшилось и число ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение показателей variability сердечного ритма на фоне лечения биспрололом. При этом было отмечено отсутствие влияния на этот прогностически значимый показатель ретардной формы нифедипина (40 мг/сут).

В другом исследовании [21] продемонстрировано меньшее число побочных эффектов, большая эффективность биспролола при сравнении с нифедипином и равная эффективность и лучшая переносимость при сравнении с амлодипином. Было показано, что добавление антагониста кальция к биспрололу не имеет существенных преимуществ при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность биспролола была продемонстрирована

в исследовании MIRSA [22], в котором биспролол уменьшал “суммарную ишемию” при физической нагрузке и улучшал прогноз больных ИБС.

Неблагоприятные эффекты β -АБ связаны с блокадой β_2 -рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Необходимость контроля за назначением β -блокаторов и встречающиеся побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, чувство усталости, бессонница) приводят к тому, что врач не всегда использует этот ценный класс препаратов. Однако у селективных β -АБ, в том числе у биспролола, эти явления отмечаются значительно реже.

Основными врачебными ошибками при назначении биспролола больным ИБС являются: использование малых доз препаратов, назначение их реже, чем нужно, и отмена препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 ударов в мин. Следует также иметь в виду возможность развития синдрома отмены, поэтому биспролол необходимо отменять постепенно.

Таким образом, β -АБ считаются обязательным компонентом терапии всех форм ИБС, исходя из их эффективности у больных, перенесших инфаркт миокарда. Было продемонстрировано снижение на 25% повторных инфарктов миокарда и смертности у больных ИБС на фоне применения β -АБ. Препараты этой группы являются средствами первого выбора для лечения больных со стенокардией, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда, так как они приводят к доказанному уменьшению смертности и частоты повторного инфаркта миокарда.

Биспролол, в сравнении с атенололом и метопрололом, обладает более выраженной кардиоселективностью (в терапевтических дозах блокирует только β_1 -адренорецепторы) и большей продолжительностью действия. Его применяют при ИБС однократно в сутки в зависимости от тяжести стенокардии (функционального класса) в дозе 2,5–20 мг. Если монотерапия β -АБ оказывается недостаточной, то к лечению добавляют либо долгодействующие нитраты, либо антагонисты кальция из группы дигидропиридинов, либо активатор калиевых каналов (никорандил) [23]. Контроль за состоянием пациентов, принимающих биспролол, должен включать: измерение ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем 1 раз в 3–4 месяца), проведение ЭКГ, определение глюкозы крови у больных с сахарным диабетом (1 раз в 4–5 мес.). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес.). При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Особенности фармакокинетики биспролола позволяют с успехом использовать его в терапии

больных ИБС с сопутствующими болезнями органов дыхания, сахарным диабетом, почечной и печеночной недостаточностью. Бисопролол эффективен и безопасен при диабете [6,24,25], т. к. не влияет на уровень глюкозы крови у больных сахарным диабетом и не требует коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов.

Бисопролол не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреоидных состояниях, не вызывает гипокалиемию. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, принимающих бисопролол в течение длительного времени.

Назначение β -АБ может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце и сосудах. Так, было показано, что назначение бисопролола во время и после таких операций достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и вероятность нефатального инфаркта миокарда у тех больных, которые имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [26].

Оригинальный препарат бисопролол фумарат широко представлен на отечественном фармацевтическом рынке и хорошо зарекомендовал себя в современной терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последнее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-дженериков, использование которых позволяет существенно снизить затраты на лечение. Одной из дженерических форм бисопролола является препарат Бисогамма[®], выпускаемый в таблетках по 5 и 10 мг компанией "Woerwag Pharma" (Германия) в соответствии с требованиями стандарта GMP. Препарат назначают больным ИБС, стенокар-

дией напряжения. Максимальная суточная доза — 20 мг. Препарат применяют внутрь утром натощак 1 раз в сутки. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. По фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) бисопролол — дженерик полностью соответствует оригинальному препарату.

Таким образом, β -АБ по-прежнему играют ведущую роль в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Они признаются препаратами первого ряда в большинстве международных и национальных рекомендациях для лечения ИБС и артериальной гипертензии. При назначении β -АБ следует отдавать предпочтение препаратам кардиоселективного действия, которые можно назначать 1 раз в день — таким, как бисопролол (Бисогамма[®]), т. е. современным селективным β -АБ, отличающимся хорошей переносимостью, доказанной высокой эффективностью и достаточной безопасностью у больных ИБС [27]. Высокая селективность бисопролола определяет редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже у пациентов с относительными противопоказаниями к его назначению. Препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмен. Регулярное и длительное лечение стенокардии, артериальной гипертензии, ХСН бисопрололом способно не только снизить АД до целевых уровней, уменьшить частоту приступов стенокардии и проявления сердечной недостаточности, но и существенно уменьшить развитие тяжелых осложнений, улучшив прогноз здоровья пациентов, а также увеличить продолжительность их жизни. Препарат бисопролол включен в Федеральную программу льготного лекарственного обеспечения больных.

Литература

1. Leopold G., Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile// Rev Contemp. Pharmacother 1997; 8: 35-43.
2. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers// Progress in Cardiovas Dis 2004; vol. 47, No1: 11-33.
3. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А., Евдокимова М.А. β -блокаторы в практике кардиолога: место бисопролола // Русский мед. журнал 2005; том 13, № 11: 775-779.
4. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Фармакологические свойства и клиническое применение// Сердце 2004; № 3: 130-136.
5. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. β -блокаторы сегодня: на передовых рубежах в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями// Русский мед. журнал 2004; том 12, № 15: 901-904.
6. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] //Circulation 2003; 107: 149-158.
7. Марцевич С.Ю. β -адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни — роль бисопролола (конкора)// Русский мед. журнал 2004; № 15: 664-667.
8. Документ о согласении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; № 1: 99-124.
9. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Бисопролол: фармакологические свойства и клиническое применение// Русский мед. журнал 2004, том 12, № 4: 225-232.
10. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Место бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний// Кардиоваск. терапия и профилактика 2008; № 7: 111-118.
11. Куприна А.А., Белоусов Ю.Б., Соколов А.А. и др. Клиническая ценность селективного бета-адреноблокатора бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции медицины, основанной на доказательствах // Фарматека 2007; № 19: 19-22.
12. Оганов Р.Г., Кокурина Е.В. Бета-адреноблокаторы при хронической стабильной ишемической болезни сердца// Тер. архив 2007; № 3: 92-96.
13. Маколкин В.И. Лечение стабильной ишемической болезни сердца: фокус на β -адреноблокаторы//Кардиоваск. терапия и профилактика 2008; 7(6): 89-93.
14. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. второе, перераб. — Москва, "Триада-Х", 2009, 248 с.
15. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств// Атмосфера. Кардиология. 2007; №3: 18-24.

16. Акчурин Р.С., Бурмистрова И.В., Васильев В.П. и др. Актуальные вопросы хирургии сердца у взрослых. В кн. "Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы. (Сб. трудов). К 80-летию академика Е.И. Чазова". М.: Медиа Медика, 2009, стр. 6-25.
17. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (1): 103-107.
18. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место бисопролола в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Русский мед. журнал 2010, том 18, № 22: 1352-1355.
19. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern) // Кардиология 2003; № 5: 9-15.
20. Weber F., Schneider H., von Arnim T., et al. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study // Eur Heart J 1999; 20 (1): 38-50.
21. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina // Int J Clin Pract 2000; 54(6): 360-363.
22. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris (MIRSA) // J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19(6): 870-875.
23. Семенов А.В., Сычев Д.А. Высокая кардиоселективность бета-адреноблокатора — залог высокой эффективности и безопасности фармакотерапии больного с сердечно-сосудистой патологией // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007, № 1: 1-3.
24. Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Теплова Н.Н. Применение бета-адреноблокатора бисопрола (Конкор) в кардиологической практике // Русский мед. журнал 2005; № 19: 1293-1297.
25. Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Consilium Medicum 2010; том 12, № 5: 118-124.
26. Poldermans D., Boersma E., Bax J., et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery // N Engl J Med 1999; 341: 1789-1794.
27. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва, 2008, — 40 с.

Abstract

The article is focussed on the role of a modern selective β -blocker bisoprolol in the management of coronary heart disease (CHD). The benefits of bisoprolol therapy are demonstrated for both clinical improvement and reduction in the risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: Coronary heart disease, treatment, β -blockers, bisoprolol.

Поступила 08/04 — 2011

© Лупанов В.П., 2011
E-mail: lupanovvp@mail.ru

[Лупанов В.П. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза].

ОПЕЧАТКА

Приносим извинения авторам и читателям за техническое искажение данных таблицы 3 статьи Шигео Хоринака и соавт. "Влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца — участников исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study)", опубликованной в №2 — 2011 РКЖ, и представляем исходный — авторский — вариант этой таблицы.

Таблица 3

Частота смерти от любых причин и сердечной смерти у пациентов, принимавших и не принимавших препараты сульфаниламочевины

	Группа контроля (n=2558)	Группа никорандила (n=2558)	ОР (95% ДИ)	Величина p
Частота на 1000 пациенто-лет				
Смерть от любых причин	22,61	15,23	0,65 (0,51-0,84)	0,0008
ПСМ (-)	23,03 (139/2258)	16,16 (97/2228)	0,68 (0,52-0,88)	0,0034
ПСМ (+)	19,53 (16/300)	8,98 (8/330)	0,46 (0,20-1,07)	0,0719
Сердечная смерть	11,23	4,93	0,44 (0,29-0,66)	0,0001
ПСМ (-)	11,93 (72/2258)	5,00 (30/2228)	0,42 (0,27-0,64)	0,0001
ПСМ (+)	6,10 (5/300)	4,49 (4/330)	0,73 (0,20-2,73)	0,6441

Примечание: ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ПСМ — препараты сульфаниламочевины.