



**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 –
Федулаев Ю.Н.

Члены редколлегии:

Белов Ю.В.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задонченко В.С.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Чазова И.Е.
Шевченко Н.М.
Школьникова 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)
Лешинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревшвили А.Ш. (Москва)
Симошенко 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 Kosinskas (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (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 (77)

2009

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

Заместитель главного редактора – **Гордеев Иван Геннадиевич**
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,
тел. 8-926-534-59-12, эл. почта: cardio-15@yandex.ru

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, глав-
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-7284;
e-mail: cardio-15@yandex.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция – апрель 2008 г.).

Начиная с № 1–2007, журнал включен в следующие индексы цитирования (импакт-ин-
декс): 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 «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-Periodica»
directly: <http://www.periodicals.ru>

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

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

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ

SYSTEMATISATION IN CARDIOLOGY

- 5 *Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н.*
Некоронарогенные заболевания миокарда
и их классификация

- 5 *Paleev N.R., Paleev F.N.*
Non-coronary myocardial disease and its
classification

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- 10 *Долгих В.Т., Торопов А.В., Ершов А.В.*
Динамика функционального состояния
миокарда у больных острым коронарным
синдромом
- 15 *Таратухин Е.О.*
Повышенная активность симпато-
адреналовой системы у больных ИБС при
нарушениях дыхания во время сна
- 21 *Киришина Н.С., Пименов Л.Т.*
Этапность развития дисфункции почек
и анемии у больных с хронической сердечной
недостаточностью
- 26 *Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С.,
Талалаева Т.Г., Хорева С.Н.*
Роль и целевой уровень отдельных
компонентов ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы в развитии
сердечно-сосудистых осложнений у больных
артериальной гипертензией
- 33 *Мальчикова С.В., Тарловская Е.И.*
Лечение больных АГ с высоким риском
сердечно-сосудистых заболеваний в реальной
амбулаторной и клинической практике
- 40 *Бакулина И.А., Муталова Э.Г., Хусаинова Л.Н.,
Мустафин Х.М., Садилова Р.И.,
Мингазетдинова Л.Н., Смакаева Э.Р.*
Артериальная гипертония в ремоделировании
левого желудочка у больных пожилого
возраста

- 10 *Dolgikh V.T., Toropov A.V., Ershov A.V.*
Myocardial function dynamics in patients with
acute coronary syndrome
- 15 *Taratukhin E.O.*
Sympatho-adrenal hyperactivity in patients with
coronary heart disease and sleep apnoea syndrome
- 21 *Kirshina N.S., Pimenov L.T.*
Progression of renal dysfunction and anaemia in
patients with chronic heart failure
- 26 *Akhadov Sh.V., Ruzbanova G.R., Molchanova G.S.,
Talalaeva T.G., Khoreva S.N.*
Target levels of renin-angiotensin-aldosterone
system components and their role in
cardiovascular event development among patients
with arterial hypertension
- 33 *Mal'chikova S.V., Tarlovskaya E.I.*
Real-world ambulatory and clinical management
of high-risk patients with arterial hypertension
- 40 *Bakulina I.A., Mutalova E.G., Khusainova L.N.,
Mustafin Kh.M., Sadikova R.I., Mingazetdinova
L.N., Smakaeva E.R.*
Arterial hypertension and left ventricular
remodelling in elderly patients

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

CLINICAL EXAMPLES

- 46 *Шумаков В.И., Остроумов Е.Н., Губенко Т.В.,
Темнов А., Гуреев С.В., Онищенко Н.А.,
Сускова В.С., Абрамова Н.Н., Казаков Э.Н.*
Результаты интракоронарного введения
аутологичных клеток костного мозга при
диастолической сердечной недостаточности
- 53 *Джанашия П.Х., Авдеева Е.В., Крылова Н.С.,
Николенко С.А., Назаренко В.А.*
Случай развития амиодаронового
тиреотоксикоза у больного гипертрофической
кардиомиопатией

- 46 *Shumakov V.I., Ostroumov E.N., Gubenko T.V.,
Temnov A., Gureev S.V., Onishchenko N.A.,
Suskova V.S., Abramova N.N., Kazakov E.N.*
Intracoronary autologous bone marrow stem cell
therapy in diastolic heart failure
- 53 *Dzhanashiya P.Kh., Avdeeva E.V., Krylova N.S.,
Nikolenko S.A., Nazarenko V.A.*
Amiodarone thyrotoxicosis in a patient with
hypertrophic cardiomyopathy



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 57 *Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Федотов П.А.*
Особенности суточного профиля АД у больных с тяжелой ХСН на фоне различных режимов диуретической терапии: влияние на уровень натрий-уретического пептида
- 63 *Котляров А.А., Аросланкина О.И., Карякина Т.Н., Шумкин В.Н.*
Эффективность мексикора у больных с брадиаритмиями
- 69 *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В.*
Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 57 *Bortsova M.A., Sitnikova M.Yu., Dorofeykov V.V., Fedotov P.A.*
Circadian blood pressure profile and different diuretic therapy regimens in patients with severe chronic heart failure: effects on natriuretic peptide levels
- 63 *Kotlyarov A.A., Aroslankina O.I., Karyakina T.N., Shumkin V.N.*
Mexicor effectiveness in patients with bradyarrhythmias
- 69 *Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V.*
Mildronate therapy in patients with chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and autonomous cardiac neuropathy

ГОСПИТАЛЬНАЯ РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ

- 76 *Лукашев А.М.*
Эвристические подходы к лечению геронтологических пациентов на опыте отдельной больницы

HOSPITAL RATIONALISATION

- 76 *Lukashev A.M.*
Heuristic approaches to elderly patient treatment: hospital experience

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 80 *Бунин Ю.А.*
Фармакотерапия наджелудочковых тахикардий
- 89 *Шарипова Г.Х., Чазова И.Е.*
Нарушения функции почек у больных при метаболическом синдроме в сочетании с артериальной гипертензией

LITERATURE REVIEWS

- 80 *Bunin Yu.A.*
Pharmacotherapy of supraventricular tachycardia
- 89 *Sharipova G.Kh., Chazova I.E.*
Renal dysfunction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

ЛЕКЦИИ

- 96 *Гуревич М.А., Архипова Л.В.*
Некоторые особенности клиники и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин

LECTURES

- 96 *Gurevich M.A., Arkhipova L.V.*
Chronic heart failure in women: clinical and pharmacotherapeutic features

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: nauka@rinet.ru

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

Палеев Н.Р.*, Палеев Ф.Н.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

В 2006 г. была опубликована предложенная Американской ассоциацией сердца (ААС) классификация кардиомиопатий (КМП), в которой заболевания сердечной мышцы делятся на первичные и вторичные [1]. К первичным отнесены те, при которых поражается только (или преимущественно) миокард. При вторичных КМП сердце поражается вместе с другими органами, вовлеченными в системное (полиорганное) заболевание. Эта группа включает инфильтративные, эндокринные, аутоиммунные, токсические и многие другие заболевания с известной этиологией. Из числа КМП исключен ряд заболеваний миокарда ясной природы, в том числе ИБС, клапанные пороки сердца.

Достоинством классификации ААС, в сравнении с классификацией КМП Всемирной организации здравоохранения 1996 г., является введение нового понятия «ионных каналопатий», объединяющего заболевания, предрасполагающие к развитию желудочковых тахикардий вследствие мутации генов, ответственных за функционирование калиевых, натриевых, кальциевых трансмембранных каналов.

Авторы классификации ААС считают, что в настоящее время понятия «кардиомиопатия» и «поражение миокарда неясного генеза», или «идиопатические поражения миокарда» несовместимы. Это заключение экспертов ААС совершенно неприемлемо, так как: 1) генез многих заболеваний миокарда все еще остается неясным; 2) объединение термином «КМП» поражений сердца известной и неизвестной этиологии неправомерно, так как превращает «классификацию» в перечень болезней.

Немного истории. На существование так называемых идиопатических («идиопатический» – первичный, самостоятельный, без внешней причины, неизвестного происхождения) болезней сердечной мышцы одним из первых указал L.Krehl в 1891 г.

В 1957 г. W. Brigden [2], а в 1961 г. J.F. Goodwin [3] выступили с предложением термином КМП объединить «заболевания сердечной мышцы, природа которых неизвестна и которые не могут быть отнесены к миокардиту или миокардиодистрофии известной этиологии, не являющиеся следствием ИБС или артериальной гипертонии». Это предложение было одобрено Комитетом экспертов ВОЗ (1969 г.).

Однако в последние 15–20 лет многие зарубежные, а вслед за ними и некоторые отечественные авторы вернулись к расширенному толкованию термина

«КМП». В 1996 г. было опубликовано сообщение Целевой группы ВОЗ об определении и классификации КМП, в котором КМП обозначены как заболевания миокарда, связанные с сердечной дисфункцией.

Дилатационная КМП, по мнению авторов, может быть идиопатической, семейной, вирусной, иммунной, алкогольно-токсической, связанной с распознанными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В группу «специфических» КМП авторы включили ишемическую, клапанную, гипертензивную, воспалительную, метаболическую и другие.

Как в классификации ВОЗ, так и в классификации ААС, авторы игнорировали основной признак КМП – неизвестность этиологии.

Исходя из убеждения, что классификация болезней должна строиться с учетом этиологии, патогенеза, морфологии и клиники, мы должны, вместе с тем, выделить группу патологических процессов, происхождение которых в настоящее время остается неизвестным. Это, в большой мере, определяет направление дальнейших клинических, морфологических, иммунных, генетических исследований.

Основываясь на результатах изучения болезней сердечной мышцы выдающихся клиницистов, патологов, морфологов (Г.Ф. Ланг, Р. White, Я.Л. Рапопорт, С.С. Вайль, Д.С. Саркисов, М.И. Теодори, О. Saphir, А.А. Кедров, П.Н. Юренев, Ф.И. Комаров и многие другие), мы продолжили изучение некоронарогенных заболеваний миокарда. В 1978 г. была опубликована первая классификация НЗМ, в которой были представлены миокардиодистрофии (МКД), миокардиты и КМП [4]. За прошедшие 30 лет эта классификация не раз изменялась, дополнялась под влиянием полученных нами и другими авторами новых данных о природе, патогенезе, клинических проявлениях, входящих в эту группу заболеваний.

Последний вариант нашей классификации разработан и опубликован в журнале «Кардиология» [5].

К НЗМ мы отнесли 1) МКД, 2) миокардиты, 3) генетически детерминированные поражения сердечной мышцы, вызванные семейными или спорадическими мутациями генов и 4) КМП – рестриктивные, гипертрофические и дилатационные изменения миокарда неизвестной этиологии (табл. 1).

Если классификация МКД, миокардитов, КМП достаточно полно были представлены в наших предыдущих работах, то введение в классификацию НЗМ третьей группы – генетически детерминированных

Таблица 1

Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда (Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев)

1. МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

- Анемические
- Алиментарные
- Авитаминозные
- Эндокринные
- Дисметаболические
- Дисэлектролитные
- Токсические, в том числе алкогольные
- При системных нервно- мышечных заболеваниях
- При физических перенапряжениях
- При вегетативно-сосудистой дистонии
- При закрытых травмах грудной клетки
- Радиационная
- Вибрационная
- При большинстве заболеваний ССС - (ИБС, артериальные гипертонии, пороки сердца, амилоидоз сердца, фиброэластоз и др.)

2. МИОКАРДИТЫ

Этиология	Патогенез
Инфекционно-иммунные Вирусные (вирусы Коксаки, аденовирус, цитомегаловирус, грипп, ЕСНО, СПИД и др.) Инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.) При инфекционном эндокардите Спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф) Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка КУ) Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) Грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез и др.)	Инфекционно-иммунные и инфекционные
Лекарственные. Сывороточные. Нутритивные. При системных заболеваниях соединительной ткани. При бронхиальной астме. При синдроме Лайелла. При синдроме Гудласчера. Ожоговые. Трансплантационные	Аутоиммунные
Тиреотоксические Уремические Алкогольные	Токсикоиммунные
Распространенность	
Очаговые	
Диффузные	
Клинические варианты	
Малосимптомный	
Псевдокоронарный	
Декомпенсационный	
Аритмический	
Псевдоклапанный	
Тромбоэмболический	
Смешанный	
Варианты течения миокардита	
Острый миокардит легкого течения	
Острый миокардит тяжелого течения	
Миокардит рецидивирующий	
Хронический миокардит	

3. ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ НЗМ, ВЫЗВАННЫЕ СЕМЕЙНЫМИ ИЛИ СПОРАДИЧЕСКИМИ МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ

Рестрикция	Гипертрофия	Дилатация	Аритмии (ионные каналопатии)
Десмин Тропонин I	β-Миозин БССМ Тропонин Т и I α-Тропомиозин Тайтин Миозин легких цепей α-Актин α-Миозин тяжелых цепей	Десмин Дистрофин Ламин Тафазин Метавинкулин Тропонин С, Т, I Кавеолин α-, β-Саркогликан α-Актин α-Тропомиозин α-, β- Миозин Тайтин	Синдром Бругада Синдром удлиненного QT Синдром укороченного QT Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия Синдром WPW

4. КАРДИОМИОПАТИИ

- Рестриктивная
- Гипертрофическая
- Дилатационная

Этиология	Патогенез
Инфекционно-иммунные Вирусные (вирусы Коксаки, аденовирус, цитомегаловирус, грипп, ЕСНО, СПИД и др.) Инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.) При инфекционном эндокардите Спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф) Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка КУ) Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) Грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез и др.)	Инфекционно-иммунные и инфекционные
Лекарственные. Сывороточные. Нутритивные. При системных заболеваниях соединительной ткани. При бронхиальной астме. При синдроме Лайелла. При синдроме Гудпасчера. Ожоговые. Трансплантационные	Аутоиммунные
Тиреотоксические Уремические Алкогольные	Токсикоиммунные
Распространенность Очаговые Диффузные Клинические варианты Малосимптомный Псевдокоронарный Декомпенсационный Аритмический Псевдоклапанный Тромбоземболический Смешанный Варианты течения миокардита Острый миокардит легкого течения Острый миокардит тяжелого течения Миокардит рецидивирующий Хронический миокардит	

поражений сердечной мышцы — явилось результатом экспериментальных и клинических исследований последних лет в области генетики, иммунологии, молекулярной патологии.

К настоящему времени выявлена этиология многих форм рестрикции миокарда: обменно-метаболические расстройства, региональные трофические факторы, эозинофильная инфильтрация и др. В последние 6–7 лет получены данные, свидетельствующие о том, что в семьях-носителях мутаций гена, кодирующего белок промежуточных филаментов — десмин, наряду с различными скелетными миопатиями, наблюдается развитие рестрикции или дилатации.

В 2003 г. J. Mogensen et al. [6] описали в качестве причины развития рестрикции миокарда мутацию гена тропонина I — одного из компонентов комплекса тропонин-тропомиозин. Эта мутация в одной и той же семье приводила к развитию двух различных фенотипов повреждений миокарда — рестриктивного и гипертрофического.

Не менее значимы успехи и в изучении генетических причин развития дилатации сердечной мышцы. В 1993 г. F. Muntoni et al. [7] и J. Towbin et al. [8] доказали, что ДКМП вызвана дефектом гена дистрофина и нарушением его синтеза в КМЦ. Наряду с миокардом, дистрофин синтезируется в скелетных мышцах и нервной ткани; это объясняет, почему ряд генетически детерминированных нейромышечных заболеваний так хорошо известен в педиатрической и неврологической практике. В 2002 г. G. Frisso et al. [9] опубликовали работу, из которой следует, что дилатация миокарда, вызванная поражением начальной части гена дистрофина, состоящего из 79 экзонов (самый длинный в геноме человека), протекает тяжелее, чем при мутации его центральной части.

На протяжении многих лет велась дискуссия о этиопатогенетической связи ДКМП и вирусного миокардита. Благодаря работам F. Cetta и V. Michels [10], A. Saforio et al. [11], Y. Magnusson et al. [12], Ф.Н. Палеева, С.В. Сучкова, Н.П. Саниной, Г.В. Порядина с сотр. [13, 14, 15] и других исследователей сейчас можно считать установленным сходство многих патогенетических механизмов повреждения сердечной мышцы при вирусно-иммунных миокардитах и ДКМП.

Одна из особенностей вирусной инфекции состоит в характере ее размножения. Будучи образованными из молекул рибонуклеиновой или дезоксирибонуклеиновой кислот, они обладают способностью воспроизводить себе подобных путем репликации,

т.е. построения новых материалов клетки, в которой вирус паразитирует. Обеспечивает проникновение вируса в клетку протеиназа А, которая входит в состав энтеровирусов. Под действием протеиназы А возникает протеолиз дистрофина, что, в свою очередь, приводит к нарушению его функции и потере структурной связи саркомер-мембрана-межклеточное вещество.

Таким образом, вирусная инфекция может стать причиной развития двух заболеваний сердечной мышцы — инфекционно-иммунного миокардита и ДКМП.

Многолика патология, вызываемая дефектом гена десмина — цитоскелетного белка, образующего в мышечных клетках сеть, связывающую миофибриллы друг с другом, с другими органеллами, с ядерной и наружной мембранами. Дефект гена десмина может проявляться ДКМП, РКМП в сочетании со скелетной миопатией или, реже, в виде изолированных КМП.

В 1999 г. S. Daehmlow et al. [16] установили причину развития мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, одним из частых симптомов которой является дилатация миокарда с нарушениями ритма. Причиной этого заболевания оказалась мутация гена ламина. Ламины, располагаясь внутри ядра, образуют плотный многомерный матрикс, связанный с внутренней поверхностью ядерной мембраны и обеспечивающей структурную целостность ядра.

Установлено, что дилатация миокарда является одним из симптомов синдрома Барта, возникающего вследствие мутации гена таффазина, развивается при мутации гена метавинкулина — белка, экспрессия которого происходит в сердечной и гладкой мускулатуре. Дилатация миокарда может быть следствием семейной или спорадической мутации генов тропонина С, Т и I, кавеолина, α - и β -саркогликана, α -актина, α -тропомиозина, α - и β -миозина, тайтина.

В эту группу генетически детерминированных НЗМ мы включили и аритмии, в классификации ААС названные трансмембранными каналопатиями: синдром Бругада, синдром удлиненного QT, синдром укороченного QT, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, синдром WPW.

Заключает классификацию раздел «КМП», причина развития которых все еще остается не изученной. Из этого следует, что, несмотря на существенное сокращение числа КМП, этот термин все еще имеет все основания для использования его в научной и практической кардиологии.

Литература

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. // *Circulation*, 2006, 113 (14): 1807-1816.
2. Brigiden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies // *Lancet* 1957;273:1179-1184.
3. Goodwin J.F., Gordon H., Hollman A., Bishop M.B. Clinical aspects of cardiomyopathy // *Br Med J* 1961;1:69-79.
4. Палеев Н.Р. и др. Классификация некоронарогенных повреждений миокарда // *Кардиология*, 1978, №5, с. 14-20.
5. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда // *Кардиология*, 2008, №9, с. 53-58.
6. Mogensen J., Kubo T., Dugue M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J Clin Invest* 2003; 111:209-216.
7. Muntoni F., Cau M., Ganau A. et al. Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy // *N Engl J Med* 1993;329:921-925.
8. Towbin J.A., Hejtmancik J.F., Brink P. et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus // *Circulation* 1993;87:1854-1865.
9. Frisso G., Sampaolo S., Pastore L. et al. Novel deletion at the M and P promoters of the human dystrophin gene associated with a Duchenne muscular dystrophy // *Neuromuscul Disord* 2002;12:494-497.
10. Cetta F., Michels V.V. The natural history and spectrum of idiopathic dilated X-linked dilated cardiomyopathy, including HIV and peripartum X-linked dilated cardiomyopathy // *Curr Opin Cardiol* 1995;10:332-338
11. Saforio A.L., McKenna W.J. Dilated cardiomyopathy: chronic viral infection or autoimmune disease? A critical view of the viral and the autoimmune hypotheses // *Indian Heart J* 1990;42:399-402.
12. Magnusson Y., Marullo S., Hoyer S. et al. Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J Clin Invest* 1990;86:1658-1663.
13. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Палеев Ф.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная некоронарогенными заболеваниями миокарда, и ее рациональная терапия // *Альманах клин мед* 1998;1:299-309.
14. Палеев Ф.Н. Патогенез аутоиммунного миокардита – механизмы повреждения и защиты. Дисс. докт. мед. наук, 2004.
15. Порядин Г.В., Казимирский А.Н., Палеев Ф.Н. и др. Изменения экспрессии активационных маркеров лимфоцитами больных инфекционно-аллергическим миокардитом в динамике заболевания // *Бюлл эксперим биол и мед* 1999;127:86-88.
16. Daehmlow S., Erdmann J., Knueppel T. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy // *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:116-120.

Поступила 30/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 681-03-03

[Палеев Н.Р. (*контактное лицо) – академик РАМН, профессор, руководитель отделения кардиопульмонологии, Палеев Ф.Н. – ст. научн. сотр., кафедра пульмонологии ММА им. И.М. Сеченова].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Долгих В.Т.*, Торопов А.В., Еришов А.В.

Омская государственная медицинская академия; Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

Резюме

Изучено функциональное состояние сердечной мышцы у 30 больных острым коронарным синдромом (19 – с подъемом сегмента ST и 11 – без подъема сегмента ST) в динамике острого развития заболевания. Запись электрокардиограммы и тетраполярной интегральной реограммы осуществлялась в 1-2-е, 5-6-е и 15-20-е сутки заболевания. Установлено, что острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST сопровождается снижением функциональных возможностей миокарда и напряжением адаптивных механизмов, направленных на поддержание адекватного кровотока. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, напротив, вследствие меньшего повреждения миокарда характеризуется включением кардиальных механизмов компенсации сердечно-сосудистой недостаточности, в то время как экстракардиальные механизмы задействованы в меньшей степени.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сегмент ST, состояние сердечной мышцы, электрокардиограмма, тетраполярная интегральная реограмма.

Накопленный практический опыт и совершенствование хирургической техники способствуют расширению показаний к хирургическому лечению больных ишемической болезнью сердца и повышают требования к качеству функционального обследования последних [3]. В настоящее время необходима не только качественная, но и количественная оценка состояния миокарда на этапах лечения ишемической болезни сердца [9, 10]. Актуален поиск новых методических подходов с использованием комплекса различных неинвазивных и малоинвазивных методик [3].

Больные острым коронарным синдромом представляют собой группу высокого риска развития сосудистых осложнений. Несмотря на проводимую антитромботическую терапию, 10-19,5% больных острым коронарным синдромом умирают или переносят крупноочаговый инфаркт миокарда [6]. При осложнении инфаркта миокарда острой сердечной недостаточностью, которая развивается у 40-50% больных на госпитальном этапе, летальность достигает 50% за 12 месяцев без учета случаев кардиогенного шока. Примерно 20% больных, перенесших острый коронарный синдром, в течение года нуждаются в повторной госпитализации [4]. Цель настоящего исследования – оценить функциональное состояние сердечной мышцы у больных острым коронарным синдромом в динамике.

Материалы и методы

Нами обследовано 52 человека, разделенных на три группы. В I группу было включено 19 человек (18 мужчин и 1 женщина) с острым коронарным син-

дромом с подъемом на ЭКГ сегмента ST; во II группу – 11 человек (10 мужчин и 1 женщина) с аналогичным диагнозом, но без подъема сегмента ST; III группа (n=22) была представлена здоровыми лицами того же возраста. Больные (возраст от 32 до 64 лет; средний возраст – 50,1±6,03 лет) были доставлены машинной скорой помощи в отделение кардиореанимации городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 г. Омска. Распределение по возрастным группам было следующим: 30-39 лет – 2 больных, 40-49 лет – 13 больных, 50-59 лет – 14 больных, 60-69 лет – 1 больной.

Критерии включения в исследование: госпитализация в отделение кардиореанимации в течение ближайших 12 ч после развития у пациентов затяжного (20 мин и более) ангинозного приступа; наличие сохраненной систолической функции левого желудочка (нормальная фракция выброса левого желудочка); наиболее трудоспособный, социально активный возраст – для исключения возрастных особенностей функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма; информированное письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе перенесенного в ближайший месяц инфаркта миокарда или любого сопутствующего заболевания с известным неблагоприятным исходом в ближайшее время; явная некоронарогенная причина ухудшения течения острого коронарного синдрома; наличие выраженной артериальной гипертензии, дыхательной, почечной и печеночной недостаточности; наличие врожденных и приобретенных поро-

Таблица 1

Изменение показателей ЭКГ у исследуемых пациентов в динамике (Me±Q)

Показатель	Группа	Группа I (n=19)	Группа II (n=11)	Группа III (n=22)
Интервал QRS, с (1-2-е сут)		0,09±0,01*	0,09±0,01^	0,08±0,01
Интервал QRS, с (5-6-е сут)		0,08±0,01	0,08±0,01	
Интервал QRS, с (15-20-е сут)		0,08±0,01	0,08±0,01	
Интервал QT, с (1-2-е сут)		0,42±0,03*	0,42±0,03*	0,38±0,02
Интервал QT, с (5-6-е сут)		0,41±0,02*	0,39±0,02^	
Интервал QT, с (15-20-е сут)		0,41±0,02*	0,39±0,02^	
ЧСС, мин ⁻¹ (1-2-е сут)		70,58±7,34	70,18±7,93	70,18±11,47
ЧСС, мин ⁻¹ (5-6-е сут)		66,06±10,56	66,09±9,62	
ЧСС, мин ⁻¹ (15-20-е сут)		65,67±8,38	67,3±11,04	

Примечание: * – достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ – достоверность различий по отношению к группе I (p<0,05).

ков сердца; анамнестические данные об остром нарушении мозгового кровообращения или оперативное вмешательство в течение 3 месяцев, предшествовавших обследованию; выраженные нарушения ритма и проводимости: мерцательная аритмия, трепетание предсердий; нарушение внутрижелудочковой проводимости (комплекс QRS более 120 мс) и блокады ножек пучка Гиса; наличие искусственного водителя ритма; невозможность однозначно идентифицировать окончание зубца Т на электрокардиограмме; прием больным препаратов, удлиняющих интервал Q-T; отсутствие возможности длительного наблюдения за пациентом; отказ пациента от добровольного участия в исследовании.

Приступ, ставший поводом для обследования, мог быть как единственным, так и очередным в серии ангинозных приступов, служащих проявлением острого коронарного синдрома, т. е. в исследование включались и те больные, у которых симптомы появились более чем за 12 ч до включения, но лишь при наличии затяжного ангинозного приступа в ближайшие 12 ч. Тактика ведения больных, включенных в исследование, соответствовала стандартам, принятым в лечебном учреждении на основании рекомендаций по лечению острого коронарного синдрома, принятым Всероссийским научным обществом кардиологов [7].

Группу контроля (III) составили 22 практически здоровых добровольца (20 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст – 47,9±5,34 лет) без признаков нарушений сердечно-сосудистой деятельности, согласно документированным данным, клинической картины общего состояния, электро- и эхокардиографических исследований, а также отрицательным результатам велоэргометрической пробы и нормолипидемией. Распределение по возрастным группам было следующим: в возрасте 40-49 лет – 16 человек, 50-59 лет – 5 человек, 60-69 лет – 1 человек. Таким образом, пациенты всех групп были сравнимы

по возрасту и полу.

В исследуемых группах на базе отделения функциональной диагностики больницы скорой медицинской помощи проводилась запись электрокардиограммы на аппарате “Cardiovit AT-1” (SHILLER, Швейцария) и тетраполярной интегральной реограммы по М.И.Тищенко с помощью компьютерного реографа “МИЦАР-РЕО” на 1-2-е, 5-6-е и 15-20-е сутки.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистических программ “Biostat”. Расчету статистических показателей предшествовало исследование характера распределения. Для сравнения средних использовался критерий Стьюдента. Проведен корреляционный анализ показателей с определением коэффициента корреляции Спирмена. При выявлении отклонения полученных значений в вариационном ряде от нормального (гауссовского) распределения использовали непараметрический метод статистики, применявшийся для сравнения двух выборок – критерий Манна-Уитни. Оценка эффективности диагности-

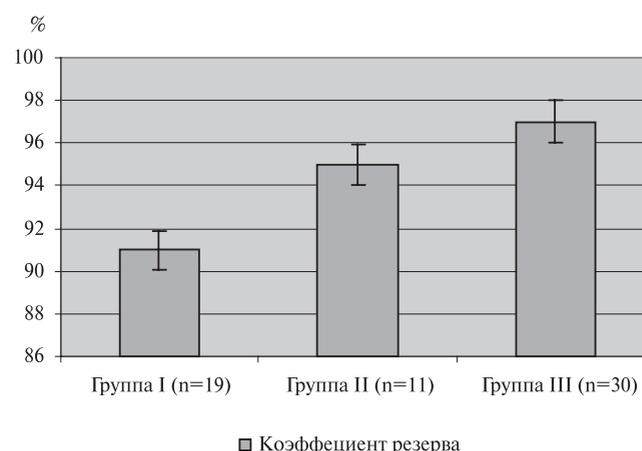


Рис. 1. Коэффициент резерва исследуемых групп на 1-2-е сутки.

Таблица 2

Ударный и минутный объемы кровообращения у больных острым коронарным синдромом в динамике (M±m)

Показатель	Группа	Группа I (n=19)	Группа II (n=11)	Группа III (n=22)
Ударный объем, мл (1-2-е сутки)		85,04±7,87	89,11±13,51	87,69±9,52
Ударный объем, мл (5-6-е сутки)		78,65±8,3	89,63±9,2	
Ударный объем, мл (15-20-е сутки)		81,61±10,94	86,98±8,57	
Минутный объем кровообращения, л (1-2-е сутки)		5,92±0,79*	6,07±1,03^	5,26±0,90
Минутный объем кровообращения, л (5-6-е сут)		5,01±0,70	5,82±1,09	
Минутный объем кровообращения, л (15-20-е сут)		5,12±0,94	5,14±1,04	

Примечание: * – достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ – достоверность различий по отношению к группе I (p<0,05).

ческих исследований проводилась с помощью качественных референтных данных с использованием четырехпольных таблиц [1].

Результаты и обсуждение

Основные показатели электрокардиограммы контрольной группы соответствовали литературным данным [11]. При госпитализации пациентов основной группы отмечалось исходное увеличение длительности интервала QRS на 12,5% (p<0,05) по отношению к контролю (табл. 1). По мнению многих авторов [3], увеличение интервала QRS более 0,09 секунд является независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин. Однако в нашем исследовании изначально данный показатель не выходил за границы описанных значений, а в процессе динамического наблюдения нормализовался уже к 5-м суткам болезни.

Не отмечалось различий между двумя основными группами (с подъемом сегмента ST и без подъема ST) и по длительности интервала QT, которая была на 11% больше контрольных значений (p<0,05), что является косвенным признаком функциональной несостоятельности миокарда и может свидетельствовать о возможности развития пароксизмальной желудочковой тахикардии и фатальной фибрилляции предсердий [11]. В то же время нормализация данного показателя в этих группах происходила неодинаково. Если во второй группе уже к 5-м суткам интервал QT не имел статистически значимых отличий от контрольных значений, то в первой группе наблюдалась лишь тенденция к его нормализации при сохранении статистически значимого различия с показателями контроля и группы II.

Исходно различий по частоте сердечных сокращений между основной и контрольной группами выявлено не было. В динамике же на фоне проводимого лечения наблюдалась четкая тенденция к снижению ЧСС, что, по мнению многих авторов [5, 12, 2], является фактором уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений как у здоровых, так и больных с коронарной патологией.

При изучении динамики изменения ударного объема с помощью интегральной тетраполярной реографии была выявлена устойчивая тенденция к снижению данного показателя в основной группе, в большей степени проявлявшаяся у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (табл. 2). Так, на 6-е и 20-е сутки это снижение составило 10% и 7% соответственно, по отношению к контролю, и 8% и 4% по отношению к исходным значениям. Вероятно, это связано с проводимой терапией, преследовавшей цель уменьшения нагрузки на сердце, а также со вторичным повреждением миокарда в отдаленный период заболевания.

Тенденция к уменьшению минутного объема кровообращения, имевшая место у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на протяжении всего времени наблюдения, по-видимому, связана со снижением ударного объема и уменьшением на фоне проводимой терапии частоты сердечных сокращений как по отношению к контролю и группе II, так и по отношению к исходным значениям. Необходимо отметить, что и минутный, и ударный объемы во второй группе имели большие значения по отношению к первой, что связано с меньшим повреждением миокарда и лучшим функционированием систем, поддерживающих системное кровообращение на должном уровне.

При оценке коэффициента резерва, представляющего собой отношение фактического минутного объема кровообращения к должному минутному объему кровообращения физиологического покоя, выявлено, что изменения коэффициента резерва у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST находились на нижней грани нормальных значений (90%), чего не наблюдалось во второй группе (рис. 1).

По данным литературы [8], наиболее информативными показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы, измеряемыми с помощью тетраполярной реографии, являются сердечный и ударный индексы. В ходе определения динамики

Таблица 3

Показатели тетраполярной реографии у больных острым коронарным синдромом в динамике ($M \pm m$)

Показатель	Группы	Группа I (n=19)	Группа II (n=11)	Группа III (n=22)
Сердечный индекс, л/мин/м ² (1-2 сут)		2,9±0,71	3,3±0,91	2,9±0,82
Сердечный индекс, л/мин/м ² (5-6 сут)		2,7±0,52	3,1±0,72	
Сердечный индекс, л/мин/м ² (15-20 сут)		2,7±0,73	2,9±0,71	
Ударный индекс, мл/м ² (1-2 сут)		46,5±6,38	48,0±8,52	46,6±9,21
Ударный индекс, мл/м ² (5-6 сут)		42,1±8,66	47,8±6,68	
Ударный индекс, мл/м ² (15-20 сут)		44,0±8,25	47,8±8,17	
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵ (1-2-е сут)		1453±351	1387±444	1464±353
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵ (5-6-е сут)		1629±340	1372±359	
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵ (15-20-е сут)		1591±397	1589±324	
ОЦК, л (1-2-е сут)		3,62±0,6	3,43±0,58*	3,86±0,84
ОЦК, л (5-6-е сут)		3,90±0,59	3,76±0,68	
ОЦК, л (15-20-е сут)		4,00±0,50	3,74±0,72	
Коэффициент интегральной тоничности, % (1-2-е сут)		74,4±6,2	74,2±4,1	75,7±5,3
Коэффициент интегральной тоничности, % (5-6-е сут)		74,9±6,9	73,8±3,6	
Коэффициент интегральной тоничности, % (15-20-е сут)		74,3±4,0	76,1±3,8	

Примечание: * – достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$).

данных показателей в исследуемых основных группах было выявлено их однонаправленное изменение в течение всего периода наблюдения (табл. 3).

В группе II на момент поступления больных в стационар сердечный и ударный индексы превосходили контрольные значения на 14% и 3% соответственно и в процессе наблюдения имели лишь тенденцию к снижению, не достигая нормальных значений. В группе I, напротив, исходные значения не имели значимых различий с контрольными и при дальнейшем наблюдении снижались на 7-10% по отношению к группе II.

Нами было установлено, что острый коронарный синдром без подъема сегмента ST первоначально сопровождался снижением ОПСС и ОЦК на 5% и 11% соответственно по отношению к контролю. На 15-20-е сутки отмечалась нормализация данных показателей.

У больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, напротив, при поступлении значения ОПСС практически соответствовали контрольным. Однако на 5-6-е сутки отмечалось увеличение параметра на 12%, что, вероятно, служило компенсаторной реакцией на снижение в это же время основных показателей функционального состояния сердечной мышцы. Подобным образом изменялся и ОЦК, увеличиваясь к концу периода наблюдения на 11% по отношению к исходному уровню.

Изменение тонуса артериальных сосудов оценивали по коэффициенту интегральной тоничности. Нами было установлено, что у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST данный показатель исходно был ниже контроля и не имел

тенденции к повышению ($p > 0,05$). Такие изменения свидетельствуют о незначительном понижении тонуса артериальных сосудов [8]. В ходе наблюдения несколько увеличивался изначально сниженный коэффициент интегральной тоничности во второй группе, что, по-видимому, также связано с лучшей компенсаторной реакцией у данной группы пациентов, направленной на обеспечение адекватного кровообращения и уменьшение функциональной нагрузки на поврежденный миокард.

Объем внутренней жидкости у пациентов с острым коронарным синдромом изначально был ниже контрольных значений на 11%. Однако в динамике наблюдалось значительное повышение этого показателя: в группе I оно составило 10% к 20-м суткам, а в группе II – 7% от первоначальных значений. В то же время к концу периода исследования, несмотря на проводимую терапию, не отмечалось нормализации объема внутренней жидкости. Подобным образом изменялся и показатель баланса, отражающий изменения количества внеклеточной жидкости по отношению к должным величинам. В основной группе на всем протяжении он составлял менее единицы (0,89–0,98), что свидетельствует о развитии незначительной гипогидратации.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенных исследований нами было выявлено, что острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST сопровождается снижением функциональных возможностей миокарда и напряжением адаптивных механизмов. Они направлены на поддержание адекватного кро-

вотока, что проявляется уменьшением интервалов QT и QRS, снижением ударного и минутного объемов, сердечного и ударного индексов, повышением тонуса артериальных сосудов и увеличением объема циркулирующей крови. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST вследствие меньшего повреждения миокарда характеризовался включением кардиальных механизмов компенсации сердечно-сосудистой недостаточности. Это проявлялось в повышении сердечного и ударного индексов, увеличении минутного и ударного объ-

емов. Экстракардиальные механизмы были задействованы в меньшей степени, что подтверждалось слабым увеличением и даже нормализацией соответствующих функциональных показателей (общее периферическое сопротивление сосудов, коэффициент интегральной тоничности, объем циркулирующей крови). Следовательно, интегративный методический подход (реография и ЭКГ), позволяет более информативно оценивать функцию миокарда у больных с острым коронарным синдромом.

Литература

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера. 2001: 392 с.
2. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Редакционная статья // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 4. — С. 12-24.
3. Клименко В.С., Черепенина Н.Л., Ревуненков Г.В. и др. Ишемическая болезнь сердца: патофизиология ишемии миокарда, функциональное исследование, хирургическое лечение // Клиническая геронтология. — 2006. — № 10. — С. 62-76.
4. Лагута П.С. Антитромбическая терапия при ИБС // Лечащий врач. — 2005. — № 4. — С. 8-12.
5. Павликова Е.П., Александрия Л.Г., Мерай И.А. и др. Инотропная терапия при острой сердечной недостаточности: перспективы применения нового сенситизатора кальциевых каналов — левосимендана // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 3. — С. 79-84.
6. Павликова Е.П., Рычков Д.Г., Мерай И. и др. Эффективность и безопасность инотропного препарата левосимендана у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q и острой сердечной недостаточностью // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 4. — С. 39-42.
7. Панченко Е.П. оль антиагрегантов в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на электрокардиограмме // Новые медицинские технологии. — 2005. — № 10. — С. 3-6.
8. Сафаров О.А. Интегральная реография тела в комплексном мониторинге больных с хирургическими осложнениями портальной гипертензии: автореф. дис.... канд. мед. наук / О.А. Сафаров. — СПб, 2007. — 22 с.
9. Dolansky M., Moore S. Effects of cardiac rehabilitation on the recovery outcomes of older adults after coronary artery bypass surgery // J. Cardiopulm. Rehabil. 2004. — Jul-Aug. — № 4. — P. 236-244.
10. Michaelides A., Psomadaki Z.D., Andrikopoulos G.K. et al. A QRS score versus ST-segment changes during exercise testing: which is the most reliable ischaemic marker after myocardial revascularization // Coron. Artery Dis. — 2003. — № 14. — S. 527-32.
11. Джон Р. Х. Атлас ЭКГ: 150 клинических ситуаций. Перевод с англ. Ф.И. Плешкова. М.: Медицинская литература, 2007. — 320 с.
12. Toutouzas K., Vaina S., Tsiamis et al. Detection of increased temperature of the culprit lesion after myocardial infarction: the favorable effect of statins // Am Heart J. 2004 Nov. — № 5. — P. 783-788.

Abstract

The myocardial function has been studied in 30 patients in the acute phase of acute coronary syndrome, ACS (19 and 11 individuals with and without ST segment elevation, respectively). Electrocardiography and tetrapolar integral rheography were performed at Days 1-2, 5-6, and 15-20.

It was demonstrated that ACS with ST elevation was associated with reduced myocardial functional reserve and activation of adaptive mechanisms supporting adequate blood flow. ACS without ST elevation, due to the less severe myocardial injury, was characterised by the activation of cardiac compensatory mechanisms preventing heart failure progression. Extracardiac compensatory mechanisms were involved to a lesser extent.

Key words: Acute coronary syndrome, ST segment, myocardial function, electrocardiogram, tetrapolar integral rheogram.

Поступила 03/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (3812) 23-03-78

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

[Долгих В.Т. (*контактное лицо) — член-корреспондент МАН ВШ, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, Торпов А.В. — науч. сотр., Ершов А.В. — аспирант].

ПОВЫШЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

Таратухин Е.О.

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

Резюме

Представлены результаты исследования активности симпатоадреналовой системы у 103 больных постинфарктным кардиосклерозом (средний возраст – 59 лет, средний индекс массы тела – 27 кг/м^2) с той или иной степенью тяжести синдрома ночного апноэ. Приведены данные измерения АД в утренние часы, частоты сердечных сокращений в среднем в ночное время, концентрации ванилилминдальной кислоты и общих метанефринов в моче. Выявлено достоверное повышение уровня артериального давления у больных с высоким индексом апноэ-гиппноэ. У этой же группы наблюдалось как повышение средней ЧСС в ночное время, так и усиленная экскреция метаболитов катехоламинов с мочой, собранной в течение ночи с первой утренней порцией.

Полученные данные позволяют утверждать, что при повышении индекса апноэ-гиппноэ, снижении оксигенации крови возрастает активность симпатоадреналовой системы.

Ключевые слова: ночное апноэ, ванилилминдальная кислота, метанефрины, постинфарктный кардиосклероз.

В ряде современных исследований показано, что повышенная симпатическая активность может сопутствовать нарушениям дыхания во время сна, синдрому ночного апноэ [1]. Этим объясняются многочисленные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при синдроме ночного апноэ: повышение АД, нарушения ритма сердца, усугубление течения стенокардии и развитие инфаркта миокарда, повышение функционального класса сердечной недостаточности и др. Установлена связь степени выраженности ночного апноэ с развитием фибрилляции предсердий и снижением вариабельности ритма сердца в ночное время, повышением риска внезапной смерти в ранние утренние часы [2, 3, 4]. Немаловажная роль в развитии всех этих состояний отводится повышению симпатической активности в период ночного сна.

Известно, что периоды остановки дыхания во время сна спонтанно прекращаются лишь благодаря «пробуждениям» («arousals»), во время которых происходит повышение тонуса мускулатуры верхних дыхательных путей и открытие их просвета. Такова ситуация при обструктивном ночном апноэ. При центральном апноэ для восстановления дыхания первична реактивация дыхательного центра, подавленного более высокой точкой настройки на содержание углекислого газа в крови, однако спонтанное «пробуждение» происходит и в данном случае. Под этим понятием подразумевается уменьшение глубины сна (подъём на одну-две ступени), регистрируемое на ЭЭГ и далеко не всегда достигающее уровня истинного пробуждения.

В клинической картине синдрома ночного апноэ очень часто фигурируют такие жалобы как кошмарные сновидения, сердцебиение, головные боли, а супруги пациентов свидетельствуют о том, что

им приходится толкать, будить их, чтобы они возобновили дыхание.

Показано, что спонтанные пробуждения сопровождаются активацией симпатической нервной системы, как при стрессе. Строго говоря, непосредственно стрессом является то состояние глубокой гипоксии, которое развивается при остановке дыхания на минуту-две и более.

Активация симпатической нервной системы ведёт к выбросу свободных катехоламинов как в синаптические щели в качестве нейромедиатора, так и в кровь. Это вызывает типичную реакцию сердечно-сосудистой системы на стресс: повышение АД, увеличение ЧСС, спазм резистивных сосудов и т. д. Еженочное многократное повторение данной ситуации, возможно, является одним из значимых факторов риска развития заболеваний системы кровообращения. Установление взаимосвязи между повышенной активностью симпатоадреналовой системы и тяжестью нарушений дыхания во время сна поможет прояснить влияние этих нарушений на статус функционирования сердечно-сосудистой системы.

Целью представляемого исследования было изучить показатели, характеризующие активность симпатоадреналовой системы у больных постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от степени выраженности нарушений дыхания во время сна. Были поставлены следующие задачи – оценить взаимосвязь выраженности нарушения дыхания во время сна и:

- частоты и глубины эпизодов десатурации кислорода крови,
- уровня артериального давления сразу после пробуждения,
- средней частоты сердечных сокращений в период ночного сна,

- концентрации ванилилминдальной кислоты в ночной порции мочи,
- концентрации общих метанефринов в ночной порции мочи.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализированные планово в кардиологические отделения с диагнозом ИБС: постинфарктный кардиосклероз. При этом давность последнего инфаркта миокарда должна была составлять не менее трёх месяцев. Выборка была также ограничена возрастом (от 40 до 70 лет) и индексом массы тела (менее 30 кг/м²). Критериями исключения являлись: постоянная форма мерцательной аритмии, АВ-блокада II-III степени, наличие искусственного водителя ритма, деформация комплекса на ЭКГ вида QS в двух и более смежных грудных отведениях, дыхательная недостаточность любой этиологии, ЛОР-патология, затрудняющая носовое дыхание, регургитация на клапанах III-IV степени, стеноз клапанов средней и тяжёлой степени по данным эхокардиографии, лабораторные показатели (уровни АлАТ, АсАТ более чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы, уровень креатинина сыворотки более 150 мкмоль/л, уровень гемоглобина крови ниже 110 г/л или уровень эритроцитов менее 3 млн/мм³, уровень глюкозы плазмы венозной крови натощак более 6,1 ммоль/л), системные заболевания соединительной ткани; анамнез злокачественного новообразования менее 5 лет; феохромоцитомы в анамнезе; психические заболевания в анамнезе. Кроме того, исключались больные, не давшие согласие на процедуры исследования.

Скрининг пациентов проводился по критериям включения-исключения, в группы исследования были включены 103 пациента.

Все пациенты получали стандартную терапию в стационаре, включавшую в себя дезагреганты, статины, гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики). Среднее количество гипотензивных препаратов было равно двум. Поскольку одной из задач являлась оценка концентрации метаболитов катехоламинов, в исследование не включались пациенты, принимавшие препараты адреномиметического действия.

Дизайн исследования

Период наблюдения в стационаре в рамках данного исследования составил 2 дня. Накануне дня 1 осуществлялся скрининг, подписывалось информированное согласие. В первые сутки проводилась оценка клинического состояния, проводилась электрокардиография 12 отведений в положении лёжа, оценивались антропометрические показатели, проводился инструктаж о диетических ограничениях (запрет потребления шоколада, сыра, бананов). Пациенту уста-

навливался кардиореспираторный монитор ResMed Arnea Link (запись носового воздушного потока, эпизодов храпа, пульсоксиметрия через ногтевую пластину), синхронизированный по времени с базовой станцией, проводился инструктаж по началу записи непосредственно перед сном. Пациент также должен был собирать мочу в чистую посуду в течение ночи, последнюю порцию – после пробуждения. Сразу после пробуждения пациенту, не вставая с постели, необходимо было трёхкратно с интервалом две минуты измерить артериальное давление на недоминантной руке при помощи плечевой манжеты автоматическим сфигмоманометром. Предварительно проводился инструктаж пациента с контролем вручную правильности автоматического измерения.

На вторые сутки данные кардиореспираторного монитора загружались и анализировались автоматически при помощи программного обеспечения ResMed с последующей проверкой и коррекцией врачом-исследователем. Эпизоды записи низкого качества, имеющие артефакты, из анализа исключались. Фиксировалось количество ночных пробуждений пациента, в том числе связанных с необходимостью мочеиспускания. После заключительной оценки клинического состояния стационарный этап исследования для пациента заканчивался. Моча направлялась в лабораторию для определения концентрации общих метанефринов и ванилилминдальной кислоты.

Для обследования пациентов применялись инструментальные и лабораторные методы:

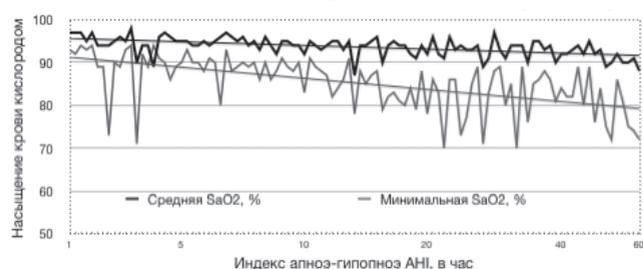
1. Регистрация ЭКГ проводилась в положении лёжа по стандартной методике, после 5-минутного отдыха, в день 1.

2. Ручное измерение АД в рамках оценки клинического состояния пациента и для контроля правильности автоматического измерения проводилось врачом-исследователем после 15-минутного отдыха пациента при помощи ртутного сфигмоманометра Riester (Германия) трёхкратно с интервалом 2 минуты на недоминантной руке с использованием плечевой манжеты среднего размера. Далее определялось среднее арифметическое трёх измерений. Автоматическое измерение АД аппаратом AND UA-777 (Япония) считалось достаточно точным при разнице средних значений с врачебным измерением не более ± 5 мм рт.ст. для сАД и ± 3 мм рт.ст. для дАД.

3. Мониторирование назального воздушного потока проводилось при помощи мягких носовых канюль, соединённых с высокочувствительным регистратором воздушного потока и с микрофоном. Параллельно проводилось непрерывное измерение насыщения крови кислородом (SaO₂) путём пульсоксиметрии. Учитываемыми показателями были: количество эпизодов апноэ (определяемых как прекращение воздушного потока длительностью более 10 сек), эпизодов гипопноэ (определяемых как падение ско-

Таблица 1

Взаимосвязь индекса апноэ и насыщения крови кислородом



рости воздушного потока более чем на 50% длительностью более 10 сек), количество эпизодов десатурации (падение $SaO_2 \geq 4\%$), длительность эпизодов десатурации, средняя, максимальная и минимальная SaO_2 , количество эпизодов храпа, показатель средней ЧСС в течение ночи. Показатели индекса апноэ-гипопноэ и индекса десатурации рассчитывались как частное количества эпизодов и часов записи.

4. Измерение концентрации метаболитов катехоламинов в моче производилось специализированной лабораторией. Сбор мочи в течение ночи (включая первую утреннюю порцию) производился в контейнер с добавленным для поддержания pH=3 раствором HCl (6 М/л) – образец пригоден до двух недель при обычной температуре. Отмечалось общее количество мочи, после чего 100 мл в транспортной ёмкости направлялись в лабораторию. Поскольку период сбора материала был меньше 24 часов, концентрация метаболитов рассчитывалась на 1 ммоль (113 мг) креатинина. Референтными значениями считались: ванилилминдальная кислота – 1,8–4,8 мкг/мг (1,0–2,7 ммоль/моль) креатинина; общие метанефрины – 0,05–1,2 мкг/мг (0,03–0,69 ммоль/моль) креатинина.

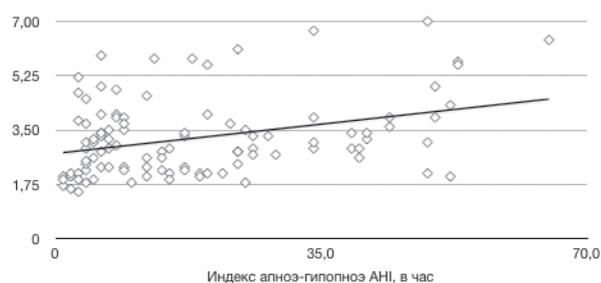
Статистическая обработка данных производилась при помощи компьютерной программы iWorks Numbers v2.0. Поскольку значения 16-го и 84-го перцентилей АНИ относительно медианы оказались близки к значениям \pm относительно среднего, распределение данной совокупности было признано нормальным. Для оценки статистической значимости различий в двух группах был применён двусторонний критерий Стьюдента для разности выборочных средних. Значение $p < 0,05$ принималось как показатель достоверности различий. Кроме того, применялся линейный регрессионный анализ корреляции Пирсона.

Результаты

Проанализированы данные 103 пациентов. Средний возраст составил 59 лет, средний индекс массы тела 27 кг/м^2 . Проверены статистические различия в парах групп пациентов в зависимости от индекса апноэ-гипопноэ (АНИ). При формировании групп точками деления приняты значения АНИ, равные поочерёдно 10, 20, 40 в час.

Таблица 2

Экскреция ванилилминдальной кислоты



Выявлена сильная положительная корреляция между индексом апноэ-гипопноэ и индексом десатурации кислорода – ODI ($r=0,90$), и сильная отрицательная корреляция между продолжительностью периодов десатурации (минут в час) и средней SaO_2 в течение ночи ($r=0,81$).

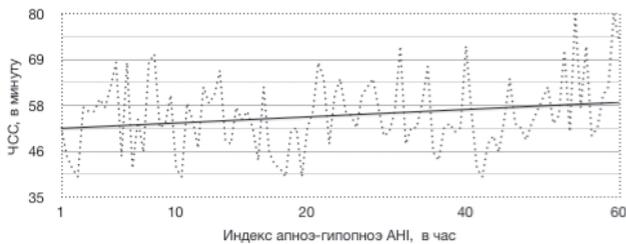
При оценке взаимосвязи уровня систолического АД (сАД) после пробуждения с выраженностью расстройств дыхания, выявлено, что наиболее достоверные различия ($p < 0,005$) отмечаются в группах с АНИ ≤ 10 в час и АНИ > 10 в час. Соответственно, в первой группе уровень сАД – $125 \pm 19,4$ мм рт.ст., во второй – $138,1 \pm 26,0$ мм рт.ст. Подобное различие, с меньшей достоверностью, отмечено и для диастолического АД (дАД). В первой группе дАД – $76,5 \pm 10,2$ мм рт.ст., во второй – $81,4 \pm 14,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Анализ средней ЧСС в течение периода ночного сна показал достоверно меньшие значения в группе пациентов с АНИ ≤ 10 в час – $52,8 \pm 9,0$ в минуту по сравнению с группой АНИ > 10 в час – $56,9 \pm 8,9$ в минуту ($p < 0,05$).

Несколько отличается распределение полученных данных концентрации метаболитов катехоламинов в моче. В группах с большим значением АНИ она была на более высоком уровне, однако точка деления оказалась выше 10 в час. Так, при разделении групп пациентов по величине АНИ=10 и АНИ=20 в час достоверные отличия для ванилилминдальной кислоты не были получены ($p < 0,2$). В группе пациентов с АНИ ≤ 40 в час её концентрация оказалась на уровне $3,08 \pm 1,14$ мкг/мг креатинина, а в группе с АНИ > 40 в час – $4,22 \pm 1,52$ мкг/мг креатинина ($p < 0,02$). Уровень общих метанефринов в моче в группе пациентов с АНИ ≤ 20 в час был равен $0,33 \pm 0,24$ мкг/мг креатинина, в группе с АНИ > 20 в час – $0,57 \pm 0,45$ мкг/мг креатинина ($p < 0,005$). У пациентов с АНИ ≤ 40 в час концентрация общих метанефринов была $0,37 \pm 0,31$ мкг/мг креатинина, с АНИ > 40 в час – $0,67 \pm 0,41$ мкг/мг креатинина ($p < 0,02$).

Также был проведён корреляционный анализ по Пирсону между показателями выраженности нарушений дыхания и показателями активности симпатической нервной системы. Выявлена положительная корреляция между продолжительностью периода

Таблица 3
Средняя ЧСС в течении сна и степень расстройства дыхания



десатурации $\text{SaO}_2 < 90\%$ и уровнями ванилилминдальной кислоты и общих метанефринов мочи ($r=0,64$), несколько меньшей силы отрицательную взаимосвязь показали метаболиты катехоламинов и показатели минимальной SaO_2 ($r=-0,52$). Оказалась положительной средней силы корреляция между продолжительностью периодов десатурации — менее 90% в час — и уровнем метаболитов катехоламинов в моче (для ванилилминдальной кислоты $r=0,51$, для общих метанефринов $r=0,56$). Слабую корреляцию продемонстрировали показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений с показателями насыщения крови кислородом.

Обсуждение

Важной находкой проведённого исследования следует считать тот факт, что в группе пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, имеются нарушения дыхания в период сна, которые имеют достоверную связь с признаками гиперактивации симпатической нервной системы. В отечественной литературе нам не удалось найти подобные исследования. В зарубежной литературе имеются сообщения об исследовании уровней выделяемых метаболитов катехоламинов у больных синдромом ночного апноэ, а также представлены несколько клинических примеров дебюта этого синдрома под маской феохромоцитомы — с гипертоническими кризами и высокой концентрацией катехоламинов в моче [5, 6, 7, 8, 9].

Механизмы ассоциации между расстройствами дыхания во время сна и повышенной экскрецией с мочой метаболитов катехоламинов могут быть различными. Так, компонент общего показателя метанефринов норметанефрин — это *O*-метилированный продукт норэпинефрина, образуемый, главным образом, в синапсах симпатических нервов ферментом катехол-*O*-метилтрансферазой. Повышенная экскреция свидетельствует о его усиленном выделении и метаболизме. Кроме того, до половины плазменного количества норметанефрина образуется работой надпочечников, считающихся, как известно, «ганглием» симпатической нервной системы. В отличие от метанефринов, локализованных в синапсах, вто-

рой показатель, ванилилминдальная кислота, образуется из норэпинефрина моноаминоксидазой (МАО) в терминальных участках симпатических нервов. Обнаруженная положительная корреляция между степенью десатурации кислорода крови и выраженностью расстройств дыхания, значимые различия в группах пациентов с более высоким АНИ указывают на тенденцию к активации симпатического звена вегетативной нервной системы при рассматриваемой патологии [10].

Инструментальные методы диагностики также с достаточно высокой уверенностью свидетельствуют об имеющихся нарушениях. Более высокий уровень артериального давления утром, сразу после пробуждения, у пациентов с высокой степенью расстройств дыхания (получающих адекватную гипотензивную терапию) подтверждает напряжение симпатoadrenalового звена регуляции метаболизма. Об этом свидетельствует и несколько более высокий показатель средней ЧСС в период сна, то есть, потенциальная склонность к тахикардии. Отметим, что достоверность связи этого показателя с АНИ и отсутствие достаточной корреляции с показателями насыщения крови кислородом, возможно, свидетельствуют о наличии дополнительных, негипоксических факторов.

Полученные в ходе работы данные, так же, как и литературные, подтверждают значимую роль гипоксии для активации симпатoadrenalовой системы при нарушенном дыхании в период сна. Дополнительную лепту вносят спонтанные пробуждения и фрагментация сна. В нашей работе не применялась полисомнография, поэтому выявить значимость других факторов — задача новых исследований.

Наличие у пациентов ИБС, постинфарктного кардиосклероза — важная особенность, заставляющая с особым вниманием относиться к проблеме повышения тонуса симпатической нервной системы, которое может привести к фатальным нарушениям ритма, повторным коронарным событиям, прогрессирующую ремоделирование миокарда.

Ухудшение течения сердечной недостаточности — одна из главных проблем больных, перенесших инфаркт миокарда. Важным фактором этого является некорригированная артериальная гипертензия (в том числе, в ночной период — ускользающий от внимания и врачей, и пациентов) [11]. Снижение насыщения крови кислородом также ассоциировано с ухудшением функции левого желудочка, в частности, диастолической [12]. В литературе указывается и на выявленное при помощи добутаминового стресс-теста снижение контрактильного резерва кардиомиоцитов при нарушениях дыхания во сне [13]. Значение АНИ 15 в час при наличии сердечной недостаточности указано Wang H. (2007) как граница, выше которой имеется повышенный риск смерти, независимо

от других причин [14]. Наконец, в большом обсервационном исследовании Marin JM (2005) продемонстрировано достоверное и значительное повышение риска развития инфаркта миокарда при наличии синдрома ночного апноэ. Риск заметно уменьшался после назначения лечения аппаратом положительного воздушного давления.

Выводы

1. Имеется тесная связь тяжести расстройств дыхания во время сна и глубины гипоксии крови. Как средний уровень SaO_2 в течение ночи, так и минимальный, имеют зависимость от частоты эпизодов апноэ-гипопноэ. Почасовая продолжительность десатурации коррелирует со средней SaO_2 в течение ночи.

2. Уровень артериального давления, как диастолического, так и систолического, сразу после пробуждения достоверно выше у пациентов с более выраженными расстройствами дыхания во время сна. Это говорит о тяжести течения артериальной гипертензии, которая становится более выраженной, требуя для стабилизации сложной комбинированной гипотензивной терапии.

3. Средняя в течение ночи частота сердечных сокращений выше у пациентов с тяжёлыми расстройствами дыхания во время сна. Для больных ИБС это можно считать неблагоприятным фактором, поскольку меньшая продолжительность диа-

стола при более высокой ЧСС в сочетании с гипоксией крови может ухудшать течение заболевания.

4. Концентрация метаболитов катехоламинов, экскретируемых мочой, выше при более выраженных расстройствах дыхания во время сна. Это говорит о повышенной интенсивности их метаболизма в нервах и в системе циркуляции. Косвенно это объясняет перечисленные ранее находки, свидетельствующие о симпатикотонии при нарушениях дыхания во время сна.

Итак, взаимосвязь нарушенного дыхания во сне и сердечно-сосудистых заболеваний уже ни у кого не вызывает сомнений. Важно выявление и лечение этой проблемы, особенно, у больных ишемической болезнью сердца. Взаимосвязь дыхания и кровообращения тесна и многообразна. Патология со стороны одного звена непременно повлечёт за собой дисфункцию другого. Выявленные в представленной работе признаки гиперактивации симпатоадреналовой системы – повышение АД, ЧСС, экскреции метаболитов катехоламинов – дают право с уверенностью утверждать, что взаимосвязь ночного апноэ и гиперсимпатикотонии имеет место. Это весьма актуально для больных ИБС, об этом необходимо помнить врачам-кардиологам, и, работая с пациентом, не забывать о важной составляющей его жизни – сне, занимающем около трети всего времени и определяющем многое в состоянии здоровья человека.

Литература

1. Lapinski M, Przybylowski T, Lewandowski J, et al. Diurnal blood pressure rhythm and urinary catecholamine excretion in obstructive sleep apnoea and hypertension// J Hypertens 1993; 11: Suppl. 5, S292–S293.
2. Gami AS, Howard DE, Olson EJ et al. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnoea// New Engl J Med 2005; 352:1206–1214.
3. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati Ch et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnoea// Circulation 1998; 98; 1071–1077.
4. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnoea// Circulation 2004; 110:364–367.
5. Hoy LJ, Emery M, Wedzicha JA et al. Obstructive Sleep Apnea Presenting as Pseudopheochromocytoma// J Clin Endocrin & Metab 2004; 89, #5 2033–2038.
6. Ziegler MG, Mills PJ, Lored JS et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnoea// Chest 2001; 120:887–893.
7. Lored JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S et al. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnoea// Chest 1999; 116:655–659.
8. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J. et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study// Eur Respir J 2002; 19:511–517.
9. Forster C. Autonomic nervous system neurotransmitters. Principles of Medical Pharmacology by eds. Kalant H, Roschlau WHE. Oxford University Press, 1998; pp. 135–148.
10. Dimsdale JE, Coy T, Ancoli-Israel S et al. Sympathetic nervous system alteration in sleep apnoea. The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia, and sleep quality// Chest 1997; 111: 639–642.
11. Levy D, Larson MG, Vasan RS. The progression from hypertension to congestive heart failure// JAMA, 1996; 275:1557–1562.
12. Fung JW, Li TS, Choy DK et al. Severe obstructive sleep apnoea is associated with left ventricular diastolic dysfunction// Chest 2002; 121:422–429.
13. Okuda N, Ito T, Emura N et al. Depressed myocardial contractile reserve in patients with obstructive sleep apnoea assessed by tissue Doppler imaging with dobutamine stress echocardiography// Chest 2007; 131:1082–1089.
14. Wang H, Parker JD, Newton GE et al. Influence of obstructive sleep apnoea on mortality in patients with heart failure// J Am Coll Cardiol. 2007; 49:1625–1631.

Abstract

The activity of sympatho-adrenal system was investigated in 103 patients with post-infarction cardiosclerosis (mean age 59 years, mean body mass index – 27 kg/m²), with night sleep apnoea syndrome of varying severity. Morning blood pressure (BP) level, mean nighttime heart rate (HR), and urinary concentrations of vanilylamygdalic acid and total metanephrines were measured.

In patients with high index of apnoea-hypopnoea, BP and HR levels were higher, as well as the night excretion of catecholamine metabolites.

It could be concluded that increased apnoea-hypopnoea index and reduced blood oxygenation are linked to increased sympatho-adrenal activity.

Key words: Night apnoea, vanilylamygdalic acid, metanephrines, post-infarction cardiosclerosis.

Поступила 18/03-2009

© Таратухин Е.О., 2009

Тел.: (495) 375-23-30

E-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е.О. – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета].

**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.

ЭТАПНОСТЬ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК И АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Киришина Н. С.¹, Пименов Л. Т.^{2*}

¹Республиканский клиничко-диагностический центр; ²Ижевская государственная медицинская академия, кафедра врача общей практики и внутренних болезней с курсом клинической иммунологии, Ижевск

Резюме

Цель работы — оценка клиничко-функционального состояния почек, распространенности и тяжести анемии среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различных функциональных классов (ФК). Обследовано 115 больных (76 женщин и 39 мужчин, средний возраст — 60,4±1,2 лет) с ХСН I-IV ФК по NYHA. Проведен анализ фильтрационной функции почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы Кокрофта-Голта и клиренса креатинина по методу Реберга-Тареева. Проанализирован суточный ритм СКФ. Функция канальцевого аппарата оценивалась по активности N-ацетил-β-D-гексозаминидазы (НАГ) в утренней порции мочи. Определяли наличие и степень выраженности микроальбуминурии (МАУ). Анемию устанавливали по общепринятым критериям.

Дисфункция почек при ХСН зависела от ФК больных и проявлялась нарушениями суточного ритма СКФ, снижением СКФ, нарастанием МАУ, нарушением функции канальцевого аппарата. Ранним маркером почечной дисфункции является НАГ в моче на фоне недостаточного снижения СКФ. Наиболее значимые изменения, в т.ч. суточного профиля СКФ, имеют место у больных с высоким ФК, где достоверно снижены концентрация в крови гемоглобина и показатели гематокрита. Связь между концентрацией гемоглобина и показателями функционального состояния почек не выявлена.

НАГ — маркер раннего поражения канальцевого аппарата почек — выявляется уже у больных с I-II ФК, канальцевая дисфункция при ХСН предшествует клубочковому повреждению почек. Наличие анемии у больных ассоциируется с тяжестью ФК ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, почки, анемия, микроальбуминурия, N-ацетил-β-D-гексозаминидаза.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается и является исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, оставаясь одной из главных причин высокого уровня инвалидизации и летальности больных [6]. Нарастающая сердечная недостаточность с течением времени превышает по опасности для жизни больного то заболевание, которое вызвало сердечную недостаточность [9]. На прогноз и исход ХСН большое влияние оказывает функция почек [6]. Почечная недостаточность рассматривается как предиктор выживаемости у больных с дисфункцией левого желудочка. В настоящее время диагностика дисфункции почек у больных ХСН основывается на определениях концентрации креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или наличия микроальбуминурии (МАУ) или макроальбуминурии [4,5].

Вместе с тем, остаются недостаточно изученными вопрос о канальцевой функции и суточный профиль функции почек (суточный ритм фильтрации) у больных ХСН. Внимание исследователей продолжает привлекать и анемия, ассоциированная с ХСН. Сказанное и явилось целью настоящей работы.

Материал и методы

Обследовано 115 больных, страдающих ХСН, из них 76 женщин и 39 мужчин, средний возраст

составил 60,4±1,2 лет. Распределение больных по этиологии ХСН: ишемическая болезнь сердца (ИБС) + гипертоническая болезнь (ГБ) — 54 больных (47%), ИБС — 16 больных (14%), ГБ — 35 больных (30%), ревматические пороки сердца вне активности ревматизма — 10 больных (9%). Пациенты с заболеваниями почек и/или эндокринной патологией в исследовании не включались. Все обследуемые были разделены на группы в зависимости от ФК ХСН по классификации NYHA (1994). Первую группу составили больные с I ФК ХСН — 48 человек, 45 больных имели II ФК (2 группа), 22 больных — III-IV ФК (3 группа). Группу контроля составили 17 практически здоровых лиц (средний возраст — 60.1 ± 1.3 лет). Все исследования проводились с информированного письменного согласия больных.

Фильтрационную функцию почек оценивали по СКФ с использованием формулы Кокрофта-Голта [6] и клиренса креатинина по методу Реберга-Тареева. Определяли суточный ритм фильтрации, вычисляя СКФ по последнему методу 8 раз в течение суток за каждые 3 часа, при анализе учитывали средние значения клиренса креатинина в дневные и ночные часы. У всех больных определяли наличие МАУ. Определяли активность N — ацетил — β — D — гексозаминидазы (НАГ) в утренней порции мочи — как показатель функциональной активности канальцев

[3]. Производили учет суточного диуреза (вычислялись средние показатели минутного диуреза в дневные и ночные часы), расчет отношений дневной диурез/ночной диурез (ДД/НД), оценивали диапазон колебаний относительной плотности мочи (ОПМ) по данным пробы Зимницкого. Наличие анемии устанавливали по общепринятым критериям, используя следующие показатели: количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, значения гематокрита (Ht), эритроцитарных индексов (МСV, МСН, МСНС). Оценивали показатели обмена железа – сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ).

Статистическую обработку вели с использованием компьютерной программы “Statistica for Windows 6.0”. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Уровень сывороточного креатинина у пациентов с ХСН I ФК составил 85.5 ± 4.2 мкмоль/л, при II ФК – 89.9 ± 3.2 мкмоль/л, III-IV ФК – 107.2 ± 8.4 мкмоль/л, в группе контроля – 80.2 ± 1.2 мкмоль/л, при этом выявлены достоверные различия между показателями группы контроля и больных с III-IV ФК. При определении СКФ были выявлены различия между данными в группе контроля и больных с ХСН II ФК ($p < 0,01$) и III-IV ФК ($p < 0,001$). СКФ достоверно снижалась по мере нарастания ФК ХСН (рис.1). У 38% больных с I ФК СКФ превышала 90 мл/мин/ $1,73m^2$ (т. е. нормальный уровень), при II ФК – у 25% больных и нормальные значения СКФ отсутствовали у больных III-IV ФК ХСН. Умеренное снижение СКФ ($60-89,9$ мл/мин/ $1,73m^2$) наблюдалось у 38% пациентов с I ФК, со II ФК – у 39%, с III-IV ФК – у 58% больных. Выраженное снижение СКФ ($30-59,9$ мл/мин/ $1,73m^2$) при I ФК установлено в 19% случаев, в 33% – при II ФК и в 33% – при III-IV ФК. У 4% обследованных с I ФК, у 3% – со II ФК и у 8% – с III-IV ФК СКФ оказалась менее 30 мл/мин/ $1,73m^2$. У больных с I ФК средняя КФ в дневные часы оказалась сниженной у 51%, со II ФК – у 61% больных, у 76% больных с III-IV ФК. Все вычисленные средние дневной КФ достоверно отличаются от средних контрольной группы (табл.1). Средняя СКФ в ночные

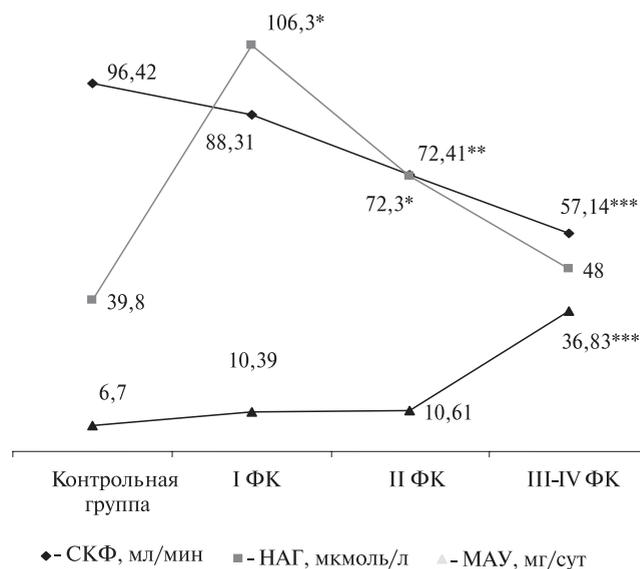


Рис. 1. Динамика показателей функционального состояния почек у больных с ХСН

Примечание: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

часы, оставаясь на уровне нормальных и субнормальных величин у больных с I ФК, существенно уменьшается при III-IV ФК. При анализе суточного профиля фильтрации выявлено следующее. СКФ в ночные часы была достоверно выше СКФ в дневное время и определялась в 72% при I ФК, в 73% – при II ФК, в 66% – при III-IV ФК, т. е. у больных с низкими классами ХСН преобладание СКФ в ночные часы регистрируется чаще и значительнее: у больных с I ФК средняя разница между СКФ в ночные и дневные часы составляет 21,3% ($p < 0,01$), у больных с III-IV ФК – 16,0% ($p < 0,05$).

Из рис.1 видно, что МАУ имеет место в группе больных с III-IV ФК ХСН, при этом различие с показателем группы контроля оказалось достоверным ($p < 0,001$).

Исследования НАГ в моче показали его максимальную активность у пациентов с I ФК ХСН, а по мере усугубления тяжести ФК активность фермента снижалась. Так, повышение уровня НАГ в моче установлено у 71% пациентов с I ФК, у 67% пациентов со II ФК и у 60% пациентов с III-IV ФК. Показатели НАГ у пациентов с I ФК ($p < 0,05$) и II ФК ($p < 0,05$) ХСН достоверно превышали таковой в контрольной группе (рис.1).

Таблица 1

Средние показатели фильтрационной функции почек у больных с ХСН

Группы обследованных	Клубочковая фильтрация (мл/мин)		
	В дневные часы	В ночные часы	В течение суток
Контрольная группа (n=17)	86.4 ± 6.27	83.3 ± 4.86	84.1 ± 5.37
ХСН I ФК, n=48	$66.4 \pm 3.05^{**}$	80.5 ± 3.6	73.5 ± 2.73
ХСН II ФК, n=45	$60.6 \pm 2.24^{***}$	79.0 ± 3.69	$69.9 \pm 2.41^*$
ХСН III-IV ФК, n=22	$56.2 \pm 2.81^{***}$	$65.2 \pm 3.35^{**}$	$60.7 \pm 2.62^{***}$

Примечание: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

Таблица 2

Средние показатели диуреза и диапазона колебаний относительной плотности мочи по данным пробы Зимницкого

Группы обследованных	Суточный диурез (в мл)	Средняя скорость минутного диуреза		Диапазон колебаний относительной плотности мочи
		В дневные часы	В ночные часы	
Контрольная группа, n=17	1291,8±86,8	0,93±0,07	0,83±0,06	13,4±1,88
ХСН I ФК, n=48	1046,8±46,1*	0,64±0,03***	0,82±0,04	14,3±0,71
ХСН II ФК, n=45	972,0±37,0**	0,58±0,03***	0,8±0,04	12,5±0,67
ХСН III-IV ФК, n=22	826,2 ±35,0***	0,54±0,03***	0,62±0,04**	11,2±0,74

Примечание: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

Суточный ритм диуреза, при сравнении средних значений ДД/НД, оказался значительно более нарушенным у больных I и II ФК (табл.2). Так, ДД/НД у больных этой группы составил $0,89 \pm 0,07$ (в контрольной группе – $1,2 \pm 0,08$; $p < 0,05$), у больных II ФК – $0,84 \pm 0,04$ ($p < 0,01$), а у больных III-IV ФК – $0,98 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Диапазон колебаний ОПМ оказался также зависимым от ФК ХСН. Менее 7 он определялся у 7% больных с I ФК, у 19% – со II ФК, и у 23% – с III-IV ФК.

В группе пациентов I ФК концентрация гемоглобина составила $139,6 \pm 2,7$ г/л, II ФК – $136,2 \pm 1,8$ г/л, III-IV ФК – $122,0 \pm 6,4$ г/л, в контрольной группе – $139,4 \pm 4,8$ г/л. Выявлены достоверные различия между показателями в контрольной группе и у больных с III-IV ФК ($p < 0,05$). Число пациентов с уровнем гемоглобина менее 120 г/л увеличивается при прогрессировании ФК ХСН: при I ФК – 0%, при II ФК – в 5% случаев (у 3 человек из 45), в 30% случаев (у 3 человек из 10) при III-IV ФК. При исследовании показателей обмена железа (СЖ, ОЖСС, КНТ) и анализе количества эритроцитов, значений Ht и эритроцитарных индексов достоверных различий между больными с ХСН по группе в целом и группой контроля выявлено не было (табл. 3). Вместе с тем, наблюдалось снижение Ht у больных с III-IV ФК до 0,35, тогда как у пациентов с I и II ФК он составлял 0,40 ($p < 0,05$).

Исследована корреляция между показателями гемоглобина и функционального состояния почек (СКФ, МАУ, НАГ, сывороточный креатинин). Достоверная взаимосвязь не установлена (табл. 4).

Обсуждение

Согласно имеющимся сообщениям, патология канальцев и интерстиция считается поздним проявлением нефропатии при ХСН, вторичным по отношению к поражению клубочков [4]. В последние годы было показано, что поражение канальцев и интерстиция является не только проявлением, но и независимым фактором развития и прогрессирования почечной недостаточности при многих нефропатиях [4]. Известно, что определение активности ферментов в моче может служить важным критерием степени повреждения канальцевого аппарата почек при различных патологических процессах [3]. В зависимости от степени повреждения в мочу последовательно выделяются ферменты с различной внутриклеточной локализацией. Так, при незначительной и средней степени повреждения почек в моче повышается активность ферментов, связанных со щеточной каймой (цитоплазматических и лизосомальных). При значительном повреждении почек происходит повышение содержания митохондриальных ферментов в моче, что, как правило, соответствует некрозу клеток [3]. НАГ – лизосомальный фермент, повышенная

Таблица 3

Показатели обмена железа, концентрация гемоглобина, значения гематокрита и эритроцитарных индексов

Показатели	По группе больных с ХСН, в целом	I ФК, n=48	II ФК, n=45	III-IV ФК, n=22	Контрольная группа, n=17
СЖ, мкмоль/л	20,1 ± 1,3	20,5 ± 1,0	20,2 ± 0,8	19,6 ± 2,1	21,9 ± 1,4
ОЖСС, мкмоль/л	77,5 ± 2,8	74,6 ± 1,5	77,7 ± 1,9	80,3 ± 4,9	79,3 ± 3,3
КНТ, %	25,3 ± 1,8	26,5 ± 2,0	26,0 ± 1,1	23,5 ± 2,5	27,9 ± 2,0
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,6 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,7 ± 0,1	4,3 ± 0,2	4,8 ± 0,3
MCV, фл	83,5 ± 1,4	83,3 ± 0,9	84,1 ± 0,9	83,0 ± 2,4	82,3 ± 1,1
MCH, пг	29,0 ± 0,7	29,4 ± 0,5	28,9 ± 0,4	28,5 ± 1,2	29,3 ± 0,5
MCHC, г/л	345,5 ± 3,2	352,6 ± 3,3	343,4 ± 1,8	343,4 ± 4,5	356,8 ± 1,7
Гематокрит, ед.	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,02	0,4 ± 0,02

Обозначения: СЖ – сывороточное железо; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Таблица 4

Анализ связей между показателями гемоглобина и функционального состояния почек

Показатели	I ФК, n=48		II ФК, n=45		III-IV ФК, n=22	
	r	p	r	p	r	p
Гемоглобин и НАГ	0.77	> 0.05	- 0.02	> 0.05	- 0.46	> 0.05
Гемоглобин и МАУ	0.25	> 0.05	- 0.13	> 0.05	- 0.82	> 0.05
Гемоглобин и СКФ	0.42	> 0.05	0.07	> 0.05	0.11	> 0.05
Гемоглобин и сывороточный креатинин	0.26	>0.05	0.50	>0.05	0.14	>0.05

Обозначения: НАГ - N-ацетил-β-D-гексозаминидаза; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

активность которого характерна для поражения проксимальных канальцев [7]. Установленная максимальная его активность при I ФК ХСН может свидетельствовать о незначительном почечном повреждении, а снижение по мере нарастания ФК ХСН можно рассматривать как нарастающее повреждение канальцевого аппарата почек.

Большинство исследователей связывают наличие МАУ с нарушением функции клубочкового фильтра и повышением внутривенного давления [4,9]. Повышенная проницаемость клубочкового фильтра может быть обусловлена генерализованной дисфункцией эндотелия сосудов, изменением заряда анионных компонентов базальной мембраны клубочков. В генезе МАУ требует дальнейшего изучения роль проксимальной реабсорбции альбумина, деградации альбумина при прохождении через канальцы. Однозначного ответа на вопрос, с поражением какого отдела почек связана МАУ, в настоящее время нет [4]. Анализ полученных данных показал, что у больных с ХСН на фоне отсутствия белка в разовой утренней порции мочи, определяемого обычными методами, имеет место повреждение клубочкового аппарата почек, о чем и свидетельствует выявленная МАУ. Степень МАУ коррелирует с усугублением ФК ХСН.

Учитывая достоверное повышение активности НАГ, в сравнении с контрольной группой, уже при I ФК ХСН, а выявление МАУ только у больных с III-IV ФК можно полагать, что у больных с ХСН канальцевое поражение предшествует повреждению клубочков.

Степень снижения СКФ соответствовала нарастанию ФК ХСН: при I-II ФК – незначительно, при III-IV ФК – достоверно. В других исследованиях также показано, что клубочковая фильтрация при ХСН длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, заметно снижаясь лишь у больных с тяжелой декомпенсацией ХСН [4]. Нами установлено, что при ХСН меняется и суточный ритм фильтрационной функции почек. Достоверное (по отношению к контрольной группе) снижение СКФ в дневные часы наблюдалось во всех обследованных группах. Достоверное снижение СКФ в ночные часы (по отношению к контрольной группе) определяется

только у больных с III-IV ФК. Кроме того, у больных с I и II ФК разница между средними показателями СКФ в дневные и ночные часы (в сторону относительного увеличения фильтрации в ночные часы) регистрируется при более высоком доверительном уровне, чем у больных с III-IV ФК. Иными словами, у больных с I, II ФК наступает отчетливая “декомпозиция” суточного клиренса эндогенного креатинина. Увеличение фильтрации в ночные часы происходит, как известно, за счет улучшения кровоснабжения почек в покое и в горизонтальном положении. Между величиной СКФ и уровнем сывороточного креатинина (СК) выявлены определенные взаимоотношения, а именно нарастание СК по мере снижения СКФ, однако данная взаимосвязь не линейна. При умеренном уменьшении СКФ (пациенты с I, II ФК ХСН) СК увеличивается недостоверно и явно возрастает только у пациентов с III-IV ФК. Этот факт еще раз подтверждает мнение, что СКФ, а не СК, является показателем повреждения почек, особенно на ранних стадиях ХСН [2]. Закономерное преобладание НД над ДД отмечалось только у больных с I-II ФК. Несмотря на наступающую олигурию, средний диапазон колебаний ОПМ был в пределах нормы. Вместе с тем, у больных с III-IV ФК наблюдалось учащение случаев с уменьшенным диапазоном колебаний ОПМ.

Концентрация гемоглобина у пациентов с ХСН достоверно снижается по мере усугубления ФК: от 139,6 г/л до 122,0 г/л. По мере усугубления ФК увеличивается и число пациентов с концентрацией гемоглобина менее 120 г/л. Считается, что уровень Ht является независимым фактором смертности при ХСН [1, 8]. Снижение Ht на 1% увеличивает смертность на 2% в течение года [1, 10]. Среди пациентов с ХСН снижение Ht мы наблюдали при III-IV ФК (среднее значение Ht составило 0,35).

Выводы

1. У больных ХСН I-II ФК установлена достоверная дисфункция канальцев, о чем свидетельствует повышенное содержание в моче N-ацетил-β-D-гексозаминидазы в моче – маркера раннего поражения канальцевого аппарата почек. СКФ у больных I ФК достоверно не меняется, снижение среднесуточного показателя фильтрации наблюдается у больных

II ФК. Нарушается суточный ритм СКФ: снижение клубочковой фильтрации в дневные часы и увеличение в ночные часы – т.н. “декомпозиция” суточного клиренса эндогенного креатинина.

2. По мере усугубления ФК ХСН происходит значительное снижение СКФ, нарастает микроальбуминурия, эти сдвиги оказались наиболее значимыми у больных III-IV ФК. Суточная кривая фильтрации

отмечается монотонным характером: сходное снижение клубочковой фильтрации в дневные и ночные часы.

3. Концентрация в крови гемоглобина и показателя гематокрита также снижаются с усугублением функционального состояния больных. Корреляции между концентрацией гемоглобина и показателями функционального состояния почек не выявлены.

Литература

1. Анемия – скрытая эпидемия. «МегаПро», М., 2004; 27-32
2. Кобалава Ж. Д., Дмитрова Т. Б. Кардиоренальный синдром // Русский медицинский журнал 2003; 11(12): 699-707
3. Намазова О.С. Исследование ферментов мочи в диагностике поражений почек // Педиатрия 1996; 3: 83-86.
4. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Изменения функции почек у больных ХСН // Сердечная недостаточность 2007; 8(2): 89-94.
5. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность 2007; 8(3): 118-123.
6. Стаценко М. Е., Спорова О. Е., Беленкова С. В. И др. Возрастные особенности морфофункциональных параметров сердца, варибельности ритма сердца, состояния почек и качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность 2007; 8(3): 12-15.
7. Шараев П. Н., Габдрахманова Н. К., Стрелкова Т. Н. и др. Способ определения активности ацетил-β-D-гексозаминидазы в моче // Клиническая лабораторная диагностика 2004; 5: 40-42.
8. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease // Rev Cardiovasc Med. 2005; 6: 13-21.
9. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD et al. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people // *BMJ* 1990; 300: 297.
10. McCullough PA, Lepor NE Piecing together the evidence on anemia: the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease // Rev Cardiovasc Med. 2005; 6: 4-12.

Abstract

The study aimed to assess renal function and anaemia prevalence and severity in patients with chronic heart failure (CHF) of various functional classes (FC).

In total, 115 patients (76 women, 39 men; mean age 60,4±1,2 years) with NYHA FC I-IV CHF were examined.

Renal filtration was assessed by glomerular filtration rate, GFR (Cockcroft-Gault formula) and creatinine clearance (Reberg-Tareev method). Circadian GFR rhythm was analysed. Renal excretion was assessed by N-acetyl-beta-D-hexosaminidase (NAH) activity in morning urine sample. Microalbuminuria (MAU) prevalence and severity, as well as anaemia prevalence, were also analysed.

Renal dysfunction in CHF depended on FC and manifested in disturbed circadian GFR rhythm, reduced GFR, progressing MAU, and impaired renal excretion. Urinal NAG combined with inadequate GRF reduction was an early marker of renal dysfunction. The most severe renal dysfunction, including disturbed circadian GFR rhythm, were observed in patients with high CHF FC and significantly decreased hemoglobin and hematocrit levels. There was no independent association between renal function and hemoglobin level.

NAH, as an early marker of renal excretory dysfunction, was observed even in CHF FC I-II, before glomerular dysfunction manifested itself. Anaemia was associated with CHF FC.

Key words: Chronic heart failure, kidneys, anaemia, microalbuminuria, N-acetyl-beta-D-hexosaminidase.

Поступила 28/02-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (3412) 68-53-85

E-mail: ther-fpk@igma.udm.ru

[¹Киришина Н. С. – врач-кардиолог, ²Пименов Л.Т. (*контактное лицо) – зав. кафедрой внутренних болезней с поликлинической терапией ФПК и ПП ИГМА, профессор].

РОЛЬ И ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ахадов Ш.В.^{1*}, Рузбанова Г.Р.¹, Молчанова Г.С.², Талалаева Т.Г.², Хорева С.Н.²

¹Городская поликлиника №81 САО; ²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва

Резюме

Работа предпринята с целью определения оптимальных показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных артериальной гипертензией (АГ), при которых минимальны сердечно-сосудистые осложнения (ССО).

В исследование были включены 454 больных с АГ высокого риска в возрасте 18-65 лет; из них мужчин – 92, женщин – 362. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменную концентрацию альдостерона (ПКА) определяли радиоиммунологическим методом; концентрацию адреналина и норадреналина в суточной моче – флюорометрическим методом, морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка изучали по данным ЭхоКГ, функцию почек – по скорости клубочковой фильтрации, определяемой по методу Реберга и радиоизотопной ренографии (РРГ) с ¹²³I-гиппураном.

Целевым уровнем показателей циркулирующей РААС являются: АРП=0,22-3,0 нг/мл/час при условии, когда ПКА: АРП=5-23 и ПКА=0,18 -0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл). Для больных с высоким риском ССО более целесообразно принять уровень АРП=0,22-1,0 нг/мл/час с ПКА: АРП=5-23, при котором частота мозговых инсультов, инфарктов миокарда и повреждений в органах – мишенях минимальна.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, активность ренина плазмы, плазменная концентрация альдостерона, инфаркт миокарда, мозговой инсульт.

Ключевое значение в генезе, эволюции артериальной гипертензии (АГ), а также в развитии сердечно-сосудистых осложнений играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая представляет собой сложноорганизованную структуру, имеющую циркулирующие и локальные (тканевые) компоненты. Воздействие ангиотензина-2 на АТ1 рецепторы стимулирует задержку жидкости в организме за счет увеличения выработки альдостерона и вазопрессина, а также приводит к активации симпатoadреналовой системы. Ангиотензин-2 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов и гиперплазию клеток интерстиция как прямым путем, так и за счет стимуляции выброса различных цитокинов и факторов роста, приводит к увеличению содержания соединительной ткани в сердце (фиброз) в результате стимуляции синтеза белков межклеточного матрикса фибробластами и подавления активности металлопротеиназ. Другие компоненты тканевой РААС и альдостерон также участвуют в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Их эффекты связаны со стимуляцией активности фибробластов и нарушением деградации межклеточного матрикса [2, 5, 8].

В ответ на повышение АД происходит констрикция приносящей артериолы почечного клубочка. В результате уменьшения почечного кровотока увеличивается образование ангиотензина-2 в почках. Это приводит к спазму выносящей артерии и развитию внутриклубочковой гипертензии, нарушению

проницаемости стенки клубочковых капилляров, констрикции мезенгиальных клеток, ведущих к уменьшению площади фильтрационной поверхности, активации факторов роста с высвобождением цитокинов, инфильтрации интерстиция иммунокомпетентными клетками и усилению перекисного окисления липидов [7]. В системных сосудах ангиотензин-2 также увеличивает синтез эндотелина и уменьшает образование оксида азота, т. е. ведет к эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклероза [3].

В настоящее время продолжается интенсивное изучение РААС, однако многие вопросы остаются открытыми. Такая же ситуация сохраняется и с лечением АГ. По самым оптимистичным данным, частота достижения целевого уровня АД в популяции редко превышает 20% [10, 1]. В повседневной клинической практике антигипертензивные препараты приходится выбирать эмпирическим путем без учета ведущих патогенетических механизмов заболевания у конкретного больного. Такой подход, естественно, влияет на исход лечения.

В данной работе мы попытались уточнить оптимальные значения отдельных компонентов циркулирующей РААС с целью выработки в дальнейшем лечебной тактики АГ. На наш взгляд, определение этих значений могло бы помочь в прогнозировании возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, выборе самого эффективного антигипертензивного (ых) препарата (ов), ранней норма-

Таблица 1

Характеристика больных артериальной гипертензией, рандомизированных по ренин-альдостероновому профилю крови

Ренин-альдостероновый профиль крови		Низкорениновая АГ (АРП = 0,01 до 1,0 нг/мл/час)				Норморениновая АГ (АРП 1,0 – 3,0 нг/мл/час)	Гиперрениновая АГ (АРП > 3,0 нг/мл/час)
		ПКА: АРП = 5 – 23	ПКА: АРП > 23	Низкорениновый гиперальдостеронизм	Общая группа		
Показатель							
Количество больных		94	154	94	342	80	32
Мужчины		32	63	12	107	31	14
Женщины		60	91	82	233	49	18
САД (мм рт.ст.)		199,5 ± 11,4	210,6 ± 8,6	222,7 ± 13,4	211,9 ± 6,4	186,9 ± 4,6	196 ± 8,4
ДАД (мм рт.ст.)		116,2 ± 8,5	123,2 ± 6,8	119,8 ± 4,6	120,7 ± 5,2	112,3 ± 6,1	118,0 ± 4,6
ГЛЖ по ЭхоКГ	Отсутствует	14 (14,9%)	24 (15,6%)	10 (10,6%)	48 (14%)	6 (7,5%)	2 (6,2%)
	Имеется	80 (85,1%)	130 (84,4%)	84 (89,4%)	294 (86%)	74 (92,5%)	30 (93,8%)
Характер ГЛЖ	Эксцентрическая	34 (42,5%)	14 (10,8%)	8 (9,5%)	56 (19%)	8 (10,8%)	0
	Концентрическая	46 (57,5%)	116 (89,2%)	76 (90,5%)	238 (81%)	66 (89,2%)	30 (100%)
	Асимметрическая	14 (17,5%)	46 (35,4%)	26 (31%)	86 (29,2%)	24 (16,2%)	отсутствует
АРП (нг/мл/час)		0,80 ± 0,12	0,57 ± 0,14	0,63 ± 0,11	0,64 ± 0,18	3,32 ± 0,16	8,9 ± 1,8
ПКА (нмоль/л)		0,26 ± 0,08	0,55 ± 0,06	1,10 ± 0,12	0,65 ± 0,09	0,67 ± 0,06	0,6 ± 0,1
СГФ	Повышенная	12 (12,8%)	10 (6,5%)	2 (2,1%)	24 (7%)	4 (5%)	отсутствует
	Нормальная	60 (63,8%)	92 (59,7%)	34 (36,2%)	186 (54,4%)	26 (32,5%)	8 (25%)
	Сниженная	22 (23,4%)	52 (33,8%)	58 (61,7%)	132 (38,6%)	50 (62,5%)	24 (75%)
Суточная экскреция с мочой	Адреналина (ммоль\л)	56,6 ± 10,4	50,3 ± 12,6	50,7 ± 6,8	52,3 ± 11,4	49,6 ± 13,6	47,2 ± 9,6
	Норадреналина (ммоль\л)	205,0 ± 23,2	157,0 ± 20,4	148,5 ± 17,2	160,6 ± 13,8	179,2 ± 13,8	215 ± 16,4
Количество больных с повышенной экскрецией с мочой	Адреналина	65%	67,2%	74,3%	69,2%	65%	66,7%
	Норадреналина	25%	19%	14,3%	19,5%	34,5%	41,7%

Примечание: СГФ – скорость гломерулярной фильтрации; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПКА – плазменная концентрация альдостерона; АРП – активность ренина плазмы.

лизации АД, а также подавлению активности РААС и устранению повреждений в органах-мишенях.

Материал и методы

В исследование были включены 454 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2007 году [9]. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, в среднем – 52 ± 12 лет; мужчин – 92, женщин – 362. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, развившимся менее чем за 3 мес. до рандомизации, врожденными и приобретен-

ными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью (креатинин плазмы более 160 мкмоль/л), активными заболеваниями печени (уровень аланинтрансферазы, аспартаттрансферазы в 3 раза и более выше нормы), сахарным диабетом 1 и 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, симптоматической АГ, больные с полипрагмазией, с общим холестерином крови, превышающим 6,5 ммоль/л, а также курящие. Характеристика больных, участвовавших в исследовании, представлена в табл. 1.

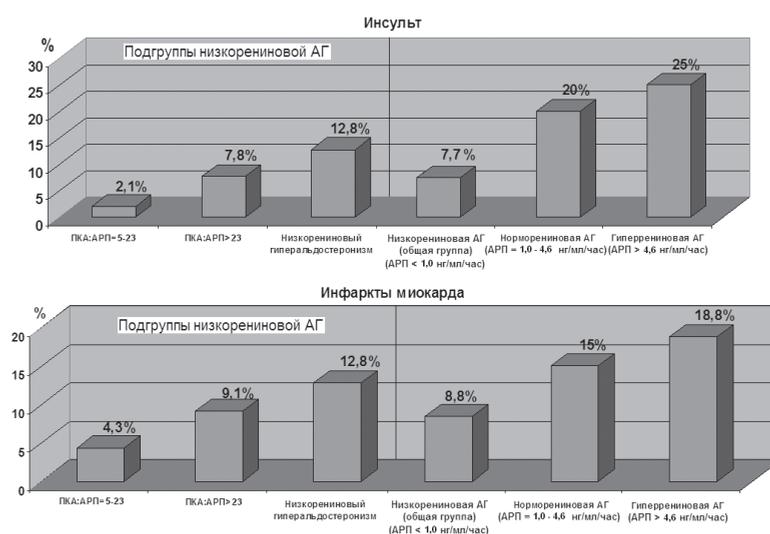


Схема 1. Количество больных с артериальной гипертензией, рандомизированных по ренин-альдостероновому профилю крови (в %) с перенесенными мозговыми инсультами и инфарктом миокарда.

Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов "CJS" (Франция) в активном состоянии больных после 30 минут отдыха в положении сидя в 8-9 часов утра. За норму АРП было принято 1,0-5,7 нг/мл/час, ПКА – 0,18- 0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл или 50-230 пг/мл). Перевод единиц при расчете ПКА: нмоль/л×27,8=нг/дл; пг/мл=10×нг/дл. Концентрация адреналина и норадреналина была определена в суточной моче флюорометрическим методом, (норма для адреналина 18-33 ммоль/л, норадреналина – 150-256 ммоль/л).

ЭКГ и ЭхоКГ были проведены всем больным. Морфофункциональное состояние левого желудочка изучалось по данным ЭхоКГ, проведенной в М-режиме через левый парастернальный доступ. Определялись размеры камер сердца, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), систолическая и диастолическая функции ЛЖ, ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ, в л/мин./м²), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин×сек×см⁻⁵), наличие выпота и его объем в полости перикарда, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу, расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R и N. Reichek [4]. Затем путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела больного был определен индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; в г/м²). За критерий наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) была принята толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) ≥ 1,2 см или/и ИММЛЖ > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для женщин [9], индекс относительной толщины стенок

ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали как отношение суммы толщины ЗСЛЖ и МЖП в диастолу, деленной на КДР ЛЖ. За норму ОТС ЛЖ принимали показатели менее 0,45. Оценивали геометрическую модель ЛЖ: концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ)– увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ более 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ)– увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ)– ИММЛЖ менее 125-110 г/м², ОТС ЛЖ более 0,45 [6].

Скорость гломерулярной фильтрации (СГФ, в мл/мин) определяли по методу Реберга (в норме 80-120 мл/мин). Радиоизотопная ренография (РРГ) с ¹²³I- гиппураном проводилась как скрининговый метод всем больным с экспозицией датчиков в 30 мин. Обращали внимание на симметричность показателей ренографии, время полувыведения радиоизотопа (продолжительность экскреторной фазы; в норме 1,5-9 мин.), характеризующих паренхиматозную функцию почек, и продолжительность секреторной фазы (в норме 1,4 – 4 мин.), характеризующей состояние почечного кровотока.

Больные были рандомизированы по уровню АРП на 3 группы: низкорениновая АГ (НР АГ) – 342; норморениновая АГ (НР АГ) – 80; гиперрениновая АГ (ГР АГ) – 32 больных. По уровню отношения ПКА: АРП из общей группы были выделены 3 подгруппы больных: 1 – с ПКА: АРП < 5; 2 – с ПКА: АРП = 5-23; 3 – с ПКА: АРП > 23. В свою очередь, больные с НР АГ также были рандомизированы на 3 подгруппы по уровню отношения ПКА: АРП. Подгруппа 1 больных с ПКА: АРП = 5-23 (n=94), что составило 27,5% от количества больных в данной подгруппе; подгруппа 2 – с ПКА: АРП более 23 (n=154), что составило 45% от количества больных в данной подгруппе; и подгруппа 3 – низкоренино-

вый гиперальдостеронизм (n= 94), что составило 27,5%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Верхней границей нормы НР АГ принято считать АРП, не превышающую 1,0 нг/мл/час при физической нагрузке. При увеличении $АРП \geq 1,0$ нг/мл/час гиперволемический статус, характерный для больных НР АГ, переходит в нормоволемический статус. Нами отмечено, что на начальном этапе повреждения функции почек, определенной по РРГ, минимальный уровень ПКА превышает 0,83 нмоль/л (23 нг/дл) и составляет $1,0 \pm 0,15$ нмоль/л ($28,4 \pm 5,2$ нг/дл). А при ПКА ниже 0,18 нмоль/л (5 нг/дл) у всех больных было отмечено уменьшение размеров левого желудочка (КДР ЛЖ = $38,2 \pm 3,5$ мм при норме 43-56 мм, КСР ЛЖ = $22 \pm 3,2$ мм при норме 25-40 мм), и УО = $48 \pm 8,2$ мл при норме 60-120 мл), что является показателем дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) и в нашей работе встречалось среди больных нормо- и гиперрениновой АГ. Тогда в норме отношение ПКА: АРП при $АРП = 1,0$ нг/мл/час должно составлять 5-23 [(5 (ПКА):1(АРП) – 23(ПКА):1(АРП)]. Поскольку уровень $АРП = 1,0$ нг/мл/час является точкой отсчета между гиперволемическим статусом и нормо-гиповолемией, на этом уровне АРП снижение ПКА: АРП менее 5 [(ПКА 5(нг/дл): АРП 1,0(нг/мл/час)] будет означать наличие дефицита ОЦК. Зная нормальный уровень ПКА и ПКА: АРП, математическим путем можно определить границы АРП и она будет составлять 0,22 -4,6 нг/мл/час.

При уровне ПКА: АРП в пределах 5-23 у больных за 30 лет существования АГ гемодинамически значимого снижения почечного кровотока не возникало. Более раннее повреждение почек было отмечено среди больных с ПКА: АРП < 5 ($9,2 \pm 2,2$ лет), второе место занимали больные с ПКА: АРП > 50 ($12,4 \pm 1,8$ лет), третье место – больные с ПКА: АРП = 23,1-50 ($21,4 \pm 2,4$ лет).

С учетом новых показателей РААС, в схеме 1 показана частота встречаемости больных с перенесенными мозговыми инсультами (МИ), инфарктами миокарда (ИМ) левого желудочка в зависимости от уровня АРП и отношения ПКА: АРП. Количество больных с перенесенными МИ (n=50) составило 11% от всех больных, включенных в исследование, ИМ (n=48) – составило 10,6%. С ростом АРП их количество прогрессивно увеличивалось: в группе с НР АГ ($АРП < 1,0$ нг/мл/час) перенесенные МИ и ИМ составили 7,7% и 8,8% (разница достоверна, $p < 0,001$), с НР АГ ($АРП = 1,0 - 4,6$ нг/мл/час) – 20% и 15% (разница

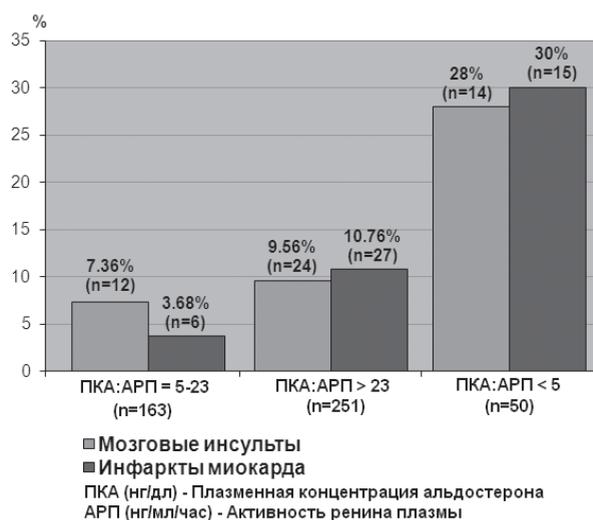


Схема 2. Частота перенесенных мозговых инсультов, инфарктов миокарда у больных артериальной гипертензией, рандомизированных по отношению ПКА:АРП

достоверна, $p < 0,001$), с ГР АГ ($АРП > 4,6$ /мл/нг/час) – 25% и 18,8% (разница достоверна, $p < 0,001$). В подгруппе с ГР АГ инсульты возникали значительно раньше по времени, чем ИМ ($6,2 \pm 3,4$ и $13,2 \pm 3,6$ лет соответственно).

Среди больных с НР АГ с ростом ПКА: АРП и ПКА также отмечалось увеличение частоты перенесенных МИ и ИМ. Если в подгруппе больных с ПКА: АРП = 5-23 (ПКА $0,26 \pm 0,88$ нмоль/л; $АРП = 0,80 \pm 0,12$ нг/мл/час) количество МИ составило 2,1%, то в подгруппе больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом (ПКА $1,10 \pm 0,12$ нмоль/л, $АРП = 0,63 \pm 0,11$ нг/мл/час) оно достигло 12,8 % (увеличение примерно в 6 раз!), а ИМ выросли с 4,3% до 12,8% (увеличение примерно в 3 раза!), несмотря на достоверно низкую АРП в последней подгруппе больных.

Среди больных, рандомизированных по уровню ПКА: АРП (схема 2), минимальная частота МИ и ИМ была отмечена у больных с ПКА: АРП = 5- 23 – 7,36% и 3,68 % соответственно (разница достоверна, $p < 0,001$), а максимальная – с ПКА: АРП < 5 – 28% и 30% соответственно (разница недостоверна $p > 0,05$). Больные с ПКА: АРП > 23 занимали второе место по частоте перенесенных МИ и ИМ после больных ГР АГ и составили 9,56 % и 10,76% соответственно (разница достоверна, $p < 0,05$).

Вторичный субаортальный стеноз (n=34) был зарегистрирован в 9,9% случаев среди больных АГ и был характерен только для НР АГ с уровнем ПКА: АРП > 23 (7,8 %) и особенно часто встречался среди больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом (17%). Гидроперикард (n=58), уровень жидкости в полости перикарда которого не превышал 500 мл, встречался у 17% больных из числа НР АГ. Аналогично предыдущим подгруппам больных, гидроперикард наблюдался

исключительно среди больных с НР АГ и прогрессивно увеличивался с ростом ПКА: АРП. Частота встречаемости изменений в конечной части сегмента ST была самая высокая среди больных ГР АГ (56,2%), затем – среди больных НР АГ (40%) и самая низкая – у больных НР АГ (30,4%). Среди больных, рандомизированных по уровню отношения ПКА: АРП, самая высокая частота ЭКГ – изменений была отмечена среди больных с ПКА: АРП < 5 (56,2% от всех больных), второе место занимали больные с ПКА: АРП > 23, включая и больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом (35%). Среди больных с ПКА: АРП = 5–23 изменения в конечной части сегмента ST на ЭКГ были отмечены у 17% больных.

Обсуждение

Секреция ренина регулируется, по меньшей мере, четырьмя механизмами: 1) рецепторы почечных сосудов реагируют на изменения напряжения стенки приносящих артериол; 2) рецепторы macula densa чувствительны к изменениям скорости поступления или концентрации натрия в дистальных канальцах; 3) имеется отрицательная обратная связь между концентрацией в крови ангиотензина – 2 и секрецией ренина; 4) симпатическая нервная система стимулирует секрецию ренина в результате активации бета-адренорецепторов почечного нерва. Главными стимуляторами секреции альдостерона являются калий в сыворотке крови и ангиотензин-2. Секреция альдостерона также зависит от адренокортикотропного гормона, эндотелина, Mg^{2+} , гистамина, вазопрессина, натрий-уретических пептидов, дофамина, пролактина, простагландинов и т. д. В последнее время, кроме отдельных показателей РААС – ПКА, АРП также широко применяется показатель отношения ПКА: АРП, часто используемый в скрининговых исследованиях для выявления первичного гиперальдостеронизма. Он отличается от отдельных показателей РААС тем, что в различных условиях (различный ОЦК, физическая активность, положение тела и т. д.) сохраняется на относительно стабильном уровне. Снижение ПКА: АРП менее 5, характеризующее наличие дефицита ОЦК, начинается среди больных с уровнем АРП > 1,0 нг/мл/час. С ростом АРП количество таких больных увеличивается, при АРП > 4,6 нг/мл/час все больные с нормальной функцией почек имеют указанный уровень отношения. Это связано, возможно, с недостаточным ростом синтеза альдостерона в надпочечниках, т. е. имеются факторы, тормозящие действие циркулирующего ангиотензина-2 на синтез альдостерона. Известно, что с ростом концентрации ангиотензина-2 параллельно повышается и синтез дофамина в гипоталамических структурах и дофамин может тормозить стимулирующее действие ангиотензина-2 на синтез альдостерона в корковых слоях надпочечников. Кроме того, дофамин в “почечной дозе” усиливает клубочковую фильтрацию.

В результате недостаточного синтеза альдостерона и усиления клубочковой фильтрации может возникнуть дефицит ОЦК.

Больные с НР АГ, в отличие от больных с НР АГ и ГР АГ, в целом характеризуются наличием гиперволемиического статуса. В ответ на имеющуюся гиперволемию у этих больных повышается синтез натрий-уретических пептидов, что приводит к блокаде каналов $Na^+ K^+ ATP$ -азы. Последняя способствует перегрузке клеток ионами Na^+ и Ca^{2+} . Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} усиливает действие плазменного ангиотензина-2 на надпочечники и в результате ПКА повышается, а повышение внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} приводит к подавлению синтеза ренина в ЮГА почек. Следовательно, отношение ПКА: АРП является показателем не только степени выраженности гиперволемии, а также внутриклеточного содержания ионов Na^+ и Ca^{2+} . С ростом отношения ПКА: АРП отмечается увеличение частоты гидроперикарда. Минимальная частота гидроперикарда была отмечена среди больных с ПКА: АРП = 5–23; при уровне ПКА: АРП > 50 у большинства больных (86,4%) отмечалось расширение левой границы относительной тупости сердца; а у 91,2% больных с ПКА: АРП > 106 к имеющимся симптомам присоединялись признаки легочной гипертензии. С учетом имеющихся морфофункциональных изменений миокарда ЛЖ больные с ПКА: АРП = 5–23 оценивались нами как пациенты с незначительным гиперволемиическим статусом; больные с ПКА: АРП = 23,1–50 – как с умеренным гиперволемиическим статусом, больные с ПКА: АРП = 50,1–106 – как с высоким гиперволемиическим статусом, больные с ПКА: АРП > 106 – с чрезмерным гиперволемиическим статусом.

Работ, посвященных связи между отдельными показателями циркулирующей РААС и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО), немного, а результаты противоречивы. В нашей работе расчеты по частоте возникновения МИ и ИМ были проведены ретроспективно. В исследование не были включены больные с сахарным диабетом, с нарушением толерантности к глюкозе, с выраженной гиперхолестеринемией, курящие, т. е. с факторами риска, существенно влияющими на прогноз.

Длительность АГ в группе с НР АГ составила $16,4 \pm 8,4$ лет, с НР АГ – $15,6 \pm 7,8$ лет, с ГР АГ – $14,5 \pm 6,2$ лет, и во всех группах больных последняя статистически не отличалась; больные относились к группе высокого и очень высокого риска. Частота возникновения МИ и ИМ зависела как от уровня АРП, так и от уровня ПКА, а также от отношения ПКА: АРП. У больных с НР АГ и ГР АГ частота МИ и ИМ была выше, чем в группе больных с НР АГ. Вероятно, это связано с двумя обстоятельствами: 1) больные с НР АГ и ГР АГ характеризуются не только высокой активностью цирку-

лирующего ангиотензина-2, но также и высокой частотой гиперальдостеронизма, повышенным синтезом катехоламинов (табл.1); 2) часть этих больных имеют еще и дефицит ОЦК. Высокая активность РААС, САС на фоне дефицита ОЦК может вызывать генерализованный спазм сосудов, уменьшение скорости объемного кровотока, нарушение реологических свойств крови и, таким образом, создавать условия для атеротромбоза. Что же касается развития ССО у больных НР АГ, они наиболее вероятно связаны с натрий-обусловленными процессами, приводящими к росту ПКА, повышением внутриклеточного Ca²⁺, усиливающего действие вазоконстрикторов на гладкомышечные клетки сосудов. Вероятно, зависимое от концентрации действие катехоламинов и циркулирующего ангиотензина-2 более значимо в развитии ССО, чем эффект-зависимое действие указанных вазоконстрикторов.

В нашей работе были получены результаты, которые позволяют высказать мнение о том, что чем ниже уровень АРП, тем лучше прогноз. В связи с тем, что ССО увеличиваются с ростом АРП, вновь возникает необходимость уточнения верхней границы нормы последней. Для решения этого вопроса мы посчитали количество больных с уровнем ПКА: АРП < 5, где отмечалась самая ранняя и высокая частота ССО: при АРП < 1,0 нг/мл/час больные с уровнем ПКА: АРП < 5 не встречались, при АРП = 1,0-3,0 нг/мл/час они составили 3,2%, при АРП = 3,1-4,6 нг/мл/час - 94,4%, а при АРП > 4,6 нг/мл/час - 100%. Следовательно, при АРП, превышающей 3,0 нг/мл/час, только 5,6% больных не имели дефицита ОЦК. Поэтому целесообразнее принять за верхнюю границу нормы АРП не 4,6 нг/мл/час, а 3,0 нг/мл/час. Исходя из найденной верхней границы

нормы, нами было произведено сравнение частоты возникновения МИ и ИМ среди больных с АРП ≤ 3,0 нг/мл/час и АРП > 3,0 нг/мл/час: у больных с АРП ≤ 3,0 нг/мл/час количество МИ составило 7,81%, ИМ - 8,33%, соотношение больных с МИ/ИМ составляло 0,94, а у больных с АРП > 3,0 нг/мл/час количество МИ было увеличено в 3,2 раза и составило 25%, ИМ - увеличено в 2,4 раза и составило 20%, а соотношение МИ/ИМ - 1,25.

Выводы

Циркулирующую РААС целесообразно оценивать по 3-м показателям: 1) уровням АРП: низкорениновая АГ - с АРП менее 1,0 нг/мл/час; норморениновая АГ - с АРП, равной 1,0 - 3,0 нг/мл/час; гиперрениновая АГ - с АРП > 3,0 нг/мл/час; 2) уровням ПКА: нормоальдостеронизм, когда ПКА = 0,18-0,83 нмоль/л (5 - 23 нг/дл); гиперальдостеронизм - ПКА > 0,83 нмоль/л (> 23 нг/дл); гипоальдостеронизм - ПКА < 0,18 нмоль/л (< 5 нг/дл); 3) по уровням отношения ПКА: АРП: < 5 - является показателем дефицита ОЦК; равный 5 - 23 - показатель нормоволемии у больных с АРП ≥ 1,0 нг/мл/час и незначительной гиперволемии у больных с АРП < 1,0 нг/мл/час; ПКА: АРП = 23,1-50 - показатель умеренно выраженной гиперволемии; 50,1-106,0 - показатель высокой гиперволемии; и > 106 - показатель чрезмерной гиперволемии.

2) Целевыми уровнями показателей циркулирующей РААС являются: АРП = 0,22-3,0 нг/мл/час при условии когда ПКА: АРП = 5-23 и ПКА = 0,18-0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл). Для больных с высоким риском ССО более целесообразно принять целевой уровень АРП = 0,22-1,0 нг/мл/час с ПКА: АРП = 5-23, где минимальна частота МИ, ИМ и повреждений в органах - мишенях.

Литература

1. Шальнова С.А, Баланова Ю.А, Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации// Российский кардиологический ж. 2006; 60; 45-50.
2. Agabiti-Rosei E, Muiesan M.I. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues// Blood Press 2001; 10; 288-98.
3. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system// Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:1257-66.
4. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method// Circulation. 1977; 55(4):613-618.
5. Diez J. Profibrotic effects of angiotensin in heart: a matter of mediators// Hypertension 2004; 43; 1164-5.
6. Ganou A, Devereux R, Raman M. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension// J Am. Coll. Cardiology 1992; 19; 1550-1558.
7. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes// J Hum Hypertens 2006; 20:239-53.
8. Schlaich MP, Schobel HP, Hilgers K, Schmieder RE. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects// Am.J Cardiol 2000; 85, 1199-206.
9. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology// 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension// J Hypertens 2007; 25: 1105-1187).
10. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States// Hypertension 2004; 43; 10-7.

Abstract

The aim of this study was to identify the optimal, characterised by minimal risk of cardiovascular events (CVE), levels of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) components in patients with arterial hypertension (AH).

In total, 454 patients with high-risk AH were examined (age 18-65 years; 92 men, 362 women). Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were assessed by radio-immune method, adrenalin and noradrenalin concentration in 24-hour urine sample – by fluorometric method, left ventricular myocardial structure and function – by echocardiography, renal function – by glomerular filtration rate (Reberg method) and I23 I-Hippuran renography.

Target levels of RAAS components were defined as follows: PRA=0,22-3,0 ng/ml/h, if PAC: PRA=5-23 and PAC=0,18-0,83 nmol/l (5-23 ng/dl). In patients with high CVE risk, the target levels of PRA=0,22-1,0 ng/ml/h and PAC: PRA=5-23 would minimize the risk of stroke, myocardial infarction, and target organ damage.

Keywords: Arterial hypertension, plasma renin activity, plasma aldosterone concentration, myocardial infarction, stroke.

Поступила 11/02-2009

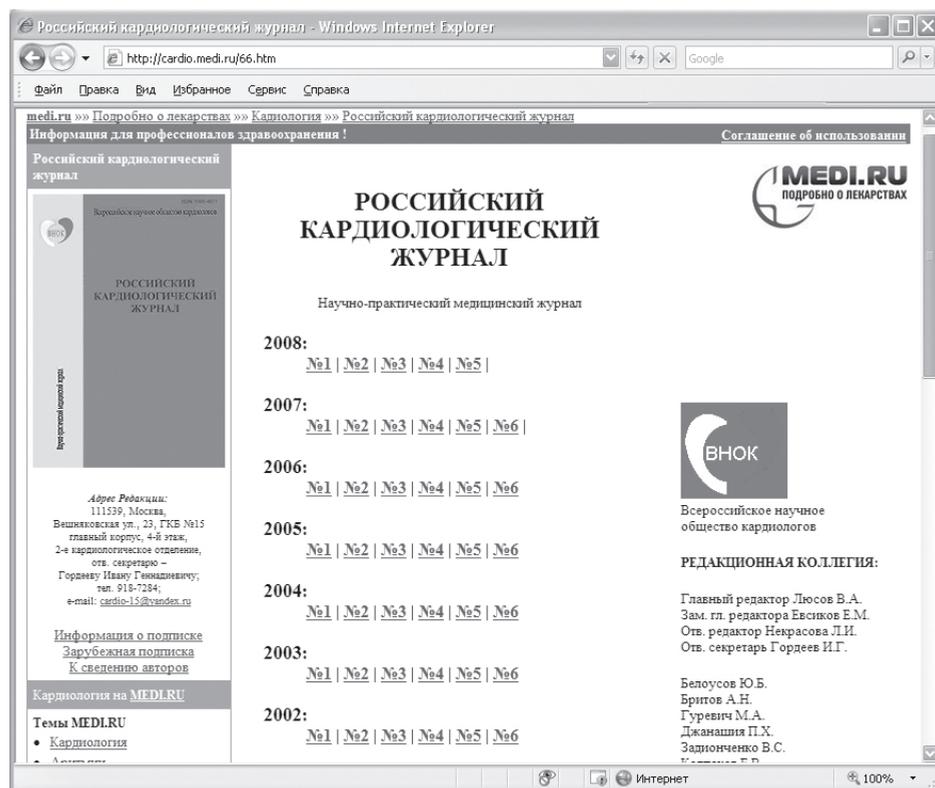
© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 707-98-22

E-mail: Gala0608@rambler.ru

[Ахадов Ш.В. (*контактное лицо) – врач-кардиолог, ¹Рузбанова Г.Р. – заместитель главного врача по лечебной работе, ²Молчанова Г.С. – ст. научн. сотр., лаборатория гормонов, ³Талалаева Т.Г. – врач-радиолог, отделение радиоизотопной диагностики, ⁴Хорева С.Н. – врач функциональной диагностики поликлинического отделения].

CARDIO.MEDLRU – Интернет-сайт для врачей-кардиологов



ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АГ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Мальчикова С.В.*, Тарловская Е.И.

Кировская государственная медицинская академия, Киров

Резюме

Работа предпринята с целью проанализировать тактику достижения целевого АД в условиях поликлиники и стационара. Проанализированы 60 амбулаторных карт больных АГ в поликлиниках города и 40 госпитальных историй болезни. Целевой уровень АД имеют 6,7% пациентов, посещающих поликлинику. Несмотря на то, что 93,3% больных нуждались в усилении антигипертензивной терапии, только у 37% больных были сделаны попытки оптимизации лечения (повышение дозы и/или назначение комбинированной терапии). Среднее число принимаемых препаратов в течение контролируемого года не только не изменилось, но и уменьшилось. Среди назначаемых препаратов недостаточно часто назначались тиазидные диуретики (ТД) и антагонисты кальция (АК). К концу года только у 15% больных удалось достичь целевого уровня АД. Смена терапии у больных, достигших и не достигших целевого АД, колебалась от 0 до 14, в среднем – 3,8 за год, в основном за счет «неправильных» изменений. Успешно лечившиеся больные чаще принимали иАПФ в комбинации с ТД. Основным поводом к госпитализации послужила неконтролируемая АГ (67,5%) вследствие нерегулярного приема лекарственных препаратов (в 64,9% случаев). За время лечения в стационаре у 97,5% больных удалось достичь целевого уровня АД в среднем на 9 день госпитализации. В стационаре сразу после поступления большинство больных получали комбинированную терапию, включающую 3 лекарства с привлечением ТД и АК. Проведенный ABC/VEN-анализ выявил недостаточное использование жизненно необходимых препаратов и превышение числа второстепенных лекарственных средств в 3 раза.

Проведенное исследование еще раз подтвердило возможность достижения целевого АД у больных АГ высокого и очень высокого риска, а также выявило реальные ошибки в тактике амбулаторного ведения пациентов, являющиеся причиной крайне низких показателей контролируемой АГ у этой категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевое АД, амбулаторная и госпитальная тактика лечения.

Последнее десятилетие характеризуется изменением подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний [1,2,3]. Обновленное руководство по ведению артериальной гипертензии (АГ) 2007 года придает особое значение оценке общего кардиоваскулярного риска и подчеркивает первостепенную важность достижения целевого артериального давления (АД), особенно в группах высокого риска [2]. Следует отметить, что граница АД для начала лечения и цели терапии изменились. У пациентов с высоким риском лекарственная терапия показана и при АД < 140/90 мм рт. ст. (то есть нормотензивных пациентов), а целевой уровень АД снижен до < 130/80 мм рт. ст. (для него сегодня накоплена наибольшая доказательная база). В программу лечения этих больных необходимо включать антитромботические препараты и статины.

Ряд исследований продемонстрировал крайне низкие показатели контролируемой АГ у больных высокого риска [4,5]. К последствиям неоптимальной терапии могут быть отнесены и высокая частота госпитализаций по поводу обострения АГ и гипертонических кризов, консультаций другими специалистами – параметрами, определяющими экономические затраты на лечение АГ [6]. Высокая частота госпитализаций по поводу АГ ставит вопрос об углубленном изучении проблемы амбулаторной и госпитальной тактики лечения АГ.

Цель работы – проанализировать тактику достижения целевого АД у больных высокого риска в условиях поликлиники и стационара.

Материал и методы

Для анализа тактики врача поликлиники были случайным образом отобраны 60 амбулаторных карт пациентов (средний возраст – 59,2±10,8 года), посетивших врача по поводу АГ не менее 3 раз в течение года. Из них – 9 мужчин и 51 женщина. В стационаре по протоколу исследования были отобраны 40 историй болезни пациентов с АГ (возраст – 57,7±9,7 года), госпитализированных в терапевтическое или кардиологическое отделение с 10.01 по 10.03.2006 и способных предоставить информацию о частоте посещения врача поликлиники и назначенном лечении. Из них – 27 мужчин и 17 женщин.

Амбулаторные карты и истории болезни анализировались по специально разработанным анкетам. Обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz». Достоверность различий средних величин рассчитывали с помощью критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика амбулаторных пациентов

Характеристика	Показатель
Наличие факторов риска:	
Возраст (>55 лет у мужчин, > 65 лет у женщин)	21 (35%)
Курение	2 (3,3%)
Абдоминальное ожирение	42 (70%)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых осложнений	27 (45%)
Дислипидемия	51 (85%)
Поражение органов-мишеней:	
ГЛЖ –ЭКГ	24 (40%)
ГЛЖ-ЭхоКГ	42 (70%)
Незначительное повышение креатинина сыворотки (у муж. – 115-133, у жен. – 107-127 мкмоль/л)	4 (6,7%)
Признаки атеросклеротического поражения магистральных сосудов (ТИМ сонной артерии > 0,9мм)	12 (20%)
Сахарный диабет	11 (18,3%)
Ассоциированные клинические состояния:	
Анамнез инсульта	4 (6,7%)
Анамнез транзиторной ишемической атаки	1 (1,7%)
Анамнез инфаркта миокарда	5 (8,3%)
Стенокардия	6 (10%)
Хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки у муж.>133, у жен. > 124 мкмоль/л)	1 (1,7%)
Поражение периферических артерий	2 (3,3%)
Ретинопатия: геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва	1 (1,7%)

Таблица 2

Терапия больных АГ при первом обращении в поликлинику в контролируемом году

Степень АГ на момент анализа	%	Монотерапия (%)	Комбинированная терапия (%)		
			2 препарата	3 препарата	4 препарата
1 степень	26,7	31	38	31	-
2 степень	53,3	38	44	12	6
3 степень	13,3	13	62	25	-
Норм. АД	6,7	50	50	-	-

Результаты

При анализе амбулаторных карт по социальным параметрам выяснилось, что начальное образование имеют 3 больных; среднее – 13; среднее специальное – 31; высшее – 13. Работают 38 человек; на пенсии – 42; на инвалидности – 16; имеют льготы – 13. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Большинство больных АГ имели очень высокий и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (42 и 53% больных соответственно); средний – у 5% больных [3].

Установлено, что при первом обращении в поликлинику в контролируемом году целевой уровень АД имели всего 6,7% пациентов. Терапия, которую пациенты получали на тот момент, представлена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, частота использования комбинированной терапии составила 50-87%. При этом отчетливо видно несоответствие количества назначаемых препаратов степени повышения АД. Согласно современным рекомендациям по лечению АГ, начиная со 2 степени повышения АД, необходимо назначение 2-компонентной терапии, а 3 степень АГ требует, как правило, комбинации из 3

препаратов. В реальной практике оказалось, что больным АГ с 2 степенью повышения АД в 38% случаев проводят монотерапию, а больным с 3 степенью повышения АД только в 25% случаев назначают адекватную комбинацию 3 препаратов. Таким образом, на старте гипотензивной терапии % ошибки составляет 38% для АГ 2 степени и 75% для АГ 3 степени.

При оценке тактики врача в течение года выяснилось, что у 15% пациентов лечение вообще не изменялось; увеличивались дозы препарата только у 37% больных; назначалась комбинированная терапия только у 37%; очень часто производилась замена препарата на другой такого же класса – 38% случаев или просто замена торгового названия препарата – 40% случаев; в 10% случаях доза снижалась (рис.1).

Таким образом, несмотря на то, что 93,3% больных нуждались в усилении антигипертензивной терапии, только у 37% больных были сделаны попытки оптимизации лечения (повышение дозы и/или назначение комбинированной терапии).

Среднее число принимаемых препаратов исходно составило $1,85 \pm 0,84$, через 1 год – $1,90 \pm 0,84$. Среди больных, которые должны достигнуть АД < 130/80 количество препаратов достоверно уменьшилось (!) за год с $2,27 \pm 0,77$ до $1,91 \pm 0,83$ ($p < 0,05$); число боль-

Таблица 3

Частота использования различных групп препаратов при лечении больных АГ

Группы препаратов*	Назначаемые препараты
Ингибиторы АПФ	73% – эналаприл
β – блокаторы	72% – метопролола тартрат; 16% – атенолол
Антагонисты Ca ²⁺	75% – нифедипин ретард
Диуретики	77% – индапамид
Центрального действия	1 больной – клофелин
Блокаторы рецепторов к АТ2	нет

Примечание: * препараты-дженерики (87%).

Таблица 4

Режимы терапии в стационаре

	Монотерапия (%)	Комбинированная терапия (%)			
		2 препарата	3 препарата	4 препарата	5 препаратов
При поступлении	12,5	35	42,5	10	-
При выписке	5	32,5	37,5	22,5	2,5

Таблица 5

Частота использования различных групп препаратов при лечении больных АГ в стационаре

Группы препаратов*	Назначаемые препараты
Ингибиторы АПФ	31% – эналаприл, 24% – периндоприл, 24% – лизиноприл
β – блокаторы	42% – метопролола тартрат; 42% – бисопролол
Антагонисты Ca ²⁺	90% – амлодипин
Диуретики	86% – индапамид (80% – индапамид ретард)

Примечание: * препараты-дженерики (46%).

ных с целевым уровнем АД < 140/90 составило 1,76±0,83 и 1,90±0,85 соответственно.

Среди назначаемых препаратов (рис.2) 61,7% исходно и 76,7% в конце года приходилось на долю ингибиторов АПФ (иАПФ); 43,3 и 36,7% – тиазидных диуретиков (ТД); 41,7 и 48,3% – бета-блокаторов (ББ); 26,7 и 28,3% – антагонистов кальция (АК).

Обращает на себя внимание низкая частота назначения ТД и АК, недостаточное использование эффективной комбинированной терапии, в том числе фиксированных комбинаций, значительная доля нерациональных комбинаций (иАПФ + ББ), отсутствие антагонистов рецепторов к ангиотензину 2 – одной из наиболее перспективных групп в лечении АГ.

Детальный анализ групп гипотензивных препаратов показал, что характеристика их составляющих далека от идеала (табл. 3).

Среди назначаемых иАПФ предпочтение отдавалось эналаприлу; в группе ББ – метопрололу тартрату, в 16% случаев встречался атенолол. В структуре АК самыми назначаемыми были различные препараты нифедипина-ретард. Лекарства с фиксированными комбинациями получали всего 5% больных.

На фоне такого лечения к концу контролируемого года только у 15% больных удалось достигнуть целевого уровня АД, а среди больных с СД – у 9%.

Какие же факторы определили эффективность лечения?

- Частота визитов к врачу в течение года (рис. 3). Больные, достигшие целевого уровня АД, в 2 раза чаще посещали врача, чем те, кто его не достиг (8,3±2,9 и 4,2±1,6, p<0,001).

Вместе с тем, при более детальном анализе выяснилось, что частота визитов к врачу улучшала эффективность терапии только в группе больных – льготников, а у пациентов, не получающих бесплатных лекарств, связь между частотой визитов и достижением целевого уровня АД отсутствовала (рис.4).

- Количество назначаемых препаратов. Достижению целевого АД способствовало использование комбинированной терапии. Среднее количество лекарственных средств в группе больных, достигших целевого АД, было достоверно больше (2,5 препарата против 1,8; p<0,05).

- Спектр назначаемых препаратов (рис.5). Так, успешно лечившиеся больные чаще принимали иАПФ (100% против 73% пациентов, не достигших целевого АД) в комбинации с ТД (67 против 31%).

Частота назначения статинов у больных АГ в среднем составила 20%, в том числе у больных с дислипидемией – 23%, с сахарным диабетом 2 типа – 27%. Эти цифры ничтожно малы, учитывая то, что 95% больных

Таблица 6

Распределение лекарственных средств по классам и соотношение затрат на их приобретение

Классы	Процент от общего количества препаратов		Процент от общей стоимости закупок за год	
	по условию	реально	по условию	реально
A	10-20	25,7	70-80	79,7
B	10-20	22,9	15-20	15
C	60-80	51,4	5-10	5,3

Таблица 7

Сопоставление данных ABC и VEN-анализа

VEN-анализ ABC-анализ	V	E	N	Распределение по стоимости
A	22,1	1,4	2,1	25,7
B	12,9	3,6	6,4	22,9
C	12,9	17,9	20,7	51,4
Процент обеспечения групп препарата-ми VEN	47,8 Должно быть 60%	22,9 Д. б. 30%	29,3 Д. б. < 10%	100

нуждаются в их назначении (имеют высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений).

При анализе историй болезни больных в стационаре, выяснилось, что в структуре госпитализированных больных были 23 работающих и 23 пенсионера; на инвалидности – 6 человек; имеют льготы – 6.

Поводом для госпитализации послужила неконтролируемая АГ – у 67,5% больных; гипертонический криз – у 30%; рефрактерная АГ – у 2,5% пациентов. При этом предшествующую терапию получали 92,5% больных, из них большинство – нерегулярно (64,9%). Получается, что основным поводом к госпитализации послужила неконтролируемая АГ вследствие нерегулярного приема лекарственных препаратов.

За время госпитализации уровень АД достоверно снизился с 172,9/101,5 мм рт. ст. до 126,9/79,9 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Причем у 97,5% больных удалось достичь целевого уровня АД в среднем на 9 день госпитализации. Продолжительность госпитализации в среднем составила $16,4 \pm 2,8$ дней.

Возникает вопрос: почему же за 9 дней в стационаре удалось достичь целевого уровня АД, а за год амбулаторного лечения – нет? Какие отличия в тактике врача стационара и поликлиники?

Режимы назначаемой терапии представлены в табл. 4.

Среднее количество гипотензивных препаратов к концу пребывания в стационаре значительно увеличилось (с 1,9 на амбулаторном этапе до 2,45 при поступлении и до 2,85 при выписке). Основная особенность лечения в стационаре заключалась в том, что сразу после поступления большинство больных начинали получать комбинированную терапию, включающую 3 лекарства. В процессе лечения доля монотерапии становилась еще меньше, чаще использовались 3-х и 4-х компонентные комбинации. Самыми часто назначаемыми препаратами в стационаре (рис.6) были ТД: частота их назначения при поступлении составила 88%, при выписке – 95%. Кроме того, врачи стационаров часто добавляли к иАПФ антагонисты калия: при поступлении – 25%, при выписке – уже 45%. Практически

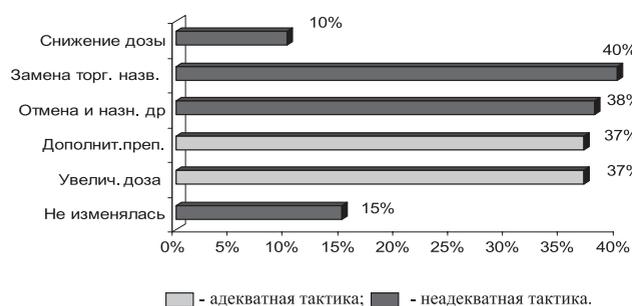


Рис. 1. Тактика врача поликлиники в течение года.

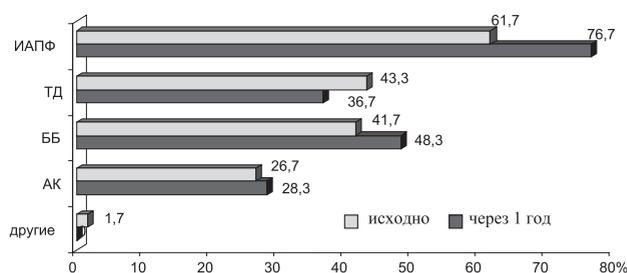


Рис. 2. Спектр назначаемых препаратов.

не изменялась частота назначений иАПФ (соответственно, 73 и 80%) и ББ (60% и 58% соответственно).

Таким образом, частота рациональной комбинированной терапии, включающая ТД и иАПФ, достигла к моменту выписки 80%, в 45% случаев назначались АК (рис. 6).

Спектр используемых гипотензивных препаратов отличался от получаемых в амбулаторных условиях (табл. 5).

Обращает на себя внимание более частое назначение оригинальных лекарственных средств (54%).

В структуре назначаемых иАПФ заметно увеличилась доля периндоприла и лизиноприла; в группе ББ конкуренцию метопрололу тартрату составил бисопролол (конкор). 90% из назначаемых АК – это препараты амлодипина (в основном, нормодипин). ТД в подавляющем большинстве были представлены арифоном ретард. Частота назначения статинов в стационаре составила 72,5%.

Для определения рациональности использования лекарственных средств в условиях поликлиники был проведен ABC-VEN – анализ на основе данных за 2006 год из 30 амбулаторных карт.

Всего в списке назначаемых лекарственных средств оказалось 140 торговых наименований, среди них довольно много – 13 лекарств – имели общее международное наименование, под которым значилось от 2 до 5 торговых.

При распределении по системе VEN (рис.7) в группу V (жизненно важные, необходимые для спасения и поддержания жизни) вошли 67 (47,8%) препаратов. В группу E (средства, необходимые для лечения менее опасных заболеваний, повышающие качество жизни) – 32 (22,9%) препарата. Группа N (второстепенные средства или средства с сомнительной эффективностью) была представлена 41 (29,3%) препаратом. В то же время известно, что группа V должна составлять не менее 60% от общего числа используемых лекарственных средств, в группу E должно входить не менее 30%, а удельный вес препаратов группы N не должен превышать 10%.

В результате ABC-анализа, то есть разделения препаратов по стоимости (табл. 6), к классу А нами были отнесены 36 препаратов, составившие 25,7% от общего ассортимента, на приобретение которых расходуется 79,7% финансовых ресурсов. К классу В отнесены 32 (22,9%) наименования со средним уровнем потребления, на их приобретение расходуется 15% финансовых средств. К классу С отнесены остальные 72 (51,4%) наименования лекарственных средств, на которые расходуется 5,3% финансовых средств.

В результате комплексного ABC/VEN-анализа (табл.7) выяснилось, что в группу А (дорогостоящих) кроме средств, необходимых для лечения АГ, попали такие препараты как берлитион и детралекс, эффективность которых не доказана, на них израсходовано

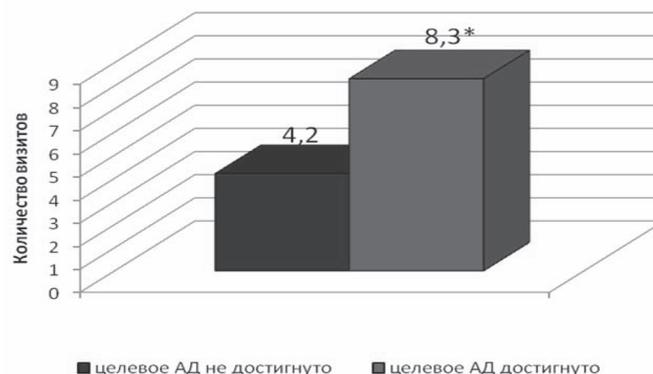
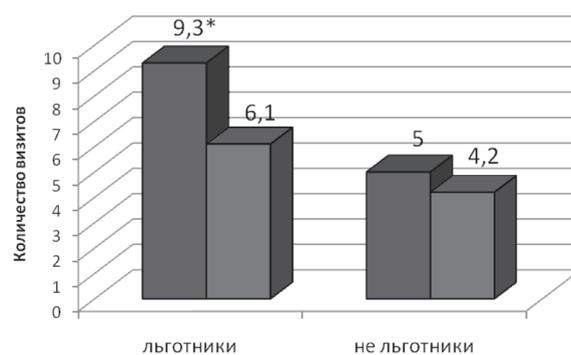


Рис. 3. Количество визитов к врачу в течение года.



Примечание: – больные, у которых достигнуто целевое АД; – больные, у которых не достигнуто целевое АД; * – различия достоверны.

Рис. 4. Влияние частоты визитов к врачу на достижение целевого АД в зависимости от наличия льгот.

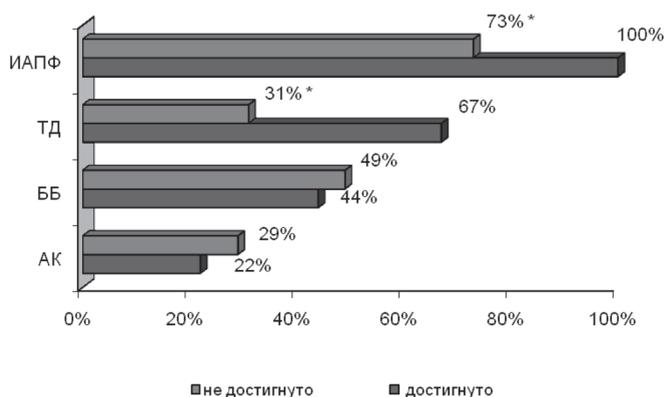


Рис. 5. Назначаемые препараты в группах больных, достигших и не достигших целевого АД.

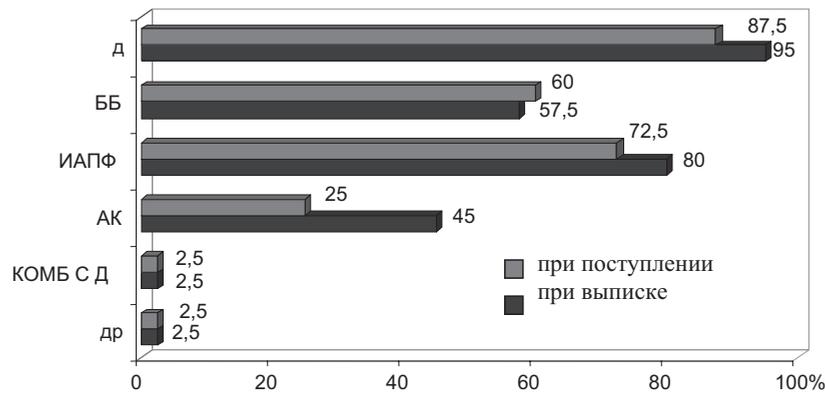


Рис. 6. Классы назначаемых препаратов при поступлении и при выписке.

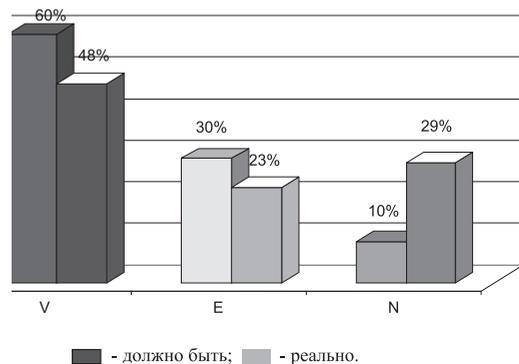


Рис. 7. Распределение лекарственных средств согласно VEN-анализу.

2,1%. Не должно быть второстепенных препаратов и в группе В (средней стоимости), а в нашем случае их 6,4%.

Основной ошибкой, обнаруженной в процессе VEN-ABC анализа проводимой терапии, было слишком частое назначение второстепенных лекарственных средств в сочетании с недостаточным назначением жизненно важных препаратов.

Выводы

1. Частота достижения целевого уровня АД в амбулаторных условиях недопустимо низка и составляет 7-15 %.

2. Основными ошибками в тактике амбулаторного ведения пациентов являются: отсутствие увеличения доз лекарственных препаратов в должном объеме; недостаточное использование эффективной комбинированной терапии, в том числе фиксированных комбинаций; частое использование нерациональных комбинаций (ИАПФ + ББ); низкий процент назначения ТД, АК, сартанов и статинов, отсутствие последовательности и преемственности в лечении.

3. Основным поводом к госпитализации у больных с АГ является неконтролируемая АГ, обусловленная нерегулярным приемом гипотензивных препаратов.

4. Очень высок эффект гипотензивной терапии в стационаре в сжатые сроки у пациентов, у которых в поликлинике в течение года не могли достичь целевого АД (97,5% против 15%).

5. Факторами, определяющими эффективность лечения, являются: повышение частоты назначения ТД и АК в составе комбинированной терапии с ИАПФ; использование современных пролонгированных лекарственных средств; назначение оригинальных препаратов и качественных дженериков.

6. Проведенный ABC/VEN-анализ выявил недостаточное использование жизненно необходимых препаратов и превышение числа второстепенных лекарственных средств в 3 раза. Рационализация фармакотерапии с исключением неэффективных лекарственных препаратов и перераспределением высвободившихся денежных ресурсов на закупку жизненно необходимых препаратов позволит повысить эффективность и качество лечения.

Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Blorck HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure// JAMA 2003; 289: 2560-2572.
2. National Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Society of Hypertension – 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Москва, 2008.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial// Lancet 1998; 351: 1755-1762.
5. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления)// Артериальная гипертензия. 2003; 5: 151-154.
6. Остроумова О.Д., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии// Артериальная гипертензия 2002; 6: 193-199.

Abstract

To analyze ambulatory and clinical tactics in target blood pressure (BP) achievement, 60 ambulatory medical cards and 60 hospital medical histories of patients with arterial hypertension (AH) were analyzed. Target BP levels were registered in 60% of ambulatory patients. Despite the fact that 93,3% of the patients needed more aggressive antihypertensive treatment, only in 37%, such an attempt (increasing the dose and/or administering combined therapy) had been done. The mean number of medications had decreased during the control year. Thiazide diuretics (TD) and calcium antagonists (CA) were rarely administered. By the end of the control year, target BP levels were achieved in 15% only. Therapy change frequency in those achieving and not achieving target BP levels varied from 0 to 14 (on average, 3,8), mostly due to "incorrect" prescriptions. Target BP level achievers received ACE inhibitors and TD more often. The main reason for hospitalization was uncontrolled AH (67,5%) due to irregular regimen of pharmaceutical therapy (64,9%).

During the hospitalization, target BP levels were achieved in 97,5%, at Day 9 on average. After admission, most patients received combined three-component therapy, including TD and CA. The ABC/VEN-analysis demonstrated low prevalence of effective medication administration and a three-fold increase in the second-choice medication use.

The results obtained confirm the potential for target BP level achievement in high and very high-risk AH patients, and demonstrated real-world mistakes in ambulatory management of AH.

Keywords: Arterial hypertension, target blood pressure, ambulatory and hospital management.

Поступила 25/12-2008

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (8332) 53-58-93

[Мальчикова С.В. (*контактное лицо) – ассистент, кафедра госпитальной терапии, Тарловская Е.И. – профессор, кафедра госпитальной терапии].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Бакулина И.А.^{2*}, Муталова Э.Г.¹, Хусаинова Л.Н.¹, Мустафин Х.М.², Садикова Р.И.¹, Мингазетдинова Л.Н.¹, Смакаева Э.Р.³

¹ГОУ ВПО Башкирского государственного медицинского университета Росздрава, ²Госпиталь ветеранов войн городского округа, ³Республиканская клиническая больница им. Куватова, Уфа, Республика Башкортостан

Резюме

Работа посвящена изучению артериальной гипертензии (АГ) у лиц пожилого возраста. Обследовано 104 пациента с АГ и 20 здоровых лиц. Выделены больные с гипертонической болезнью (ГБ) – 34 пациента и изолированной систолической гипертензией (ИСАГ) – 70 больных. Отмечено высоко-значимое увеличение вариабельности артериального давления в пожилом возрасте, снижение ночного диастолического давления (ДАД) при высоком систолическом давлении (САД), высоко-значимое повышение индекса времени и степени ночного снижения, более выраженное у больных ИСАГ. Наряду с нарушением систолической и диастолической функции левого желудочка у 79,7% больных определялось транзиторная ишемия миокарда, у 48% – безболевая ночная ишемия (ТИМ), причём при ТИМ более значимо повышается величина САД, а у больных с ИСАГ снижается ночное ДАД.

В группе больных пожилого возраста развивается состояние гиперперфузии мозгового кровотока, а при ИСАГ – снижение адаптационно-компенсаторных возможностей мозговых артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, мозговой кровотока, транзиторная ишемия сердца.

Распространённость артериальной гипертензии (АГ) в нашей стране среди лиц пожилого и старческого возраста высока и достигает 75-80% (Шальнова С.А. и др., 2002). Лечение таких больных затруднено в связи с влиянием гипотензивной терапии на «перепады» артериального давления, тяжело переносимые пациентами даже при систематическом их применении. Кроме того, возникает вопрос о способности медикаментозной терапии воздействовать на состояние органов-мишеней и метаболических изменений у данной категории больных. Поэтому проблема сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого возраста остаётся актуальной и привлекает к себе внимание исследователей и практических врачей.

Наличие АГ оказывает существенное влияние на состояние здоровья и качество жизни пожилых пациентов в виду развития у них полиорганного поражения, обусловленного как «физиологическими» изменениями в органах и системах, так и наложенной патологией. К сожалению, максимальные значения показателей летальности и частоты госпитализаций отмечаются в старших возрастных группах. В результате проблема сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, у лиц пожилого возраста рассматривается как наиболее ранний предвестник катастроф со стороны сердца и мозга.

Прогрессирование артериальной гипертензии обуславливает увеличение цереброваскулярного и сердечно-сосудистого риска посредством усиления поражения органов-мишеней. Поиск подходов к ведению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями пожилого возраста и оценка показателей – важная задача в сохранении качества жизни у этих

больных, когда «традиционная» терапия не всегда является достаточно эффективной.

Цель работы: изучить особенности артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста, состояние гемодинамики и мозгового кровотока, уточнить их влияние на ремоделирование сердца и компенсаторные механизмы.

Материал и методы

В настоящее исследование включено 104 больных АГ пожилого возраста, находившихся на стационарном лечении в МУ «Городского госпиталя ветеранов войн» городского округа города Уфа Республики Башкортостан. Все больные были разделены на две группы, сопоставимые по основным клинико-гемодинамическим параметрам. В первую группу вошли 34 больных с гипертонической болезнью (ГБ), во вторую – 70 пациентов с изолированной систолической гипертензией (ИСАГ). Средний возраст больных первой группы составил $66,4 \pm 0,48$ года, второй – $67,1 \pm 0,52$ лет. Всего под наблюдением находилось 66 мужчин и 38 женщин.

Исследования проводились в комплексе с общеклиническим и лабораторным обследованием, включающим определение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по результатам «офисных» измерений, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях на аппарате «Caulio Vit АГ-6», эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате «Aloka» SSD-630 с доплеровской приставкой UGR-38 для исследования трансмитрального кровотока в стандартных парастернальных длинно-коротко-осных видах

Таблица 1

Показатели вариабельности артериального давления в зависимости от ишемии миокарда

Показатель	Контрольная группа	Группа АГ без ишемии	Группа АГ с ишемией
за сутки			
СТД САД мм рт. ст.	10,2 ± 0,6	13,9 ± 0,7 [*]	15,0 ± 0,5 [*]
СТД ДАД мм рт. ст.	9,2 ± 0,5	11,7 ± 0,4 [*]	15,1 ± 0,3 [*]
КВ САД	0,0815 ± 0,005	0,1235 ± 0,003 [*]	0,1513 ± 0,002 [*]
КВ ДАД	0,0902 ± 0,005	0,1231 ± 0,004 [*]	0,1414 ± 0,015 [*]
за день			
СТД САД мм рт. ст.	9,3 ± 0,4	13,2 ± 0,6 [*]	16,7 ± 0,5 [*]
СТД ДАД мм рт. ст.	8,2 ± 0,5	11,8 ± 0,4 [*]	13,6 ± 0,3 [*]
КВ САД	0,0675 ± 0,003	0,0935 ± 0,007 [*]	0,1185 ± 0,002 [*]
КВ ДАД	0,0887 ± 0,007	0,1326 ± 0,008 [*]	0,1239 ± 0,003 [*]
за ночь			
СТД САД мм рт. ст.	8,1 ± 0,7	14,3 ± 1,1 [*]	14,9 ± 0,6 [*]
СТД ДАД мм рт. ст.	7,2 ± 0,8	11,8 ± 0,9 [*]	13,1 ± 0,8 [*]
КВ САД	0,0641 ± 0,007	0,0970 ± 0,005 [*]	0,1129 ± 0,005 [*]
КВ ДАД	0,089 ± 0,012	0,1356 ± 0,013	0,1356 ± 0,01

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с группой контроля; • – $p < 0,05$ – в сравнении с группой без ишемии; СТД – вариабельность, КВ – коэффициент вариабельности.

с помощью системы с высоким разрешением и фазовой сеткой. При проведении ЭхоКГ оценивались: конечный систолический, диастолический размеры и объемы сердца (КСР, КДР и КСО, КДО), фракция выброса (ФВ), толщина миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщина миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП), масса миокарда, диастолическая функция левого желудочка по трансмитральному кровотоку.

Критериями исключения из исследования были: сахарный диабет в стадии декомпенсации, нефропатия, выраженные личностные и когнитивные нарушения, острые нарушения мозгового кровообращения в течение 12 месяцев, перенесенный клинически диагностированный инфаркт миокарда, первичные нарушения ритма, тромбоэмболические нарушения в анамнезе, поражение печени.

В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу, средний возраст составил $53,3 \pm 0,48$ года, у которых при повторных измерениях и в анамнезе артериальное давление колебалось в пределах нормальных величин.

Всем больным проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью системы "Медсофт". В суточном профиле рассматривали среднесуточные значения систолического (САДс), диастолического (ДАДс) и среднего артериального давления (СрАД), среднедневные и среденочные значения, нагрузку давлением по индексу времени (ИВ), как процент величин АД выше пороговых значений 140/90 мм рт. ст. для дневного времени и 120/80 мм рт. ст. для ночного; вариабельность АД (ВАД) – стандартное отклонение средних дневных, ночных показателей АД от средней величины САД и ДАД; суточный индекс (СНС). Оценка диасто-

лической функции левого желудочка (ЛЖ) проводилась по показателям трансмитрального потока, максимальная скорость в фазу раннего наполнения (V_e), максимальная скорость потока в фазу позднего наполнения (V_a), их соотношение (V_e/V_a), время замедленного пика раннего наполнения (ДТЕ), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IV-RT).

Измерялась толщина слоя интима-медиа (КИМ) общих сонных (ОСА) и бедренных (ОБА) артерий, показатель КИМ 1-1,3 мм рассматривали как утолщение интимы, КИМ > 1,3 мм – критерий атеросклеротической бляшки.

Мозговой кровоток исследовали при помощи дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием в покое и после функциональных проб на аппарате Sonoline Versa Plus (Simens) с визуализацией ОСА, позвоночных артерий (ПА) в цервикальном и интракраниальном сегментах, внутренних, наружных сонных артерий (ВСА, НСА), мозговых артерий из височной позиции и основной артерии (ОА). Церебральная гемодинамика оценивалась методом триплексного сканирования магистральных сосудов головы и регионального мозгового кровотока методом сцинтиграфии с техницием T^{99} на приборе Lodic 500 Jeneral Electric (США). Эхосканирование сочеталось с исследованием кровотока в любом визуализируемом отделе сосуда по данным спектральной доплерографии. Определялся объёмный кровоток в общей мозговой артерии (ОМА), позвоночной артерии, региональный кровоток по полушариям (в мл/мин x 100 г вещества) по методике Linder P. et al (1980) в модификации Исайкина А.И. с соавт. (1996) после внутривенного введения раствора T^{99} .

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием метода вариаци-

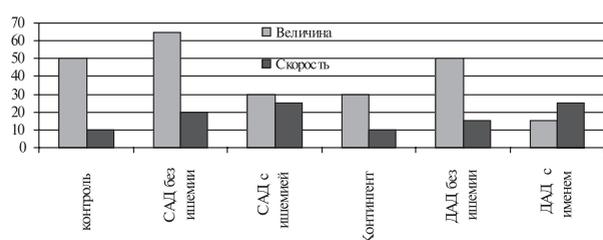


Рис. 1. Величина и скорость утраченного подъёма АД у больных в зависимости от ишемии миокарда

онной статистики, достоверность полученных данных определялась по критерию Стьюдента (t), при сравнении непарных наблюдений применялся критерий Фишера.

Для изучения степени взаимосвязи и взаимовлияния исследуемых показателей использованы корреляционный и регрессионный анализы.

Результаты исследования

Среднедневные и средненочные значения САД и ДАД у больных АГ значительно отличались от соответствующих показателей контрольной группы и между исследуемыми группами в целом. Уровень САД в ночное время у пациентов с ИСАГ достоверно выше, чем у больных ГБ ($p < 0,05$). В первой группе обследуемых средние величины сердечного индекса САД и ДАД снизились соответственно на 48% ($p < 0,05$) и 30% ($p < 0,05$) от контроля, во второй группе – близки к контрольным значениям. Вариабельность САД в дневное время у больных ГБ значительно увеличилась и составила $16,02 \pm 1,74$ мм рт. ст., что на 34,2% ($p < 0,05$) выше показателя контроля и на 6,7% ($p < 0,05$), чем у больных с ИСАГ. В ночное время значительно повышена ВАД в 1 группе до $15,51 \pm 1,75$ мм рт. ст. против $9,82 \pm 1,56$ мм рт. ст. контрольной группы ($p < 0,05$). Во 2 группе ВАР составила $15,45 \pm 1,68$ мм рт. ст., что на 57,3% больше значений контроля. Вариабельность ДАД и ЧСС в наблюдаемых группах практически не различается.

У больных ГБ пожилого возраста установлен относительно низкий средний уровень артериального давления в дневное и ночное время и высокая вариабельность САД в течение суток. У больных ИСАГ также определялись более высокие показатели САД в дневное и ночное время, значимое повышение индекса времени и вариабельность АД в дневное время, но менее выраженное, чем у больных ГБ.

Известно, что АГ является важнейшим фактором риска развития ишемической болезни сердца, а увеличение САД наряду с возрастанием частоты сердечных сокращений приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и может стать причиной развития транзиторной ишемии миокарда (ТИМ). Почти у всех больных зарегистрированы эпизоды ТИМ. В дневное время ТИМ с болевыми ощущения-

ми определялось у 32 (31,7%) пациентов, у 50 (48%) больных не установлено болевых ощущений, но отмечены безболевые эпизоды в ночное время. Среднее число ТИМ в первой группе составило $2,48 \pm 0,28$, во второй – $2,10 \pm 0,18$ с максимальной амплитудой депрессии $198,0 \pm 19,5$ мкВ.

При изучении показателей артериального давления и ТИМ отмечено, что при ТИМ в ночное время значительно повышается величина САД ($p < 0,05$). Диастолическое АД увеличивается в ночное время параллельно с частотой сердечных сокращений. Причём при болевой ишемии ДАД резко возрастает как в дневные, так и ночные часы, при безболевой ТИМ диастолическое АД в ночное время снижается у больных ИСАГ на 18% ($p < 0,05$) по сравнению с первой группой, и на 10,4% ($p < 0,05$) – по сравнению с группой контроля.

Полученные данные свидетельствуют, что высокая вариабельность САД и ДАД, увеличение ЧСС в ночное время, вероятно, является одной из причин болевой транзиторной ишемии миокарда. Развитие ТИМ у больных сопровождается выраженным приростом САД и ЧСС, что находит отражение в повышении показателей вариабельности, где ВАР САД становится не предпосылкой развития эпизодов ишемии, а их следствием. Снижение диастолического артериального давления у больных ИСАГ может быть одной из причин появления безболевых эпизодов ишемии миокарда, а высокая вариабельность САД в дневное и ночное время могут создать предпосылки для развития транзиторной ишемии (табл. 1).

У больных с безболевой ишемией значительно снижена величина утреннего подъёма САД по сравнению с контрольной группой и пациентами без ишемии ($p < 0,05$), что связано с повышением артериального давления именно в ночные часы. Скорость подъёма также увеличивается у больных АГ и ТИМ ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Величина ДАД и скорость утреннего подъёма у пациентов АГ с ТИМ значительно разнятся с контрольной группой. Как видно из рис. 1, у больных с безболевой (ночной) ишемией заметно снижена величина утреннего подъёма САД по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что можно объяснить повышением давления именно в ночное время. Скорость подъёма также значительно повышается у больных АГ и ТИМ и даже без ишемии ($p < 0,05$). Величина ДАД и скорость утреннего подъёма у больных пожилого возраста достоверно отличаются от аналогичных показателей группы контроля. Если у пациентов без ишемии мы наблюдаем увеличение обеих величин ($p < 0,05$), то с развитием ишемии высоко-значимое снижение величины подъёма артериального давления ($p < 0,05$) при повышении скорости. Полученные нами данные о вариабельности артериального давления, величине и скорости его подъёма отражают также состояние коронарного кро-

вотока и прогноз течения АГ, особенно у лиц с ИСАГ, когда наблюдается парадоксальное снижение ДАД в ночное время и высокая вариабельность САД.

Полученные данные позволяют рассматривать высокую вариабельность как одну из независимых факторов риска не только поражения органов-мишеней, но и развития коронарной недостаточности у больных АГ пожилого возраста и требуют проведения адекватной антигипертензивной терапии.

По данным эхокардиографии, у пациентов пожилого возраста с АГ выявлены изменения внутрисердечной гемодинамики, проявляющиеся возрастанием систолического и диастолического объёмов левого желудочка, повышением толщины миокарда стенки ЛЖ с наличием асинхронизма работы левого желудочка. Отмечена корреляционная зависимость между массой миокарда и сердечным выбросом ($r = 0,275$, $p < 0,05$), причём в диапазоне значений индекса массы левого желудочка от 90 до 170 г/м² наблюдается положительная корреляционная связь ($r = 0,494$, $p < 0,05$), а при повышении этой величины формируется отрицательная зависимость ($r = -0,214$, $p < 0,05$). Это позволяет говорить о наличии предела компенсаторной гипертрофии левого желудочка у больных пожилого возраста, превышение которого сопровождается ухудшением его функциональных способностей.

Исследуемые больные имели умеренно выраженную сердечную недостаточность. Пройденная дистанция (тест с 6-минутной ходьбой) составила, в среднем, лишь половину расстояния, проходимого здоровыми лицами и была несколько ниже у пациентов с ИСАГ ($290,64 \pm 19,83$ метров). Отмечено снижение диастолической функции, что проявилось уменьшением отношения $V_e/V_a < 1$, увеличением $IVRT > 90$ мс и ДТЕ > 220 мс у 34% больных как проявление гипертрофического типа дисфункции.

В целом, в группе больных пожилого возраста наблюдались признаки развития дезадаптивного ремоделирования левого желудочка. У больных с ИСАГ отмечается более значимое увеличение объёма левого желудочка и снижение сократительной функции, что указывает на снижение резервных возможностей сократительной функции.

Суммарный объёмный кровоток в каротидных бассейнах был достаточно высоким и колебался от 828 до 1462 мл/мин, в позвоночных артериях – 71,4 – 321,6 мл/мин. У больных ГБ суммарный объёмный кровоток в ОСА составил $1223,0 \pm 62,1$ мл/мин, в ПА – $108,3 \pm 11,5$ мл/мин; у пациентов ИСАГ – $1081 \pm 48,3$ мл/мин и $166,0 \pm 8,0$ мл/мин соответственно. Региональный мозговой кровоток был несколько снижен и определялся для 1 группы в правом полушарии в среднем как $40,0 \pm 1,7$ мл/100 г/мин, в левом – $40,4 \pm 1,5$ мл/100 г/мин; для 2 группы эти показатели составили $41,6 \pm 3,0$ мл/100 г/мин и $42,2 \pm 1,6$ мл/100 г/мин соответственно.

Исходно диаметр ОСА у лиц с ГБ колебался от 6,1 до 7,2 мм справа (в среднем – $6,82 \pm 0,5$ мм) и от 4,1 до 7,8 мм слева (в среднем – $6,6 \pm 0,45$ мм); для пациентов ИСАГ первоначально был выше справа – $8,03 \pm 0,57$ мм (от 11,5 до 6,4 мм), слева – $7,2 \pm 0,56$ мм (от 10,0 до 6,1 мм). При выраженности атеросклеротических изменений ОСА у больных с ИСАГ пожилого возраста выявлен исходно больший диаметр этих сосудов. Дилатация ОСА обусловлена, вероятно, снижением эластичности сосудистой стенки в процессе развития атеросклеротического процесса. Изучение характеристики функционального состояния мозгового кровотока по определению скоростных показателей в систолу (V_s) и диастолу (V_D) показало, что V_s , как жёстко регулируемый показатель, остаётся стабильным независимо от уровня артериального давления ($91,89 \pm 3,0$ и $92,76 \pm 2,87$ при контроле $89,82 \pm 3,20$), но отмечается значимое повышение V_D на 18,1% и 21,6%, снижение индекса пульсации R_i на 30,2% ($p < 0,05$) и 43,6% ($p < 0,05$) соответственно. Выявлено также достоверное снижение цереброваскулярной реактивности (ICVR), что можно расценивать как состояние гипоперфузии при выраженности адаптационных механизмов. Более выраженное повышение V_D , снижение R_i и ICVR у больных ИСАГ свидетельствуют о значительных нарушениях тонуса и реактивности сосудов мозга и могут трактоваться как снижение адаптационно-компенсаторных возможностей мозговых артерий у данной категории больных, что требует более серьёзного отношения к ним.

Обсуждение

Старение организма – это процесс постоянного снижения уровня функционирования сложной самообновляющейся системы, затрагивающей все уровни организма [1]. Старение – не болезнь, однако развившиеся морфофункциональные изменения оказывают существенное, а порой отягчающее, влияние на течение основного заболевания. В современной литературе достаточно работ по изучению факторов риска и прогрессирования заболевания, состояние гемодинамики и сократимости миокарда у больных ГБ, уделено большое внимание изучению патогенеза сердечной недостаточности, как проявления диастолической дисфункции у больных АГ. Проблема АГ у лиц пожилого и старческого возраста рассматривается как наиболее ранний предвестник диастолической дисфункции миокарда и ишемии мозга. Одним из проявлений поражений внутренних органов при АГ у пожилых становится безболевого ишемия миокарда, где физические или психо-эмоциональные нагрузки, даже в пределах привычных, приводят к несоответствию потребности миокарда в кислороде и возможностью его доставки к сердцу. Поиск подходов

к ведению больных АГ становится важной проблемой в сохранении качества здоровья больных, где традиционная терапия не всегда имеет высокую эффективность. Результаты, полученные в исследованиях, неоднозначны и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения состояния гемодинамики, мозгового и периферического кровотока у больных АГ при длительной гипоксии, возникающей с возрастом.

В связи с этим, в данной работе проведено изучение особенностей центрального и мозгового кровотока у лиц с АГ пожилого возраста, уточнена их роль в течении ИСАГ и прогрессировании заболевания. Анализ показателей суточного мониторирования выявил различия артериального давления в группах больных ГБ и ИСАГ. Уровень САД был выше у больных с ИСАГ в ночное время с одновременным снижением ДАД. Средние величины СИСАД и СИДАД значимо снижались у больных ГБ, вариабельность САД в дневное время оказалась выше ($p < 0,05$) также при ГБ. В ночное время вариабельность значимо увеличилась в обеих группах. У больных ИСАГ помимо более высокого уровня САД имелось достоверное повышение индекса времени и более выраженное снижение СНС САД.

У пациентов пожилого возраста зарегистрированы эпизоды ТИМ, которые соразмерны увеличению САД, особенно в ночное время, и частоте сердечных сокращений. При развитии болевой дневной ишемии уровень ДАД значимо повышался, при безболевой ночной ишемии снижалось ночное ДАД, что, вероятно связано с ухудшением коронарного кровотока и объясняет повышение вариабельности САД. Это проявляется преимущественно у больных ИСАГ, что становится одной из причин появления ТИМ в ночное время. У больных с безболевой ишемией снижена величина утреннего подъема САД, что позволяет говорить о значимости высокой вариабельности АД как одного из независимых предикторов развития коронарной недостаточности у пожилых пациентов с АГ. Неадекватное снижение артериального давления в ночные часы создаёт дополнительную прессорную нагрузку на коронарный и мозговой кровотоки, являясь неблагоприятным прогностическим фактором вне зависимости от уровня давления в ночные часы.

У больных АГ пожилого возраста по результатам эхокардиографии изменения гемодинамики проявлялись умеренным снижением фракции выброса с одновременным недостоверным увеличением сепарации передней створки митрального клапана. Выявлена корреляционная зависимость между массой миокарда и сердечным выбросом ($r = 0,275$, $p < 0,05$). У исследуемых больных наблюдались признаки развития дезадаптивного ремоделирования левого желудочка с возрастанием систолического и диа-

столического объёмов, нарастанием гипертрофии миокарда левого желудочка. Установлено увеличение времени изометрического сокращения и расслабления левого желудочка с умеренным развитием сердечной недостаточности. Эти нарушения более выражены у больных с ИСАГ, что указывает на снижение резервных возможностей сократительной функции левого желудочка на фоне падения ДАД и высокой вариабельности САД, вызывая развитие безболевой ишемии.

Изолированная систолическая форма АГ представляет немалую опасность в плане “немых” повреждений головного мозга [2]. Результаты настоящего исследования выявили повышения суммарного объёмного кровотока в каротидных бассейнах на 20% ($p < 0,05$), в позвоночных артериях – на 80% ($p < 0,05$) у больных ГБ и на 9,4% и 47,8% ($p < 0,05$), соответственно, у больных ИСАГ. Одновременно увеличивался диаметр ОСА на 30% ($p < 0,05$) у больных ГБ и на 44,2% ($p < 0,05$) – у больных ИСАГ, что обусловлено снижением эластичности сосудистой стенки. Это подтверждается утолщением КИМ до $1,27 \pm 0,01$ мм и $1,32 \pm 0,02$ мм соответственно. Увеличение диаметра ОСА и мозговых артерий головы становится, по-видимому, одним из механизмов увеличения регионального мозгового кровотока на фоне АГ. Параллельно отмечается значимое повышение скорости кровотока в диастолу и снижение индекса сопротивления, отражающего возрастание периферического сопротивления кровотоку в обеих группах ($p < 0,05$); снижение индекса пульсации и значимое уменьшение цереброваскулярной реактивности (ICVR) на 42,4% ($p < 0,05$) у больных ГБ и на 58,7% ($p < 0,05$) – у пациентов ИСАГ, что является проявлением адаптационной реакции на гипоперфузию, обусловленную наличием атеросклеротического процесса.

Более выраженные нарушения у больных ИСАГ могут трактоваться как снижение адаптационно-компенсаторных возможностей мозговых сосудов у данной группы больных. Полученные данные указывают на развитие ремоделирования сосудов головного мозга. Отмечена прямая высокая корреляционная связь КИМ от скорости утреннего подъема АД ($r = 0,475$; $p < 0,05$) и степени снижения ночного давления ($r = 0,487$; $p < 0,05$). Выявление особенностей течения АГ в пожилом возрасте необходимо учитывать при планировании и проведении мероприятий по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выводы

1. У больных АГ пожилого возраста значимо увеличивается вариабельность артериального давления: при ИСАГ отмечено снижение ДАД в ночные часы при высоком САД в течение суток; высоко-значимое повышение индекса времени и более

выраженное СНС САД у больных с изолированной систолической формой АГ.

2. Изменение гемодинамики у пожилых больных АГ характеризуется нарушением систолической и диастолической функции левого желудочка, увеличением массы миокарда, наличием ишемии миокарда преимущественно в ночное время.

3. Выявлено повышение суммарного объёмного кровотока в каротидных бассейнах с увеличением диаметра ОСА, уменьшением индекса пульсации и цереброваскулярной реактивности со снижением максимальных и средних скоростей. Установлены отрицательные значения состоятельности мозговой ауторегуляции с максимальными показателями в группе больных ИСАГ пожилого возраста.

Литература

1. Брискин Б.С. Гериатрические аспекты хирургии // Московский доктор.-2008.-№ 6.-с. 1;
2. Поворинская Т.Э., Ощепкова Е.В., Кугоев А.И. и др. Цереброваскулярная патология при изолированной систолической гипертонии у лиц пожилого возраста // Практикующий врач.-2001.-№ 18.- с. 35-37.

Abstract

In total, 104 elderly patients with arterial hypertension (AH) and 20 healthy controls were examined. Thirty-four individuals had essential AH (EAH), and 70 – isolated systolic AH (ISAH). Statistically significant increase in blood pressure (BP) variability, reduction in night-time diastolic BP (DBP) combined with high systolic BP (SBP) level, and an increase in temporal index and night-time BP drop were maximal in ISAH patients. Disturbed systolic and diastolic left ventricular function was associated with transitory myocardial ischemia (79,7%) and silent night-time ischemia (SNI). SNI was characterised by higher SBP levels, and ISAH – by decreased night-time DBP.

In elderly AH patients, cerebral perfusion was reduced, and in ISAH, adaptive and compensatory potential of cerebral vessels was also decreased.

Keywords: Arterial hypertension, heart remodelling, cerebral perfusion, transitory myocardial ischemia.

Поступила 21/02-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (347) 250-7-96

E-mail: ufaggvv@mail.ru

[¹Бакулина И.А. (*контактное лицо) – зам. главного врача по медицинской части, ¹Муталова Э.Г. – заведующая кафедрой госпитальной терапии № 1, ¹Хусаинова Л.Н. – заведующая терапевтическим отделением клиники, ²Мустафин Х.М. – главный врач, ¹Садикова Р.И. – интерн по терапии, ¹Мингазетдинова Л.Н. – профессор кафедры терапии, ³Смакаева Э.Р. – врач кардиолог].

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАКОРОНАРНОГО ВВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Шумаков В.И., Остроумов Е.Н*, Губенко Т.В., Темнов А., Гуреев С.В., Онищенко Н.А., Сускова В.С., Абрамова Н.Н., Казаков Э.Н.

ФГУ ФЦ Трансплантологии и Искусственных Органов РОСЗДРАВА им В.И. Шумакова, Москва

Резюме

Больная Т., 67 лет, около 30 лет страдала недостаточностью кровообращения (III ФК по NYHA) с нормальной фракцией выброса левого желудочка, гипертонической болезнью II степени. Перенесла резекцию щитовидной железы от 1987г. Заместительная терапия L-тироксином. Систематически получала традиционную гипотензивную терапию и терапию сердечной недостаточности. В связи с отсутствием эффекта терапии и усугублением одышки больной была выполнена радионуклидная вентрикулография, по результатам которой была заподозрена рестриктивная кардиомиопатия. Больной было выполнено интракоронарное введение аутологичных клеток костного мозга. Спустя 4 месяца на фоне улучшения клинического состояния (больная перешла в I ФК по NYHA) отмечено значительное улучшение показателей диастолы по результатам радионуклидной вентрикулографии. Иммунологический анализ показал наличие вирусной инфекции.

Ключевые слова: радионуклидная вентрикулография, диастолическая сердечная недостаточность (ДСН), аутологичные стволовые клетки костного мозга (АуККМ).

Сегодня от 30% до 50% больных сердечной недостаточностью сохраняют нормальную фракцию выброса левого желудочка. Больные диастолической сердечной недостаточностью (ДСН) страдают различными заболеваниями: констриктивными перикардитами; рестриктивной, гипертрофической, диабетической кардиомиопатиями, гипертрофией миокарда различного генеза, фиброзом эндокарда и последствиями облучения области сердца. В США сегодня ДСН является проблемой, особенно для лиц пожилого возраста, чаще для женщин [17].

ДСН как клинический синдром характеризуется клиническими признаками сердечной недостаточности, сохранной фракцией выброса ЛЖ и нарушениями параметров диастолической функции. При ДСН в диастолу, с нормальным диастолическим давлением и объемах достаточных для поддержки адекватного сердечного выброса, полость желудочка не способна принять адекватный объем крови. Измерения, которые отражают отклонения от нормальной функции, зависят главным образом от начала, скорости и величины снижения внутрисердечного давления, от наполнения желудочка и взаимосвязи между давлением и объемом, усилия и напряжения стенки в диастолу. Если диастолическая функция сохранена, то эти показатели остаются нормальными и в покое, и при нагрузке независимо от изменения частоты сердечных сокращений, объемов желудочка и давления в нем [15].

Лечение ДСН сегодня остается эмпирическим. Основной задачей является повышение эффектив-

ности диастолы. Для этого стремятся увеличить скорость наполнения желудочка (улучшение упругих и эластических свойств миокарда), а, с другой стороны, увеличить продолжительность всего периода диастолы.

Представляем вашему вниманию случай необычного варианта лечения ДСН.

Больная Т., 67 лет, поступила в НИИ Трансплантологии и искусственных органов с клиническим диагнозом: НК III по NYHA Постмиокардитический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II степени. Состояние после резекции щитовидной железы от 1987г. Заместительная терапия L-тироксином.

Жалобы – одышка при ходьбе, подъеме по лестнице, общая слабость и утомляемость, сниженная толерантность к физической нагрузке, сердцебиение, субфебрилитет.

Анамнез заболевания – в течение длительного времени (более 10-15 лет) больная отмечает чувство нехватки воздуха при ходьбе и любой физической нагрузке. Длительное время (15 лет) отмечала повышение АД до 150-160/90, принимает гипотензивную терапию. В возрасте 25-35 лет работала с открытыми радиоактивными источниками. Неоднократно переносила респираторные заболевания с усилением чувства нехватки воздуха, общей слабостью, кашлем, выраженной астенизацией. Диагноз при госпитализации – миокардит. Длительно сохранялась трудно корригируемая гипокалиемия. Повышение температуры тела до 37,0⁰-37,2⁰ в течение многих лет больная

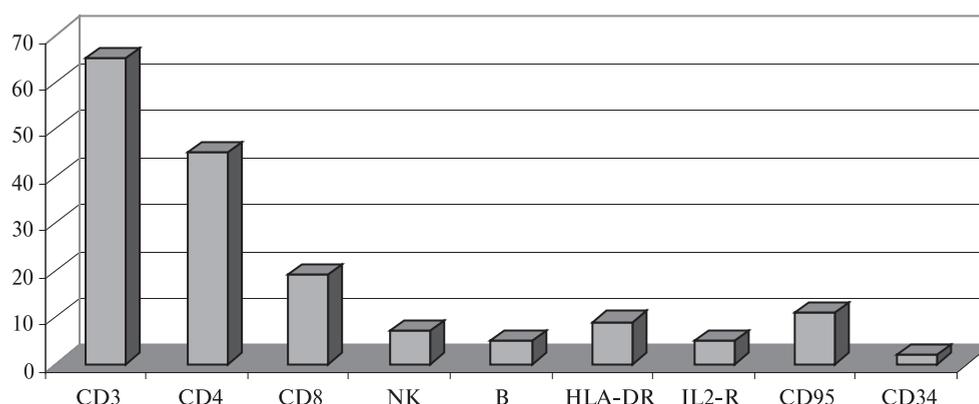


Рис. 1. Состав вводимых АуККМ.

Обозначения: CD3- Т-лимфоциты, CD4-Т-хелперы, CD8 – цитотоксические лимфоциты, NK- натуральные киллеры, В – В-лимфоциты, HLA-DR- поверхностный антиген, IL2-R – рецепторы к интерлейкину 2, CD95- маркеры апоптоза, CD34- гемопоэтическая фракция стволовых клеток.

считала нормальным. В общем анализе крови при динамическом наблюдении постоянно отмечается лимфоцитоз и повышенная СОЭ.

Ухудшение состояния с 2003 года, когда вновь нарасла общая слабость, появились боли в груди, усилилась общая слабость, была госпитализирована в НИИТ и ИО МЗ РФ. При коронарографии стенотического поражения коронарных артерий не выявлено, замедление прохождения контрастного вещества в бассейне ЛКА – 8 циклов. Выписана с диагнозом Миокардит. Хронический пиелонефрит, латентное течение. ПН функции почек 2 степени. Гиперлипидемия. Хронический тиреоидит с гипотиреозом. Подобрана терапия нитратами, ингибиторами АПФ, проведена терапия уросептиками.

Повторно обследована в НИИТ и ИО МЗ РФ в начале марта 2005 года. ЧСС в покое около 80-90 уд в мин, при ходьбе – до 120 уд в мин. и выраженная одышка, гипокалиемия.

Об. ан крови – лимфоцитоз ($42-43\% \times 10^9/l$), повышение СОЭ (40-50 мм/ч). Начата терапия: β -блокатор (конкор), верошпирон, препараты калия, ингибитор АПФ, дезагреганты, гиполипидемические препараты.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 70 уд в мин. Диффузно-трофические изменения миокарда. PQ – 0,13, QRS – 0,11, QT – 0,39; ЭОС-норм.

Эхо-КГ (исход): АО – 3,0; ЛП – 3,6, из апикального доступа-5,1 на 3,7 (N). ПЖ – 2,2; МЖП – 1,0; ЗСТ – 0,7-0,8; ЛЖ по Тейхольцу: КДР – 4,9; КСР – 3,1; УО – 72; КДО – 111; КСО – 39; ФИ – 65%. Дискинез задней стенки в средней трети и базальных отделах. Кинетика других стенок удовлетворительная. Диастолическая функция ЛЖ ($V_e = 0,45$ м/с. $V_a = 0,71$ м/с. T – 170 мс) нарушена по 1 типу. Митральный клапан – створки тонкие, пролапс задней створки. Степень регургитации в ЛП 0-1 степени. Давление в ЛА – 29,5 мм рт. ст.(среднее).

Суточное мониторирование ЭКГ (исход) – базовый

ритм синусовый, max. ЧСС – 108 уд в мин, min. ЧСС – 42 уд в мин. Средняя ЧСС – 69 уд в мин. Средняя ЧСС в ночное время – 60 уд в мин. Единичные монотопные предсердные экстрасистолы. Один эпизод короткой пробежки наджелудочковой тахикардии с ЧСС 160 уд в мин. в 22.40. На тахикардии отмечается депрессия сегмента ST горизонтального характера, непостоянная – до 1,0 мм.

Тредмил-тест- проба неинформативна, ТФН низкая – 3,0 MET. Жалобы – чувство нехватки воздуха.

Поскольку новых, по сравнению с предыдущими госпитализациями, результатов не было получено, с диагностической целью была выполнена радионуклидная вентрикулография.

Радионуклидная вентрикулография – в покое полость ПЖ увеличена, ОФВ ЛЖ 48%, ОФВ ПЖ 47%. На нитроглицерин – ОФВ ЛЖ 56%, ПЖ 49%. На ортостаз – ОФВ ЛЖ 57%, ПЖ 47%. Локально-множественные зоны гипокинеза по всем стенкам ЛЖ и ПЖ. В ответ на ортостаз – гипоактизм всей свободной стенки ПЖ. Повышенная амплитуда движения стенок левого и правого предсердий. Диастолическая дисфункция ЛЖ, которая проявляется в самой ранней фазе наполнения. На нитроглицерин и ортостаз – последовательное усугубление параметров диастолы. Картина типична для диастолической дисфункции ЛЖ.

Это функциональная картина, а дифференциальный диагноз требовал морфологических подтверждений. Была выполнена магниторезонансная томография сердца.

МР – томография сердца: КДР ЛЖ – 5,7, КСР – 3,6, МЖП – 0,9, КДО – 101, КСО – 60, ФВ – 41,7. Толщина миокарда ЛЖ уменьшена – МЖП 9 мм в верхних отделах, к верхушке 5-6 мм, боковая стенка 5-6 мм, нижняя стенка 7-8 мм, передняя стенка 9-10 мм. Нарушений сегментарной сократимости не выявлено. Заключение: признаки умеренного расширения полостей желудочков сердца, уменьшения толщины

Таблица 1
Результаты 6-минутного теста до и после введения АуККМ

Исход	300м
1,5 мес п/к	450м
5 мес п/к	500м

Примечание: до начала терапии и введения клеток СН соответствовала III ФК по NYHA; через 5 месяцев после введения АуККМ – I ФК по NYHA.

миокарда ЛЖ, преимущественно боковой стенки, верхушки, умеренного снижения общей сократительной способности миокарда ЛЖ, Учитывая анамнез заболевания, данные признаки можно расценить как проявление постмиокардитического кардиосклероза.

В связи с отсутствием клинического эффекта терапии, больной было предложено интракоронарное введение аутологичных стволовых клеток костного мозга (АуККМ). Больная, по профессии биолог, понимала все проблемы нового вида терапии но, из-за продолжения снижения трудоспособности, после полуторамесячного раздумья согласилась.

– 25.04.2005 произведен забор красного костного мозга.

– 28.04.2005- выполнено интракоронарное введение АуККМ.

Аспират костного мозга (V=200 мл) получали пункцией крыла подвздошной кости. Мононуклеарную фракцию костного мозга выделяли по стандартной методике. После выделения было получено $800 \cdot 10^6$ клеток КМ, которые затем культивировались в CO₂-инкубаторе при 37°C. В состав культуральной среды входили: раствор ДМЕМ с добавлением 10% FBS, инсулин 1:500 и гентамицин 1:1000. Для интракоронарного введения клетки ресуспендировали в растворе Хенкса объемом 5 мл и концентрацией $20 \cdot 10^6$ кл/мл. Состав вводимой культуры представлен на рис. 1.

Изменение клинического состояния и результаты исследования после интракоронарного введения АуККМ

Через 1,5 месяца после введения АуККМ больная отметила исчезновение одышки в положении лежа, ЧСС нормализовалась (65 уд мин), СОЭ опустилась до 15 мм/час, а утренняя температура уже не поднималась выше 36,6°. Через 5 месяцев после введения АуККМ проведены повторные исследования.

Состояние больной относительно удовлетвори-

тельное. Больная отмечает улучшение общего самочувствия и физического состояния. Температура тела нормализовалась. Уровень калия – 4,0-4,3. Сохраняется лимфоцитоз 42-43, но СОЭ вернулось к норме- 14 мм/ч. Сердцебиение не беспокоит; АД – 120-110/80-70; ЧСС – 60-65 уд в мин. По органам – без динамики. Пациентка много ходит, может также носить сумки 2-3 кг.

Тредмил-тест (25.04.05) – проба неинформативна, ТФН низкая – 3,0 МЕТ. Чувство нехватки воздуха. (15.09.05 – 5 мес после введения АуККМ) – проба сомнительная. ТФН средняя – 5,8 МЕТ. Нормотензивная реакция АД. Проба прекращена на ЧСС 110, усталость.

Кроме того, проводили тест с 6-минутной ходьбой, результаты которого приведены в табл.1.

Из таблиц 3 и 4 видно, что результаты исходной радионуклидной вентрикулографии нашей больной не просто сходны с результатами исследования больных амилоидозом сердца. Параметры наполнения ЛЖ у нее нарушены тяжелее, чем у больных обследованных Hongo M. [10]. Изменения объемных, скоростных показателей диастолической функции и продолжительности самой диастолы после введения АуККМ соответствуют клиническому улучшению состояния больной. Однако полной нормализации диастолы мы не достигли.

Иммунологическое обследование до и через 1,5 и 5 месяцев после интракоронарного введения АуККМ включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител МКАТ для определения экспрессии и коэкспрессии CD-антигена, предикторов апоптоза (CD95⁺), экспрессирующих FAS-АГ-маркер апоптоза, определение количества гемопоэтических (CD34⁺ 45RO⁺) и стромальных (CD133⁺ 45⁺) стволовых клеток, оценку цитокинового статуса (уровня про- и противовоспалительных интерлекинов, факторов роста и анафилотоксинов) иммуноферментным методом с использованием наборов фирм «BIOSOURCE» и «BENDERMEDSYSTEMS». Результаты представлены в табл. 4.

Прошло более 2 лет. Заканчивается сентябрь 2007 года. Больная жалоб не предъявляет, работает, ухаживает за больными родственниками. От исследований отказывается под предлогом того, что чувствует себя хорошо.

А каков же диагноз?

Таблица 2

Диастолическая функция (по данным Допплер – ЭхоКГ)

	Ve м/с	Va м/с	ИндексVe/Va (N-0,9-1,5)	T 1/2 мс (N-0,07-0,13)
2003г	0,38	0,63	0,603	135
Исход (март 2005)	0,45	0,71	0,633	170
1,5мес п/к	0,34	0,57	0,596	170
5мес п/к	0,42	0,52	0,807	100

Таблица 3

Результаты радионуклидной вентрикулографии

Левый желудочек (ЛЖ)	10 02 05	26 05 05	10 10 05
ЧСС (уд.мин)	80	67	67
R-R (мсек)	768	896	880
ФВ ЛЖ (%)	48	55.5	43.8
КДО ЛЖ (мл)	180	136	123
Фракция наполнения за 2/3 диастолы (%)	55.8	62	63.8
Предсердный вклад в наполнение ЛЖ (%)	55	45.7	40
Максимальная скорость наполнения (КДО/сек)	1.2	1.36	1.43
Продолжительность систолы (мсек)	330	392	320
Продолжительность диастолы (мсек)	438	504	560
Правый желудочек (ПЖ)			
ФВ ПЖ (%)	47	57.6	40
КДО ПЖ (мл)	143	124	170
Максимальная скорость изгнания (КДО/сек)	2.42	2.51	2.56
Максимальная скорость наполнения (КДО/сек)	1.13	1.35	1.36
Продолжительность систолы (мсек)	330	336	259
Продолжительность диастолы (мсек)	438	560	621

Диагноз ДСН должен включать три обязательных, одновременно присутствующих, состояния:

- наличие признаков или симптомов застойной сердечной недостаточности;
- нормальную или нарушенную систолическую функцию ЛЖ;
- подтверждение нарушений расслабления, наполнения, диастолической растяжимости или ригидности стенки ЛЖ.

В случае с нашей больной сам диагноз сердечной недостаточности, основанный на одышке, слабости и утомляемости, снижении толерантности к физической нагрузке, а также сердцебиении, субфебрилитете при сопутствующем состоянии после резекции щитовидной железы и заместительной терапии L-тироксином не противоречил, как минимум, II ФК ХСН по АСС/АНА.

Нормальная или почти нормальная фракция выброса при нормальных же объемах сердца по результатам всех вариантов вентрикулографии не вызвала сомнений.

Нарушение диастолической функции было отмечено при проведении ультразвукового исследования, однако полученные результаты у женщины 67 лет с анамнезом гипертонической болезни сердца и заместительная терапия L-тироксином не обратили на себя особого внимания. И только после проведения радионуклидной вентрикулографии был сделан вывод о ведущем значении диастолической дисфункции в клинических проявлениях заболевания нашей больной (табл.3). В рамках этой публикации мы не можем проводить сравнение ультразвукового и радионуклидного метода в оценке диастолической функции. Отметим лишь, что радионуклидный метод в нашей стране мало кому известен, хотя в мире

имеет не только давние традиции [10], но используется и сегодня [12]. С другой стороны, ограничения скоростных параметров трансмитрального кровотока, получивших наиболее широкое распространение в неинвазивной оценке диастолической функции, становятся все более очевидными [13]. Тогда как параметры диастолической функции, определяемые радионуклидными методами, оценивают объемы наполнения в разные фазы диастолы. Более того, отдельные случаи использования таких объемных показателей при ультразвуковом исследовании показали их значительное превосходство в выявлении диастолической дисфункции у таких больных [1].

Все-таки результаты радионуклидной вентрикулографии заставили думать о рестриктивном варианте диастолической дисфункции у нашей больной.

Мы пошли методом исключения. Отсутствие констриктивных явлений и, прежде всего, перикардитов было подтверждено результатами магниторезонансной томографии (МРТ). Оставалась патология с явлениями рестрикции. Исключены пороки сердца и стенозирующие изменения эпикардального отдела коронарного русла (коронарография и ультразвуковое исследование). Гипертрофия и увеличение толщины миокарда, характерные для гипертонической болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии и инфильтративных вариантов рестриктивной кардиомиопатии (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, метаболическая болезнь) были исключены по результатам ультразвукового исследования и МРТ (для амилоидоза были выполнены специфические тесты, результат – отрицательный). Инфильтративные формы протекают с увеличением толщины миокарда, а у нашей больной отмечено его истончение. Врожденная патология не под-

тверждалась ни анамнезом, ни результатами инструментальных исследований. Значит, это последствия радиации? В анамнезе нашей больной были данные о работе с открытыми источниками излучений в возрасте 25-35 лет. Она, в частности, работала с растворами солей радия, набирая их в пробирки. Нельзя было исключить и вдыхание их испарений. Известно, что частым осложнением облучения области сердца может быть набухание эндотелиальных клеток капилляров [3]. Следствие этого – микротромбирование капиллярной сети и деструкция кардиомиоцитов [7]. Несмотря на регенеративную способность интактных эндотелиоцитов к пролиферации, полного замещения дефекта микроциркуляторного русла миокарда не происходит. Развивающийся фиброз является следствием нарастающей ишемии [6]. А одним из функциональных проявлений ишемии является диастолическая дисфункция.

Улучшение клинического состояния и восстановление физических кондиций нашей больной после введения КKM сопровождалось не только нормализацией ЧСС, но и исчезновением субфебрилитета и нормализацией СОЭ. Нормализация СОЭ и исчезновение субфебрилитета, существовавших годами, свидетельствуют, в первую очередь, об эффективном противовоспалительном эффекте проведенной терапии КKM. Больной и раньше устанавливали диагноз миокардита. Однако был ли это миокардит? По результатам проведенных исследований отсутствуют два важных звена, которые соответствовали бы именно воспалению мышцы сердца – это увеличение объема миокарда (его отек при воспалении) и нарушение систолической функции [2]. В нашем случае, напротив, – диастолическая дисфункция и истончение стенки желудочка. Значит, воспалено что-то другое. И первые мысли о проблемах коронарного русла (васкулит или коронарит). По данным коронарографии коронарные артерии интактны. Только контраст в них медленно смывается. Целых 8 циклов. Этот феномен называют *slow flow phenomenon*, он нередко встречается при рутинной коронарографии [9]. Для него характерна непрозрачность дистальных эпикардальных коронарных артерий в течение ≥ 3 сердечных циклов в отсутствие значимых стенозов, спазма, диссекции или тромбоза [16]. Этот малопонятный феномен часто рассматривают лишь как ангиографический курьез, не придавая ему значения. Больные с этим феноменом часто страдают повторными эпизодами болей в грудной клетке, требующими повторной госпитализации [9,11] даже если не удастся доказать ишемию, связанную с физической нагрузкой. Хотя патофизиология этого феномена до сих пор не ясна, считают, что он связан как с анатомическим сужением просвета мелких коронарных артерий [14], так и с функциональным компонентом в виде повышения базального тонуса стенки микрососудов [5].

Значит, и этот признак свидетельствует о патологии, прежде всего, коронарного русла. Как уже отмечено ранее, одним из первых проявлений ишемии, даже скрытой, является нарушение ранних параметров наполнения. Эти признаки есть у нашей больной. Да и в литературе можно встретить статьи со следующим названием «*Idiopathic Myocardial Vasculitis Presenting as Restrictive Cardiomyopathy*» [8]. Авторы при биопсии миокарда отчетливых признаков миокардита не выявили (поскольку при высокой специфичности, как известно, чувствительность биопсии не превышает 40%), но они подтвердили периваскулярную патологию, выполнив торакотомию со взятием образцов из разных отделов миокарда. Важно, что при торакотомии был подтвержден отек и утолщение миокарда, а у нашей больной миокард напротив, был истончен. То есть, в один только текущий воспалительный процесс стенки коронарных сосудов наши результаты не укладывались. А вот воспалительному процессу стенки коронарных артерий на фоне последствий лучевой болезни не противоречили.

Мы не могли себе позволить проведение диагностической торакотомии, но провели иммунологические исследования (табл.5).

Из таблицы следует, что:

➤ На протяжении всего исследования сохраняется практически постоянный уровень иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов и повышенный уровень цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), отражающих цитотоксический потенциал и позволяющий говорить о наличии хронической вирусной инфекции. Однако фракция активированных киллеров не превышала нормативных значений и даже снижалась, что указывает на отсутствие эпизодов обострения вирусной инфекции и подтверждает хронический характер течения заболевания.

➤ Уровень предикторов апоптоза $CD95^+$ клеток, который до забора костного мозга был повышен, снижался после трансплантации, как и уровень клеток с мутацией Т-клеточного рецептора, который является маркером последствий воздействия радиации.

➤ На протяжении всего исследования отмечается постоянное присутствие в периферической крови как гемопоэтических, так и стромальных стволовых клеток ($CD34^+ 45RO^+ CD133^+ 45^+$), уровень которых нарастал к 5 месяцу.

➤ Анализ цитокинового статуса выявил двукратное снижение провоспалительных цитокинов ($IL6$ и $FNO\alpha$) и повышенную продукцию их антагонистов – противовоспалительных $IL4$ и $IL1-RA$, сдерживающих развитие воспалительных реакций, сопровождающих нарушение функции сердца. Сывороточный уровень анафилотоксина – $C3a$ -фрагмента комплемента, отражающий степень воспалительного ответа, не превышал нормы.

Таблица 4

Иммунологическое обследование до и после введения АуККМ

Иммунологические показатели	Норма мин / макс	12. 04. 05 (до)	Сроки после введения АуККМ		Изменения иммунных показателей после интракоронарного введения АуККМ
			01. 06. 05 (1.5 мес)	26. 09. 05 (5 мес)	
<i>Фенотип иммунокомпетентных клеток (%)</i>					
CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперы	39-50	33	25↓	39	Повышение к 1,5 месяцам, норма к 5 месяцам после
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Т-супрес соры – киллеры	19-30	37	31↓	36	Повышение уровня CD8 ⁺ до и после
CD8 ⁺ DR ⁺ активированные Т-киллеры	10,4	6	4	2	Снижение активированной фракции Т-киллеров до и после
<i>АПОПТОЗ %</i>					
CD95 ⁺ предикторы апоптоза	10-16	38	16	5	Последовательное снижение исходно повышенного уровня апоптоза
CD3 ⁺ 4 ⁺ -TCR мутация Т- клеточного рецептора	0,02	5,5	-	0,1	Последовательное снижение клеток с мутацией TCR
<i>Стволовые клетки (%)</i>					
CD34 ⁺ 45RO ⁺ гемопоэтические	0,2-2,0	0,2	1	0,9	Повышение исходно сниженного уровня
CD133 ⁺ 45 ⁺ стромальные	0,05	1,2	2	1,7	Нарастание исходно повышенного уровня
<i>Цитокиновый статус (Pg/ml)</i>					
IL6 – провоспалительный	20-26	28	11	10	Последовательное снижение к 5 месяцам
FNOα- провоспалительный	29-35	26	11	8	Последовательное снижение к 5 месяцам
IL4 – противо-воспалительный	23-28	24	16	12	Последовательное снижение к 5 месяцам
IL1-RA противовоспалительный	До 200	830	700	516	Последовательное снижение исходно повышенного уровня. Однако остается повышенным
G-CSF –колониестимулирующий фактор	До 50	24	82	30	Повышение исходного уровня к 1,5 месяцам и снижение к 5 месяцам
С3а анафилоксины	До 150 нг/мл	71	88	70	Сохраняется на нормальном уровне

➤ Продукция гранулоцитарного колониестимулирующего ростового фактора G-CSF повышалась к 1,5 месяцам после введения, что приводило к быстрой миграции стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь с возрастанием их уровня в 1,5 раза по сравнению с их количеством до введения АуККМ.

Очевидно, результаты иммунологического обследования не только соответствуют диагнозу, но и подтверждают эффективность лечения АуККМ нашей больной. Они подтверждают последствия воздействия облучения, связанного с работой в условиях радиации. Более того, они свидетельствуют о хронической вирусной природе воспаления. Используя полимеразную цепную реакцию (polymerase chain reaction – PCR), мы выявили устойчивые геномы вирусов. Вирусы, вызывающие изолированную диастолическую дисфункцию миокарда существуют, нет только специфической терапии подобных состояний сегодня. Если обратить внимание на состав введенных АуККМ (рис.1), то видно, что в подавляющем числе это лимфоциты – борцы с воспалением. А если учитывать, что это

аутолимфоциты, годами сенсibilизированные к собственной, индивидуальной инфекции, а сейчас в концентрированном виде введенные в очаг воспаления, то более специфичной терапии в нашем случае и не придумаешь.

Результаты радионуклидной вентрикулографии, приведенные в табл. 3, подтвердили, что интракоронарное введение АуККМ позволило выполнить основные задачи лечения диастолической сердечной недостаточности – увеличить скорость наполнения и продолжительность всего периода диастолы для обоих желудочков сердца [4]. Повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение субъективного состояния говорят о том, что цели своей мы достигли.

Остается сделать вывод, что наиболее подходящий диагноз для нашей больной – «Вторичная кардиомиопатия. Недостаточность кровообращения 2а. Нарушение диастолической функции с сохранной систолической функцией ЛЖ. Отдаленные последствия лучевой болезни. Гипертоническая болезнь II степени. Состояние после резекции щитовидной железы от 1987 г. Заместительная терапия L-тироксинотом.»

Литература

1. Емелина ЕИ, Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ. Динамика показателей эхокардиографии у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые препараты// Российский медицинский журнал, 2007, n 1, стр.7-11.
2. Палеев Н. Р., Порядин Г. В., Палеев Ф. Н. и др. Иммуные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний// Кардиология. 2001. № 10. 64-69.
3. Bacharach SL, Green MV, Borer JS. Instrumentation and data processing in cardiovascular nuclear medicine: evaluation of ventricular function// Semin Nucl Med. 1979, 9,257-274.
4. Banerjee P, Banerjee T, Khand A. et al. Diastolic Heart Failure: Neglected or Misdiagnosed?// JACC. 2002,39,138-141.
5. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL. et al. The angiographic and clinical benefit of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon// JACC. 2004, 44: 57-62.
6. Fajardo L.F., Stewart J.R. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis// Lab Invest. 1973, 29,244-254.
7. Fajardo L.F. Stewart J.R. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies// Am J Pathol. 1970,59,299-314.
8. Frustaci A, Chimenti C, Pieroni M. Idiopathic Myocardial Vasculitis Presenting as Restrictive Cardiomyopathy// Chest. 1997; 111:1462-64.
9. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A. et al. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. // Angiology. 2001, 52, 507-14.
10. Hongo M, Fujii T, Hirayama J, et al. Radionuclide angiographic assessment of left ventricular diastolic filling in amyloid heart disease: a study of patients with familial amyloid polyneuropathy// JACC. 1989, 13, 48-53.
11. Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon// Am Heart J. 2003, 146, 84-90.
12. Koelling T M., Dec G. W., Ginns L.C. et al. Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Advanced Cystic Fibrosis// Chest. 2003, 123, 1488-1494.
13. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, et al. Diastolic Dysfunction Can it Be Diagnosed by Doppler Echocardiography?// J Am Coll Cardiol 2004;44:1543-9.
14. Mangieri E, Machiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries// Cathet Cardiovasc Diagn. 1996, 37, 375-81.
15. Michael R. Zile, MD; Dirk L. et al. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I// Circulation. 2002,105,1387-1393.
16. Safian RD. The manual of interventional cardiology. 3rd edition/ Royal Oak, MI: Physician Press, 2002: 413.
17. Senni M, Redfield M M., Heart Failure With Preserved Systolic Function A Different Natural History?// JACC. 2001,38,1277-1282.

Abstract

A female patient T., 67 years, had a 30-year anamnesis of heart failure, HF (NYHA Functional Class III) with normal left ventricular ejection fraction and Stage II arterial hypertension. After thyroidectomy in 1987, the patient received L-thyroxin. The patient also received long-term standard antihypertensive therapy and HF treatment. Due to ineffective therapy and increased dyspnoea, radionuclide ventriculography was performed, suggesting restrictive cardiomyopathy. Intracoronary injection of autologous bone marrow stem cells was performed. Four months later, an improvement in clinical status (NYHA FC I) was associated with improved diastolic function at ventriculography. Immunological analysis confirmed a virus infection.

Keywords: Radionuclide ventriculography, diastolic heart failure, autologous bone marrow stem cells.

Поступила 15/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (499) 190-52-19

E-mail: oenmagadan@yandex.ru

[Шумаков В.И.] – профессор, Остроумов Е.Н. (*контактное лицо) – вед.н.сотр. радиоизотопной лаборатории, профессор, Губенко Т.В. – врач-кардиолог, отделение трансплантации сердца, Темнов А. – науч.сотр., отдел клеточных технологий, Гуреев С.В. – кардиохирург, отделение трансплантации сердца, Онищенко Н.А. – руководитель отдела клеточных технологий, профессор, Сускова В.С. – руководитель лаборатории, Абрамова Н.Н. – руководитель отдела компьютерной томографии, Казаков Э.Н. – руководитель отделения трансплантации сердца, профессор].

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ АМИОДАРОНОВОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА У БОЛЬНОГО ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Джанашия П.Х.*, Авдеева Е.В., Крылова Н.С., Николенко С.А., Назаренко В.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра общей терапии факультета усовершенствования врачей; Городская клиническая больница № 81, Москва

Резюме

Приведено наблюдение амиодаронового тиреотоксикоза, развившегося у больного гипертрофической кардиомиопатией, который значительно усугубил течение основного заболевания.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, амиодароновый тиреотоксикоз.

Частота встречаемости гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), по современным эпидемиологическим данным, составляет 0,2-0,5 % в общей популяции [6]. Независимо от формы заболевания (обструктивная, необструктивная) для больных ГКМП характерны различные нарушения ритма сердца. У 70-80% пациентов встречается частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, а у 20-25% – короткие «пробежки» желудочковой тахикардии, считающиеся одним из факторов риска внезапной смерти [1]. Фибрилляция предсердий имеет место у 10-28% больных ГКМП и нередко носит пароксизмальный характер. В последнее время показана высокая эффективность амиодарона при лечении аритмий у больных ГКМП. Ряд исследователей полагает, что амиодарон способен уменьшить риск внезапной сердечной смерти при ГКМП [2, 9]. Однако, согласно данным литературы, на фоне терапии амиодароном у 10-15% больных развивается гипотиреоз или тиреотоксикоз [4, 8]. Приводим описание клинического случая развития тиреотоксикоза у больного ГКМП на фоне лечения амиодароном.

Больной К., 47 лет, находился под наблюдением с 2005 года с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивная форма. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Синкопальные состояния.

С сентября 2006 года амбулаторно принимал амиодарон (кордарон) по 200 мг в сутки и беталок ЗОК

по 100 мг в сутки. В течение 9 месяцев лечения состояние больного оставалось удовлетворительным, однако с августа 2007 года появились жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца, эпизоды головокружения, возникающие при физической нагрузке, боли в левой половине грудной клетки давящего характера, длительные, не связанные с физической нагрузкой, проходящие в покое через 20 минут, в связи с чем больной был госпитализирован в ГКБ №81 в сентябре 2007 года.

При поступлении состояние больного средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, однородная, эластической консистенции. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Границы относительной сердечной тупости: левая – на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии; правая верхняя – в норме. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный, систолический шум вдоль левого края грудины, ЧСС – 90 в минуту, АД – 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание, стул в норме. Отеков нижних конечностей нет.

При обследовании: лабораторные показатели без отклонений от нормы. По результатам ультразвуково-

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ в динамике от сентября 2006 года до октября 2008 года

Показатели ЭхоКГ	Сентябрь 2006г	Сентябрь 2007г	Октябрь 2008г
КДР (см)	4,6	4,0	4,5
КСР (см)	3,0	2,5	2,2
КДО (мл)	119	112	110
КСО (мл)	44	38	44
МЖП (см)	1,8	1,7	1,7
ЗС (см)	1,2	1,3	1,3
ФВ (%)	68	66	65
ПЖ (см)	2,7	2,8	3,0
ДКА (см)	4,0	4,3	4,2
ЛП (см)	4,2	4,5	4,6
Максим град ВТЛЖ (мм рт. ст.)	15	40	21



Рис. 1. ЭКГ больного К., сентябрь 2007 года.

го исследования внутренних органов патологии щитовидной железы не выявлено. На электрокардиограмме (рис. 1) синусовый ритм, ЧСС – 88 уд. в мин, электрическая ось сердца горизонтально расположена, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

При проведении эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) (рис. 2) (основные показатели представлены в табл. 1) имела место обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), максимальный градиент давления в покое – 40 мм рт. ст. Диастолическая функция по типу нарушения релаксации. При проведении стресс-эхокардиографического исследования с физической нагрузкой на велоэргометре в вертикальном положении больного обструкция ВТЛЖ увеличилась до 102 мм рт. ст., ухудшилась диастолическая функция ЛЖ. По результатам проведенного холтеровского мониторинга ЭКГ доминирующий ритм синусовый, максимальная ЧСС – 119 в мин,

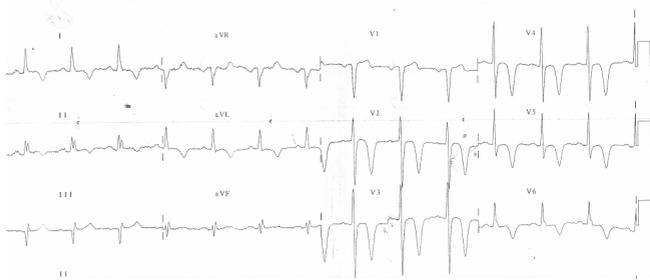


Рис. 3. ЭКГ больного К., март 2008 года. Признаки выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ, нарушение фазы реполяризации в виде глубоких отрицательных зубцов Т практически во всех отведениях.

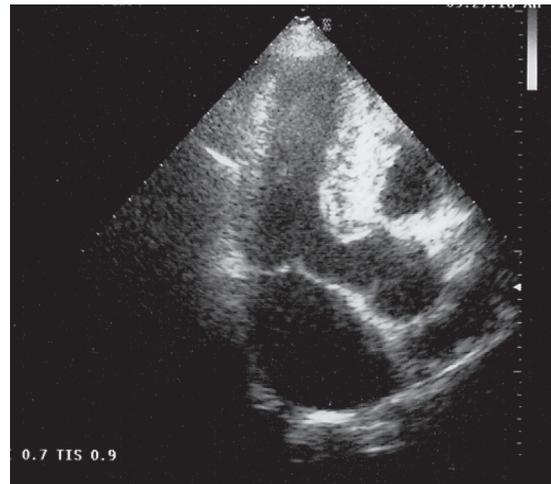


Рис. 2. ЭхоКГ больного К., сентябрь 2007 года. Гипертрофия МЖП, уменьшение полости ЛЖ, дилатация левого предсердия.

минимальная – 53 в мин, средняя ЧСС – 76 в мин. Зарегистрировано 80 наджелудочковых экстрасистол, 2 эпизода бигеминии, 1 эпизод наджелудочковой тахикардии из 4 комплексов с ЧСС 127 в мин, 48 желудочковых экстрасистол. Нарушений проводимости не выявлено. Преходящей депрессии сегмента ST не зарегистрировано.

Больному подобрана терапия конкором в дозе 7,5 мг в сутки, кордарон был отменен. Состояние больного улучшилось, увеличилась толерантность к физической нагрузке, нормализовалось АД. Однако сохранялось сердцебиение и периодически возникающие перебои в работе сердца, эпизоды головокружения. В связи с отсутствием эффективности консервативной терапии больной выписан с рекомендациями приема конкора 7,5 мг в сутки и консультации кардиохирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

В октябре 2007 года больной консультирован в институте им. А.Н. Бакулева. После обследования

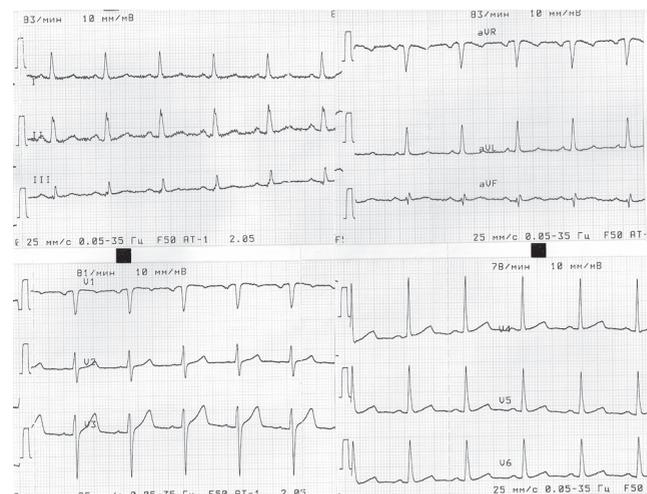


Рис. 4. ЭКГ больного К., сентябрь 2008 года.

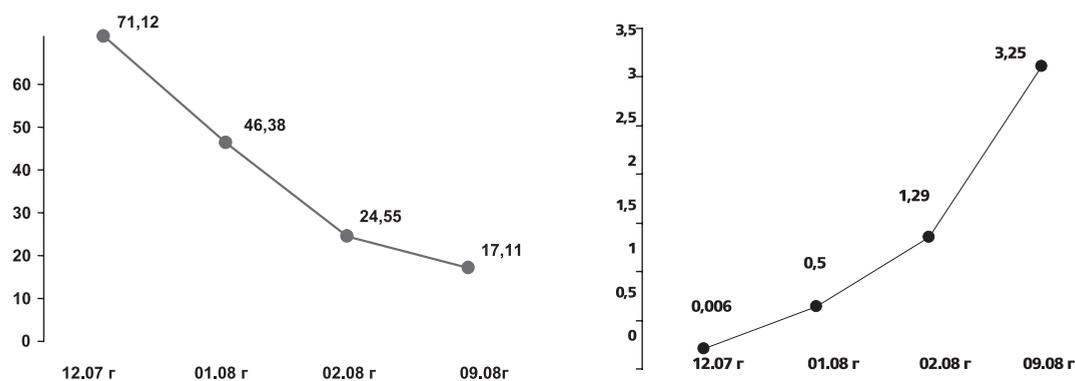


Рис. 5. Динамика уровня гормонов щитовидной железы: Т4 свободного (слева) и ТТГ (справа) с декабря 2007 года по сентябрь 2008 года.

рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке.

В декабре 2007 года, после консультации эндокринолога, больному проведено исследование тиреоидных гормонов: уровень ТТГ составил 0,006 мМЕ/л (в норме – от 0,27 до 4,2 мМЕ/л), Т4 свободный – 71,12 нмоль/л (в норме – от 12,0 до 22,0 нмоль/л). Таким образом, из полученных данных следует, что после года лечения амиодароном (кордароном) у больного развился тиреотоксикоз при отсутствии структурных изменений щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования. Больному были назначены: тирозол в дозе 30 мг в сутки, беталок ЗОК 100 мг в сутки.

В марте 2008 года при регистрации ЭКГ (рис.3) выявлены значительные изменения, расцененные как острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней, боковой стенки и верхушки сердца, вследствие чего больной был госпитализирован в ГКБ № 52. Однако, по данным выписки из истории болезни, изменений кардиоспецифических ферментов, а также зон гипокинезии при ЭхоКГ выявлено не было.

В апреле 2008 года больной был госпитализирован в ГКБ № 59, где проведена сцинтиграфия миокарда, по результатам которой данных за очаговое поражение миокарда выявлено не было, диагноз инфаркта миокарда был снят.

Через месяц лечения тирозолом уровень свободного Т4 уменьшился до 46,38 нмоль/л, а еще через месяц – до 24,55 нмоль/л. Состояние больного значительно улучшилось: уменьшились эпизоды головокружения, сердцебиения, перебоев в работе сердца, увеличилась толерантность к физической нагрузке. После повторной консультации кардиохирурга больному рекомендовано амбулаторное наблюдение. Показаний для оперативного лечения выявлено не было.

При очередном обследовании больного в сентябре 2008 года уровень гормонов щитовидной железы нормализовался (Т4 свободный – 17,11 нмоль/л, ТТГ – 3,25 нмоль/л). По данным ЭхоКГ, максимальный

градиент давления в ВТЛЖ составлял 21 мм рт. ст., т. е. уменьшился вдвое, остальные показатели без существенных изменений. На ЭКГ – реверсия зубцов Т (рис.4) по сравнению с ЭКГ от марта 2008 года. В настоящее время больной наблюдается у кардиолога и эндокринолога амбулаторно, принимает соталекс в дозе 160 мг утром, 80 мг вечером.

Известно, что амиодарон имеет сложную молекулу, имеющую сходство с молекулой тироксина, и содержит в своей структуре 37 % йода [5, 7]. Особенность молекулярного состава амиодарона, а также его свойство активного накопления и длительного сохранения в тканях организма объясняет его комплексное воздействие на щитовидную железу и изменение метаболизма тиреоидных гормонов. По результатам недавно проведенных исследований, часто развивающаяся на фоне длительного приема амиодарона эутиреоидная гипертироксинемия (повышение уровня Т4 при нормальном Т3) не требует коррекции [3]. Только при развитии тиреотоксикоза требуется отмена амиодарона.

В нашем клиническом наблюдении особенностью развившегося амиодаронового тиреотоксикоза является отсутствие типичной клинической картины заболевания и структурных изменений щитовидной железы при проведении ультразвукового исследования. На фоне тиреотоксикоза у больного резко усугубились клинические проявления ГКМП, значительно увеличился систолический градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, появилась выраженная отрицательная динамика ЭКГ. Все эти изменения нивелировались после нормализации уровня гормонов щитовидной железы.

Таким образом, представляется необходимым динамическое исследование уровня тиреоидных гормонов у больных при длительном лечении амиодароном, несмотря на отсутствие патологических изменений при ультразвуковом исследовании щитовидной железы, особенно при утрате антиаритмической активности препарата.

Литература

1. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2007- с.18-21.
2. Кузнецов Г.П., Мокеев А.Г., Симерзин В.В. и др. Кардиомиопатии.- Самара: ГОУ ВПО "СамГМУ", 2005.-с 93.
3. Молашенко Н. В., Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М.. Особенности тиреотоксикоза и эутиреоидной гипертироксинемии, развивающихся на фоне приема кордарона// Клиническая медицина. – 2004. – Том 82, № 12. – С. 35-39.
4. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L. et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 2930–2933.
5. Bogazzi F., Bartalena L., Brogioni S. et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis // Thyroid. 1997. Vol. 7. P. 541–545.
6. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies// Circulation. 2006;113:1807-1816.
7. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., et al. The effects amiodarone on the thyroid // Endocrine Reviews. 2001. Vol. 22. P. 240–254.
8. Podrid P. Amiodarone: Reevaluation of an Old Drug.// Ann. Int. Med. -1995. -Vol. 122. -P.689-700.
9. Raeder E.A., Podrid P.J., Lown B. Side effects and complications of amiodaron therapy // Am. Heart J. -1985. -Vol. 109. -P.975 -983.

Abstract

A clinical observation of amiodarone thyrotoxicosis in a patient with hypertrophic cardiomyopathy is presented.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy, amiodarone thyrotoxicosis.

Поступила 05/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 483-89-11

E-mail: therapyfuv@list.ru

[Джанашия П.Х. (*контактное лицо) – зав. кафедрой общей терапии, Авдеева Е.В. – аспирант кафедры, Крылова Н.С. – ассистент кафедры, Николенко С.А. – доцент кафедры, Назаренко В.А. – доцент кафедры].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АД У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ХСН НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА

Борцова М.А.* , Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Федотов П.А.

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Резюме

Артериальная гипотензия, в том числе ортостатическая, ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых событий, а также смертностью у пожилых пациентов, однако влияние ортостатической гипотензии на прогноз пациентов с ХСН изучено недостаточно. Цель работы — сравнить влияние торасемида и фуросемида на суточный профиль артериального давления (АД), уровень АД в ходе ортостатической пробы и динамику уровня мозгового натрий-уретического пептида (МНП) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV ФК.

Исследование выполнено на 40 пациентах со стабильной ХСН III-IV ФК и ФВлж < 40% (Simpson); $90 \leq \text{АДс} \leq 140$ мм рт.ст.; $90 \leq \text{АДд} \leq 140$ мм рт.ст. Проводили оценку клинического состояния, теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), уровня МНП и альдостерона, качества жизни (КЖ), данных суточного мониторирования АД (СМАД) и активной ортостатической пробы (ОП). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой получали торасемид (ГТ) (n=20); во второй — фуросемид (ГФ) (n=20).

У пациентов с более низкими цифрами АД при СМАД и в ходе ОП, отмечался более высокий уровень МНП. Низкие цифры АД затрудняли титрацию доз, рекомендованных при лечении ХСН препаратов. В обеих группах выявлялось снижение ФК ХСН, уменьшение уровня МНП крови, увеличение дистанции ТШХ. Однако в ГТ отмечались более высокие цифры АД и меньшее их снижение при проведении ортостатической пробы, что позволяло достичь более высоких доз β -адреноблокаторов (β -АБ) и достоверно улучшить показатели КЖ.

У пациентов с тяжелой систолической ХСН, имеющих более выраженное снижение АД в ходе ортостатической пробы, выявляется более высокий уровень МНП. Смена терапии фуросемидом на эквивалентные дозы торасемида способствует снижению выраженности ортостатической реакции, оптимизации суточного профиля АД и повышению дозового уровня β -АБ у пациентов со стабильной ХСН III-IV ФК.

Ключевые слова: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, хроническая сердечная недостаточность, диуретики.

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения всех экономически развитых стран, что обусловлено как широкой распространенностью заболевания, так и ее неуклонным прогрессированием и высокой смертностью [1,2,3].

Одной из немаловажных проблем, с которыми сталкиваются практикующие врачи при лечении пациентов с тяжелой ХСН, является склонность пациентов к артериальной гипотензии, которая затрудняет достижение целевых доз, рекомендованных для лечения ХСН препаратов [4,5,6]. Известно, что артериальная гипотензия приводит к таким неблагоприятным последствиям как нарушение перфузии тканей и органов с развитием почечной недостаточности, сердечно-сосудистых событий, сосудистой деменции [7], симптомной артериальной гипотензии с развитием пре- и синкопальных состояний [8].

Нижние пределы нормы АД, в отличие от верхних, изучены меньше. Общепринятая граница при

разовых измерениях АД в настоящее время равна 90/60 мм рт.ст. При суточном мониторировании критериями гипотензии служат следующие средние величины: днем 101/61 мм рт.ст., ночью — 86/48 мм рт.ст., а за сутки в целом — 97/57 мм рт.ст. [9]. Целевые цифры АД у пациентов с ХСН не установлены [10].

Данные, полученные в исследовании A-HeFt свидетельствуют о том, что у больных ХСН, имевших $\text{АДс} < 112$ мм рт.ст. и $\text{АДд} < 60$ мм рт.ст. в дневные часы и $\text{АДд} < 50$ мм рт.ст. в ночное время, отмечалось статистически достоверное увеличение риска госпитализаций и смертности [11,12]. Ортостатическая гипотензия, критериями которой является снижение уровня $\text{АДс} \geq 20$ мм рт.ст. и/или $\text{АДд} \geq 10$ мм рт.ст. в ортостазе [13] ассоциирована с ИБС [14] и нарушением мозгового кровообращения [15], а также смертностью у пожилых пациентов [16,17], однако влияние ортостатической гипотензии на прогноз пациентов с ХСН изучено недостаточно.

Целью исследования “ФУТОР” было сравнение влияния терапии торасемидом (Диувер, Pliva,

Таблица 1

Клинико-лабораторная и демографическая характеристика больных

Группа Показатель	Фуросемид (n=20)	Торасемид (n=20)	p
Мужчины n (%)	15 (75%)	14 (70%)	ns
Средний возраст, лет M±s	56,6±18,6	61,6±11,1	ns
Длительность ХСН, лет M±s	3,9±3,7	4,4±3,7	ns
Функциональный класс ХСН M±s	3,2±0,4	3,2±0,4	ns
Этиология ХСН			
ИБС n (%)	19 (95%)	17 (85%)	ns
Дилатационная кардиомиопатия n (%)	3 (15%)	1 (5%)	ns
Инфаркт миокарда n (%)	9 (45%)	15 (75%)	0,03
Гипертоническая болезнь n (%)	14 (70%)	17 (85%)	ns
Сопутствующая патология			
Постоянная форма фибрилляция предсердий n (%)	5 (25%)	6 (30%)	ns
Сахарный диабет, тип 2 n (%)	2 (10%)	2 (10%)	ns
Курение n (%)	10 (50%)	9 (45%)	ns
ХОБЛ n (%)	4 (20%)	3 (15%)	ns
Лабораторные и инструментальные показатели			
Уровень МНП, пг/мл Me [LQ; UQ]	347 [178;1012]	446 [160;857]	ns
Альдостерон, мкмоль/л Me [LQ; UQ]	106 [64;279]	211 [105;332]	ns
Калий, ммоль/л M±s	4,4±0,6	4,7±0,8	ns
Креатинин, мкмоль/л M±s	103±27	108±26	ns
Индекс массы тела, кг/м ² M±s	26,6±4,1	29,4±5,6	ns
Фракция выброса ЛЖ M±s	30,5±7,5	31,9±7,3	ns
Число госпитализаций M±s	1,2±0,7	1,4±0,8	ns
ТШХ, метры M±s	222±60	194±72	ns
Качество жизни, баллы M±s	53±19	62±18	ns

Обозначения: МНП – мозговой натрий-уретический пептид, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЛЖ – левый желудочек; число госпитализаций – за предшествующие 6 мес. по поводу сердечно-сосудистых событий; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль], M±s – среднее±стандартное отклонение.

Хорватия) и фуросемидом на суточный профиль АД, уровень АД в ходе ортостатической пробы и динамику уровня мозгового натрий-уретического пептида (МНП) у пациентов с тяжелой стабильной ХСН III-IVФК.

Материал и методы

Для решения поставленных задач было проведено рандомизированное открытое проспективное исследование ФУТОР (ФУРОСЕМИД/ТОРАСЕМИД). В исследование было включено 40 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет (из них – 29 мужчин) со стабильной ХСН III-IVФК и ФВлж менее 40% (эхокардиография; метод Simpson) преимущественно ишемического генеза (в 84% случаев); с $90 \leq \text{АДс} \leq 140$ мм рт.ст.; и с $60 \leq \text{АДд} \leq 90$ мм рт.ст., подписавших информированное согласие, имеющих синусовый ритм или нормосистолическую форму фибрилляции-трепетания предсердий.

В исследование не включали пациентов с нарастающей ХСН, перенесших в последние 2 мес острые сердечно-сосудистые заболевания, с наличием в анамнезе аллергических реакций на фоне применения препаратов сульфонилмочевины, с тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой больные были переведены на терапию торасемидом (ГТ) (n=20); во второй – продолжали получать фуросемид (ГФ) однократно или дважды в день (n=20) в эквивалентной дозе (10 мг торасемида соответствовало 40 мг фуросемида). В течение 6 мес исследования все больные получали стандартную терапию ХСН и фоновой сердечно-сосудистой патологии.

В обеих группах проводили суточное мониторирование АД (монитор ЭКГ и АД “КАРДИОТЕХНИКА – 04”) и активную ортостатическую пробу (проба Шеллонге), а также определяли содержание калия и креатинина крови исходно, через 10 дней и 6 мес. наблюдения. Исходно и через 6 мес. определяли уровень мозгового натрий-уретического пептида (МНП) (реагентика и оборудование “Abbott”, США) и альдостерона (радиоиммунным методом) крови, ФК ХСН, КЖ с помощью опросника MLHFQ, проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Исходно выполнялось эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате “Vingmed, GE, System Five” с помощью датчика 2,5 МГц.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc.,

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели больных ХСН в ходе 6-месячной терапии

группы	Фуросемид (n=20)		Торасемид (n=20)		Уровень р
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	
Показатели	1	2	3	4	
ФК ХСН М±s	3,2±0,4	2,7±0,5	3,2±0,4	2,5±0,6	p _{1,2} =0,01 p _{3,4} =0,01
ТШХ, метры М±s	222±60	283±68	194±72	263±56	p _{1,2} =0,01 p _{3,4} =0,004
Уровень МНП, пг/мл Ме [LQ; UQ]	347[178;1012]	261[109;414]	446[160;857]	150[82;532]	p _{1,2} =0,04 p _{3,4} =0,05
Альдостерон, мкмоль/л Ме [LQ; UQ]	106[64;279]	49[26;334]	211[105;332]	207[116;325]	ns
Калий, ммоль/л М±s	4,4±0,6	4,7±0,4	4,7±0,8	4,4±0,7	ns
Креатинин, мкмоль/л М±s	103±27	97±35	108±26	95±12	ns
Качество жизни, баллы М±s	53±19	48±20	62±18	52±12	p _{3,4} =0,008
Число госпитализаций М±s	1,2±0,7	0,7±0,3	1,4±0,8	0,5±0,4	p _{1,2} =0,001 p _{3,4} =0,001

Примечание: ns – статистически незначимые различия, р – уровень достоверности.

USA). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения от среднего (М±s). Эффект сдвига и достоверность различий (р) оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считали достоверными при p<0,05. Связь между величинами оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

Характеристика больных представлена в табл.1. Исходно обе группы различались по количеству перенесенных в анамнезе инфарктов миокарда: в группе торасемида количество ИМ было достоверно выше.

По таким показателям, как ФВ левого желудочка, ФК ХСН, средние цифры офисного АД (115/75 мм рт.ст. в ГТ и 117/76 мм рт.ст. в ГФ), уровень МНП и текущая терапия, обе группы были сопоставимы. Все пациенты получали бета-адреноблокаторы (β-АБ): в ГФ – в дозе 37±25 % и в ГТ – 36±29 % от целевых доз и, кроме того, ИАПФ/антагонисты рецепторов к ангиотензину II (в ГФ – 28±23 % и в ГТ – 22±18 % от целевых доз). Гипотиазид в схеме лечения был применен у 6 (30%) пациентов в ГФ и в ГТ, верошпирон – у 19 (95%) и у 16 (80%), диакарб – у 2 (10%) и у 8 (40%), дезагреганты – у 6 (30%) и у 6 (30%), антикоагулянты – у 11 (55%) и у 11 (55%), нитраты – у 4 (20%) и у 6 (30%), дигоксин – у 3 (15%) и у 2 (10%), кордарон – у 1 (5%) и у 4 (20%) соответственно.

На момент включения в исследование в ходе ортостатической пробы отмечалось снижение как АДс (p<0,05) – на 11% в ГТ (p<0,001) и на 10 % в ГФ (p<0,001), так и АДд – на 14,3% и 9 % соответственно (рис.1).

Через 10 дней и 6 мес. при повторных обследованиях в ходе пробы с ортостазом в ГТ отмечалось лишь

легкое снижение АДс (p=0,03) на 2,5% и АДд (p=0,2) – на 1,7%; АДс (p=0,001) – на 3,2% и АДд (p=0,2) – на 1,3% (p<0,05). В ГФ как через 10 дней, так и через 6 мес. наблюдалось столь же выраженное снижение АДс и АДд, как и в исходе (табл.2).

В обеих группах исходно при СМАД выявлялись 2 пика снижения АДс: с 2,5 до 4 часов (p=0,01) и с 16-го по 18-й часы (p=0,003) после утреннего приема лекарственных препаратов, а также АДд – с 3-го до 7-го часа (p=0,01) и с 15-го по 21-й час (p=0,01). Выраженность первого пика снижения АДс коррелировала с приемом фуросемида (r=-0,67; p=0,01), а снижение АДд – с приемом нитратов (r=-0,61; p=0,03). Выраженность 2-го пика снижения АДс коррелировала с приемом фуросемида (r=-0,71; p=0,03), а АДд – с приемом фуросемида (r=-0,74; p= 0,02) и нитратов (r=-0,72; p=0,02).

Через 6 мес. в ГТ первый пик снижения АДс и АДд стал незначимым. При этом АДс с 1-го по 7 часы после

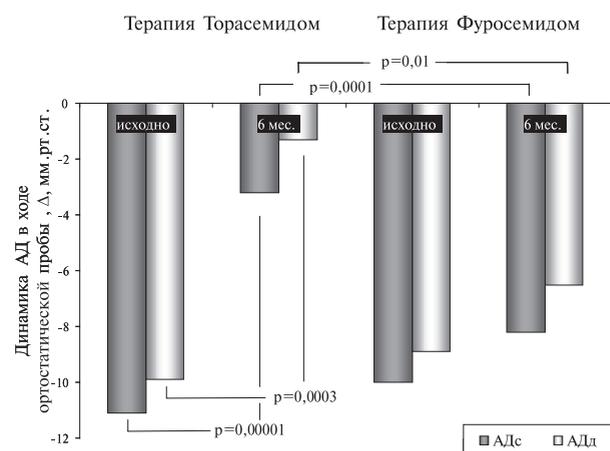


Рис. 1. Динамика ортостатической пробы в ходе терапии разными мочегонными средствами.

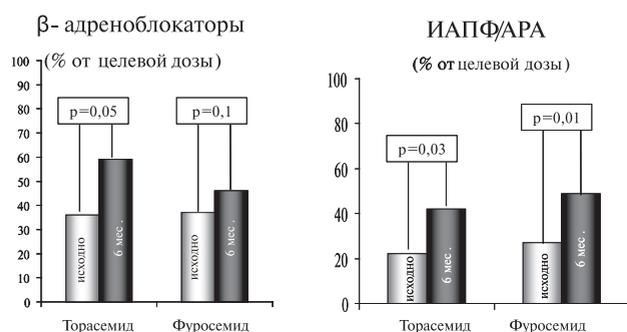


Рис. 2. Динамика дозы β-блокаторов и ИАПФ/антагонистов рецепторов к ангиотензину II в ходе исследования.

приема утренних препаратов в ГТ стало достоверно выше по сравнению с исходным ($p=0,04$) и по сравнению с ГФ в конце наблюдения ($p=0,05$). АДд через 4 – 6 часов после приема утренних препаратов было достоверно выше в ГТ по сравнению с исходным ($p=0,04$) и по сравнению с ГФ через 6 мес. ($p=0,05$). Через 6 мес. наблюдения в ГТ отмечалось сохранение второго, связанного с приемом нитратов, пика снижения АДс ($p=0,03$) и АДд ($p=0,03$), что достоверно не отличалось от выраженности снижения и уровня АДс и АДд исходно в ГТ и через 6 мес. в ГФ. В ГФ через 6 мес. сохранялась исходное снижение АДс и АДд (рис. 3).

Через 6 мес. наблюдения в обеих группах отмечалась достоверное снижение уровня МНП ($p=0,04$), ФК ХСН ($p=0,01$), а также снижение числа госпитализаций в течение 6 мес., обусловленных сердечно-сосудистыми событиями в ГФ ($p=0,04$) и в ГТ ($p=0,001$). В обеих группах в конце исследования выявлено статистически значимое увеличение дистанции ТШХ ($p=0,01$). Достоверное улучшение показателей КЖ отмечалось только в ГТ ($p=0,008$). Статистически значимого изменения уровня альдостерона, калия и креатинина крови за период наблюдения в обеих группах по сравнению с исходными показателями выявлено не было.

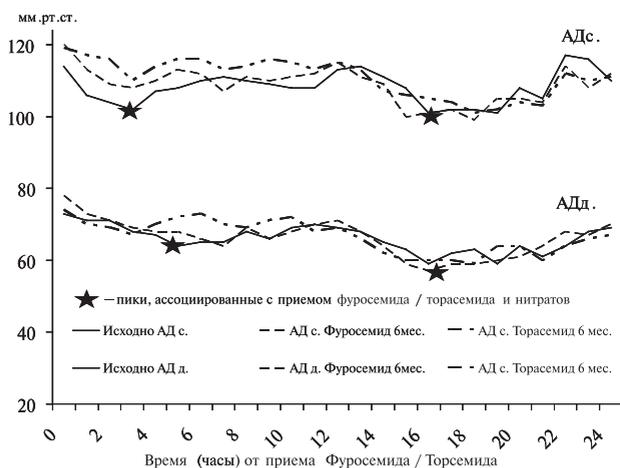


Рис. 3. Профиль АД по результатам ХМ ЭКГ.

Исходно и через 6 мес. терапии в ГТ выявлена достоверная положительная взаимосвязь между выраженностью снижения АДс в ходе ортостатической пробы и числом госпитализаций через 6 мес. наблюдения ($r=0,48$; $p=0,005$); уровнем МНП ($r=0,55$; $p=0,006$) и ФК ХСН ($r=0,48$; $p=0,01$). В обеих группах выявлена сильная корреляционная связь между уровнем МНП и ФК ХСН: исходно $r=0,96$, $p=0,025$; через 6 мес. – $r=0,88$, $p=0,018$. В ГФ более высокие цифры АДд и меньшее их снижение в ходе ортостатической пробы соответствовали лучшим показателям КЖ, а более высокие цифры как АДс, так и АДд, приводили к уменьшению числа госпитализаций через 6 мес. наблюдения ($r=-0,55$; $p=0,001$).

Через 6 мес. наблюдения в обеих группах удалось достоверно увеличить дозы иАПФ/антагонистов рецепторов к ангиотензину II до $49 \pm 25\%$ в ГФ и до 42 ± 28 в ГТ, при этом различий между обеими группами выявлено не было (рис. 2). При оценке возможности титрования доз β-АБ отмечалось их достоверное увеличение в ГТ до $59 \pm 39\%$ от целевого уровня ($p=0,05$). В ГФ достоверного увеличения доз β-АБ достичь не удалось (рис. 2).

Обсуждение

У пациентов с высоким уровнем МНП крови был выявлен более высокий ФК ХСН и более низкие цифры АД. Повышенный уровень МНП не только подтверждает наличие ХСН, но и является доказанным предиктором смерти и/или повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [18,19,20]. МНП высвобождается из миокардиоцитов желудочков при их перерастяжении, доказана также его выработка в почечных клубочках. Механизм действия МНП обусловлен стимуляцией натрийуреза, диуреза и развитием мощного почечного и системного вазодилатирующего эффекта, а также подавлением выработки ренина и альдостерона и является основным противодействием развивающейся при ХСН вазоконстрикции и задержке натрия [21]. В почечных клубочках МНП вызывает сужение эфферентных артериол и расширение афферентных, в результате чего увеличивается скорость клубочковой фильтрации, даже при снижении АД и почечного кровотока [22, 23]. В собирательных трубках МНП увеличивает реабсорбцию натрия, увеличивая, тем самым, его экскрецию за счет подавления активности натриевых каналов и Na-K-АТФазы [22, 23]. У здоровых людей или пациентов с умеренным повышением уровня МНП действие последнего на степень вазодилатации и почечную экскрецию натрия является компенсаторным и не приводит к снижению уровня системного АД. При ХСН, сопровождающейся чрезмерным повышением уровня МНП компенсаторные механизмы становятся неадекватными и могут обуславливать появление гипотензивных состояний [24].

Более низкие цифры АД, выявляемые как при СМАД, так и в ходе ортостатической пробы, затрудняли титрацию доз рекомендованных при лечении ХСН препаратов [4,5,6]. В ходе нашего исследования было выявлено, что более высокие цифра АД и меньшее их снижение в ходе ортостатической пробы было в группе пациентов, получавших тора-семид, в отличие от ГФ, что позволяло достичь более высоких доз β -АБ и достоверно улучшить показатели КЖ. Преимущества терапии тора-семидом обусловлены его большей биодоступностью [25] и более длительным действием [26], способствующим менее выраженному снижению уровня АД по результатам СМАД и в ходе ортостатической пробы.

При сравнении терапии фуросемидом и тора-семидом пациентов, получающих комбинированную диуретическую терапию, в обеих группах выявлялось снижение ФК ХСН, уменьшение уровня МНП крови, увеличение дистанции ТШХ. Это свидетельствует о клинической эффективности применения как фуросемида, так и тора-семид, однако в ГТ отмечалось более выраженное снижение уровня МНП по сравнению с ГФ (табл.2).

Имеющиеся в мире данные свидетельствуют о наличии у тора-семид блокирующего действия

Литература

1. Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart J 1995; 16: 741-51.
2. Heart Failure Society of America (HFSA) Practice Guidelines. HFSA Guidelines for Management of Patients With Heart Failure Caused by Left Ventricular Systolic Dysfunction – Pharmacological Approaches. p.1-36.
3. Cleland J.G., Gemmell I, Khand A. et al. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999; 1:229-241.
4. Трушкина М.А., Ситникова М.Ю., Краснова О.А., Иванов С.Г. Динамика структурно-функциональных показателей миокарда, повреждения эндотелия и состояния ХСН и вторичной легочной гипертензии при лечении карведилолом. Клиническая фармакология и терапия, 2008; 17 (1). С 30-34.
5. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Шапорова Н.Л., Нестерова И.В. Особенности течения сердечной недостаточности при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Возможности комбинированной терапии, включающей кардиоселективный β_1 -адреноблокатор небиволол. Кардиология СНГ Том 4 №1, с. 62-67.
6. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Особенности течения сердечной недостаточности при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Возможности комбинированной терапии, включающей кардиоселективный β_1 -адреноблокатор небиволол. Ученые записки. 10.2007.
7. Rita Moretti, Paola Torre, Rodolfo M Antonello et al. Risk factors for vascular dementia: Hypotension as a key point. Vascular Health and Risk Management 2008; 4(2) 395-402
8. GEORGE MAK et al. Multiple Neurohormonal Modulating Agents in Systolic Dysfunction Heart Failure: Are We Lowering Blood Pressure Too Much? Journal of Cardiac Failure Vol.14 No 7 2008)
9. Staessen J.A., Bieniaszewski L., O'Brien E.T., Imai Y., Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgium population study. Blood Press Monit 1996; 1: 13-26.
10. Vinay Thohan, William C. Little. Is a higher blood pressure better in heart failure. Heart Online First, Oct 31, 2008. <http://heart.bmj.com/cgi/content/abstract/hrt.2008.151779v1>
11. Goyal D, MacFadyen RJ, Watson RD, Lip GY. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure: a systematic review. Eur J Heart Fail.2005;7:149-56.
12. Jaekyu Shin, PharmD, Sharoen Kline et al. Assotiation of Diurnal Blood Pressure Pattern With Risk of Hospitalisation or Death in Men With eart Failure. Journal of Cardiac Failure Vol.13 No 8 2007
13. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. Neurology. 1996; 46: 1470.
14. Rose K.M., Tyroler H.A., Nardo C.J. et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Hypertens. 2000; 13:571-578.
15. Eigenbrodt M.L., Rose KM, Couper DJ et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1996. Stroke. 2000; 31: 2307-2313.
16. Masaki K.H., Schats I.J., Burchfiel C.M. et al. Orthostatic hypotension Predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. Circulation. 1998; 98: 2290-2295.
17. Luukinen H., Koski K., Laippala P., Kivela S.L. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. Arch Intern Med. 1999; 159:273-280.
18. Yamamoto K., Burnett J., Jougasaki M. et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. Hypertension, 1996, 28, 988-994.
19. Richards A., Troughton R., Lainchbury J. Guiding and monitoring of heart failure therapy with NT-proBNP: concepts and clinical studies. J. Cardiac Fail., 2005, 11 (5, Suppl.), 34-37
20. Hall C. NT-pro BNP: The mechanism behind the marker. J. Cardiac Fail.< 2005, 11 (5, Suppl.), 81-83.
21. Ситникова М.Ю., Бондаренко Б.Б. Роль почек в патогенезе сердечной недостаточности. Учебное пособие. Под редакцией члена-корреспондента РАМН профессора Шляхто Е.В. Санкт-Петербург. – 1999. – 27с.
22. Davidson N., Struthers A.D. Brain natriuretic peptide //Journal Hypertens. – 1994. – Vol. 12. – P. 329-336.

23. Jamison R.L., Canaan-Kuhl S., Pratt R. The natriuretic peptides and their receptors // American Journal of Kidney Disease. – 1992. – Vol. 20. – P. 519-530.
24. Martin R. Cowie, Gustavo F.Mendez. BNP and Congestive Heart Failure. Curr Probl Cardiol 2003;44:264-311.
25. Fiedel H., Duckley M. Torsemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. Drugs 1991; 41:1:81-103.
26. Bolke T., Achhammer I. Torsemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs today 1994;30:1-28.
27. Yamamoto M., Sasakki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ. J.,2003, 67 (5), 384-390.

Abstract

Arterial hypotension, including orthostatic hypotension, is associated with cardiovascular morbidity and mortality risk in elderly patients. However, the prognostic role of orthostatic hypotension in chronic heart failure (CHF) is under-studied. This study aimed at comparing torasemide and furosemide effects on 24-hour blood pressure (BP) profile, BP level in orthostatic test, and brain natriuretic peptide (BNUP) level dynamics in patients with functional class (FC) III-IV CHF.

The study included 40 patients with stable FC III-IV CHF and left ventricular ejection fraction (LVEF) <40% (Simpson); $90 \leq \text{systolic BP} \leq 140$ mm Hg. Dynamics of clinical status, 6-minute walk test results, BNUP and aldosterone levels, quality of life (QoL), 24-hour BP monitoring (BPM), and active orthostatic test (OT) results was also assessed. All participants were randomised into two groups: one group (n=20) received torasemide (TG), and another group (n=20) was administered furosemide (FG).

In patients with lower BP levels during 24-hour BPM and OT, higher levels of BNUP were registered.

Lower BP levels affected the titration of the doses recommended for CHF treatment. In both groups, reduced CHF FC, decreased blood BNUP levels, and increased distance in a 6-minute walk test were observed. However, TG demonstrated higher BP levels and smaller BP drop in OT, which allowed using higher doses of beta-adrenoblockers (BAB) and increased QoL significantly.

In patients with severe systolic CHF and substantial BP drop in OT, BNUP levels were higher. Switching from furosemide to torasemide helped to reduce orthostatic reaction, to optimise circadian BP profile, and to increase BAB doses in patients with Stable FC III-IV CHF.

Keywords: Arterial hypotension, orthostatic hypotension, chronic heart failure, diuretics.

Поступила 10/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: 8-911-220-75-78

E-mail: marja@mail.ru

[Борцова М.А. (*контактное лицо) – мл.науч.сотр. НИЛ “Сердечной недостаточности”, Ситникова М.Ю. – профессор, руководитель НИЛ “Сердечной недостаточности”, Федотов П.А. – ст. науч.сотр. НИЛ “Сердечной недостаточности”, Дорофейков В.В. – д.м.н., руководитель НИЛ “Атеросклероза”].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИКОРА У БОЛЬНЫХ С БРАДИАРИТМИЯМИ

Котляров А.А.*, Аросланкина О.И., Карякина Т.Н., Шумкин В.Н.

Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, кафедра госпитальной терапии, Саранск

Резюме

Работа предпринята с целью оценки эффективности мексикора при лечении больных с брадиаритмиями. Обследовано 19 больных с брадиаритмиями, из них 9 человек (основная группа) получали мексикор по 300 мг/сут внутривенно дополнительно к обычной терапии и 10 человек составили контрольную группу. Оценивали влияние мексикора на субъективное состояние пациентов и переносимость физической нагрузки; исследовали параметры, характеризующие автоматизм синусового узла (ЧпЭФИ, ХМЭКГ) и центральную гемодинамику (Эхо-КС); сравнивали динамику оцениваемых показателей с параметрами пациентов контрольной группы.

У пациентов, получавших мексикор, установлено улучшение функциональной активности синусового узла, уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, улучшение насосной функции левого желудочка. Применение мексикора в схеме лечения больных с брадиаритмиями улучшает субъективное состояние пациентов и переносимость физической нагрузки; уменьшается число предъявляемых жалоб и увеличивается преодолеваемое расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой.

Включение мексикора в схему лечения больных с брадиаритмиями повышает эффективность стандартной терапии по большинству анализируемых показателей.

Ключевые слова: брадиаритмии, мексикор, эффективность.

Мексикор широко применяется в качестве средства патогенетической терапии у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися выраженными метаболическими нарушениями. Нормализация метаболизма сердца, безусловно, должна сопровождаться улучшением функциональных показателей. В ряде исследований установлено положительное влияние одного из препаратов, содержащих оксиэтилметилгидроксипиридина сукцинат (ОГПС), — мексикора — на насосную функцию сердца и способность последнего оказывать антиаритмическое действие [1, 2, 3, 4].

Цель исследования — оценить эффективность курсового введения мексикора при лечении больных с брадиаритмиями.

Материал и методы

Работа выполнена в отделении нарушений ритма и проводимости сердца ГКБ № 4 г. Саранска. В исследование было включено 19 пациентов в возрасте от 40 до 69 лет с клинически значимыми брадиаритмиями (синусовые брадикардии, синусовые паузы, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады), развившимися на фоне хронических форм ИБС (13 пациентов) и хронических воспалительных заболеваний сердца (6 пациентов). У части больных при первичном обследовании были зарегистрированы наджелудочковые и желудочковые аритмии. Все больные методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Пациентам I группы (n=10) проводилась обычная в таких случаях стандартная терапия: при ИБС — дигидропиридины, нитраты, ингибиторы АПФ, аспирин; при хрони-

ческих воспалительных заболеваниях сердца (ВЗС) — дигидропиридины, нестероидные противовоспалительные средства. Пациентам II группы (n=9) дополнительно назначали мексикор (“ЭкоФармИнвест”) внутривенно в течение 10 дней. Все препараты назначались в средних терапевтических дозах, мексикор — по 300 мг/сут.

Субъективное состояние пациентов оценивали по числу жалоб до и после лечения. Учитывали следующие жалобы: головокружение, ощущение биения сердца, одышка, перебои в работе сердца, боли в области сердца, редкий пульс, слабость, потери сознания.

Переносимость физической нагрузки оценивали при проведении теста с 6-минутной ходьбой. Учитывали пройденное расстояние, ЧСС и АД пациентов.

Функции синусового и атриовентрикулярного узлов оценивали по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (минимальная и максимальная ЧСС, количество эпизодов асистолии продолжительностью более 1,5 сек) и чреспищеводного электрофизиологического исследования (время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), время синоатриального проведения (САП), периода Венкебаха).

Центральную гемодинамику оценивали при проведении эхокардиографического исследования сердца. Определяли следующие показатели: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), конечный систолический размер ЛЖ (КСР), фракцию выброса ЛЖ (ФВ).

Кроме того, у пациентов определяли уровень

Таблица 1

Динамика жалоб пациентов

Пациенты	Исходные значения	Через 10 дней лечения
I группа, баллы (%)	3,5±0,5 (100±0)	2,8±0,4; p=0,25 (81,8±5,9; p=0,001)
II группа, баллы (%)	3,7±0,4; p ₁ =0,78 (100±0)	2,2±0,2; p=0,002, p ₁ =0,17 (62,3±6,5; p=1,7-05, p ₁ =0,007)

Обозначения: p – вероятность отличия от исходных значений; p₁ – вероятность отличия от значений у пациентов I группы.

общего холестерина и β-липопротеидов по стандартной методике.

Перечисленные исследования проводились при поступлении больного в стационар и через 10 дней лечения.

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с помощью пакета статистических программ Excel 2002. Нами была проведена статистическая обработка абсолютных значений параметров и относительных значений, выраженных в процентах от исходных данных. Математическая обработка включала расчёты средних арифметических значений (M), их ошибок (m), достоверности различия средних (p) с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

Нами было обследовано 19 пациентов. Из них в I группе – 10 человек (6 женщин, 4 мужчины); средний возраст пациентов – 57±3 года. Во II группе – 9 человек (2 женщины, 7 мужчин); средний возраст – 58±4 года. Заболеваниями, приведшими к развитию брадиаритмии, в группах исследуемых больных были ИБС и ВЗС. В I группе ИБС диагностирована у 5 пациентов, ВЗС – также у 5. Во II группе ИБС – у 8, ВЗС – у 1 пациента.

Пациенты предъявляли различные жалобы, обусловленные анализируемой патологией (головокружение, ощущение биения сердца, одышка, перебои в работе сердца, боли в области сердца, редкий пульс, слабость, потери сознания). Каждая жалоба приравнивалась к 1 баллу и, таким образом, учитывалось число жалоб каждого пациента. У пациентов I группы число жалоб на фоне лечения в абсолютных значениях не изменялось (3,5 и 2,8 соответственно), относительные значения уменьшались достоверно (табл. 1). Субъективное состояние пациентов II группы, выраженное как в абсолютных, так и в относительных значениях, после лечения с применением мексикора улучшалось. Выявлено также, что количество жалоб у пациентов II-й группы к 10 дню лечения было меньше, чем у пациентов I группы.

Нами было проанализировано изменение количества жалоб пациентов в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН). Результаты исследования, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что пациенты II группы отмечали субъективное улучшение вне зависимости от тяжести сердечной недостаточности.

В ходе теста с 6-минутной ходьбой мы определяли уровень АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). У пациентов I группы анализируемые пара-

Таблица 2

Динамика жалоб больных в зависимости от ФК ХСН

	Пациенты	Исходные значения	Через 10 дней лечения
I ФК баллы (%)	I группа (n=2)	1,5±0,7 (100±0)	1±0 (75±35,3)
	II группа (n=3)	2±0 (100±0)	1,5±0,7; p=0,42 (83,3±4; p=0,42)
II ФК баллы (%)	I группа (n=4)	3±0 (100±0)	2,8±0,3; p=0,35 (91,6±9,6; p=0,35)
	II группа (n=3)	3,7±0,4; p ₁ =0,06 (100±0)	2±0,7; p=0,06, p ₁ =0,24 (52,7±14,8; p=0,01, p ₁ =0,04)
III ФК баллы (%)	I группа (n=4)	5±0,5 (100±0)	3,8±0,3; p=0,04 (75,4±3,6; p=0,0002)
	II группа (n=3)	4,7±0,5; p ₁ =0,58 (100±0)	2,7±0,4; p=0,01, p ₁ =0,04 (56,6±4,8; p=0,0002, p ₁ =0,01)

Обозначения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; p – вероятность отличия от исходных значений; p₁ – вероятность отличия от значений пациентов I группы.

Таблица 3

Динамика параметров у пациентов при выполнении теста с 6-минутной ходьбой

Параметры	Пациенты	Исходные значения	Через 10 дней лечения
Пройдено, м (%)	I группа	393±27,7 (100±0)	400±26,7; p=0,85 (101,9±1,06; p=0,7)
	II группа	410±36,9; p ₁ =0,69 (100±0)	482,2±26,5; p=0,11, p ₁ =0,03 (121,5±7,4; p=0,007, p ₁ =0,01)
АД сист., мм рт.ст. (%)	I группа	134,5±3,8 (100±0)	131±2,7; p=0,43 (97,7±1,8, p=0,21)
	II группа	134,4±3,2; p ₁ =0,99 (100±0)	127,8±2,5; p=0,1, p ₁ =0,37 (95,2±2,4; p=0,049, p ₁ =0,407)
АД диаст., мм рт.ст. (%)	I группа	78±3,7 (100±0)	76±3,2; p=0,67 (97,7±2,6, p=0,41)
	II группа	85,5±2,6; p ₁ =0,1 (100±0)	81±2,1; p=0,17, p ₁ =0,19 (93,9±3,01; p=0,048, p ₁ =0,304)
ЧСС в 1 мин (%)	I группа	64,3±6,1 (100±0)	65,1±3,3; p=0,9 (107,3±6,05, p=0,21)
	II группа	68,6±4,9; p ₁ =0,57 (100±0)	75±5,1; p=0,32, p ₁ =0,086 (111±6,3; p=0,08, p ₁ =0,66)

Обозначения: АД сист. – артериальное давление систолическое; АД диаст. – артериальное давление диастолическое; p – вероятность отличия от исходных значений; p₁ – вероятность отличия от значений пациентов I группы.

Таблица 4

Динамика переносимости физической нагрузки больными с разными ФК ХСН

	Пациенты	Исходные значения	Через 10 дней лечения
I ФК, м (%)	I группа (n=2)	530±14 (100±0)	530±14 (100±0)
	II группа (n=3)	530±7,1 (100±0)	576,6±14,8 p=0,024 (108,7±3,8 p=0,05)
II ФК, м (%)	I группа (n=4)	397,5±9,8 (100±0)	405±14,5 p=0,63 (101,8±2,2 p=0,37)
	II группа (n=3)	400±0 p ₁ =0,81 (100±0)	436,6±10,8 p=0,014, p ₁ =0,115 (109,1±2,7 p=0,01, p ₁ =0,052)
III ФК, м (%)	I группа (n=4)	320±16,3 (100±0)	330±14,9 p=0,62 (103,1±2 p=0,13)
	II группа (n=3)	300±42,4 p ₁ =0,57 (100±0)	433,3±29,4 p=0,034 p ₁ =0,009 (146,6±12,4 p=0,01, p ₁ =0,004)

Обозначения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; p – вероятность отличия от исходных значений; p₁ – вероятность отличия от значений у пациентов I группы.

метры после лечения не отличались от исходных (табл. 3). Курсовое лечение с применением мексикора сопровождалось положительной динамикой показателей. Более чем на 20% увеличилось пройденное пациентами расстояние, уровень систолического АД снизился на 5%, диастолического – на 6%, ЧСС при нагрузке на 11% превышала аналогичный исходный показатель (табл. 3).

Нами было проанализировано изменение расстояния, пройденного пациентами с разными

ФК ХСН, до и после лечения. Дистанции, проходимые больными I группы, не различались. Пациенты II группы с I, II и III ФК после лечения проходили соответственно на 47, 37 и 133 м больше, чем исходно (табл. 4).

Наилучшая динамика установлена для больных с III ФК ХСН. Дистанция, проходимая ими после лечения, была не только больше исходной, но и почти на 100 м больше той, которую проходили пациенты I группы (табл. 4).

Таблица 5

Динамика параметров ЭхоКГ у пациентов на фоне лечения

Параметры	Пациенты	Исходные значения	Через 10 дней лечения
КСР, см (%)	I группа	3,4±0,3 (100±0)	3,3±0,3 p=0,9 (98±1,1,3 p=0,06)
	II группа	3,4±0,2 p ₁ =0,97 (100±0)	2,8±0,2 p=0,018, p ₁ =0,13 (85±6 p=0,015, p ₁ =0,03)
КДР, см (%)	I группа	5±0,2 (100±0)	5±0,2 p=0,9 (99±0,5 p=0,09)
	II группа	5,2±0,1 p ₁ =0,42 (100±0)	4,6±0,2 p=0,01 p ₁ =0,14 (88±3,8 p=0,003 p ₁ =0,003)
ФВ, % (%)	I группа	60±4,4 (100±0)	62±4,8 p=0,8 (102±2 p=0,21)
	II группа	61±2,9 p ₁ =0,8 (100±0)	69±1,9 p=0,03, p ₁ =0,17 (114±6 p=0,01, p ₁ =0,04)

Обозначения: КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ФВ – фракция выброса; p – вероятность отличия от исходных значений; p₁ – вероятность отличия от значений пациентов I группы.

Таблица 6

Динамика уровня липидов у больных в исследуемых группах

Параметры	Пациенты	Исходные значения	Через 10 дней лечения
ОХ, ммоль/л (%)	I группа	5±0,3 (100±0)	4,5±0,3 p=0,21 (91,4±4,6 p=0,06)
	II группа	4,6±0,2 P ₁ =0,21 (100±0)	3,9±0,2 p=0,02, p ₁ =0,071 (85,7±4,3 p=0,003, p ₁ =0,39)
β-ЛП, Ед (%)	I группа	39,4±1,9 (100±0)	38,5±2,1 p=0,73 (96,1±1,3 p=0,004)
	II группа	36,3±3,3 P ₁ =0,4 (100±0)	33±2,9 p=0,43, p ₁ =0,126 (91,1±2,6 p=0,003, p ₁ =0,09)

Обозначения: ОХ – общий холестерин; β-ЛП – бета-липопротеиды; p – вероятность отличия от исходных значений; p₁ – вероятность отличия от значений пациентов I группы.

Важной задачей лечения больных с кардиальной патологией является нормализация размеров полостей сердца и улучшение его насосной функции. У пациентов I группы через 10 дней лечения происходило недостоверное изменение конечного систолического, конечного диастолического размеров и величины фракции выброса (ФВ) ЛЖ (табл. 5). Во II группе пациентов после курсового лечения, включавшего введение мексикора, произошло уменьшение размеров полостей ЛЖ: КСР – на 0,6 см (15%), КДР – на 0,6 см (12%). Регистрируемые показатели как исходных значений, так и аналогичных показателей, в I группе были достоверно меньше. У пациентов II группы к 10-му дню лечения ФВ ЛЖ увеличилась на 14% по сравнению с исходными данными (p<0,05) (табл. 5).

В ходе проведенного исследования подтвердилась способность мексикора оказывать гиполипидемическое действие. В I группе уровни общего холестерина и β-липопротеидов не изменялись. Во II

группе к 10-му дню лечения ОХ снизился на 0,7 ммоль/л (табл. 6).

Пациентам I и II групп выполняли суточное мониторирование ЭКГ. Проведенное лечение в обеих группах сопровождалось сравнимым изменением как максимальной, так и минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). У пациентов I группы ЧСС увеличилась соответственно на 9 (p<0,05) и 10%, II группы – на 9 и 11%. При курсовом лечении с применением мексикора увеличение максимальной и минимальной ЧСС было недостоверным. Проявлениями брадиаритмии могут являться СА-блокады II степени и эпизоды асистолии более 1,5 сек. После проведенного лечения количество пауз более 1,5 сек в течение суток у пациентов I и II групп достоверно не изменилось. Число эпизодов СА-блокады II степени за сутки у больных I группы уменьшилось на 37% (p<0,05), а у пациентов II группы после курсового лечения мексикором снизилось на 59% (p<0,05).

Таблица 7

Динамика параметров исследуемых при проведении ЧпЭФИ

Параметры	Пациенты	Исходные значения	Через 10 дней лечения
ВВФСУ, мс (%)	II группа	1642±241 (100±0)	1380±110; p=0,33 (85,5±5,1; p=0,005)
КВВФСУ, мс (%)	II группа	646,7±155,9 (100±0)	430±54,6; p=0,2 (75,2±6,8; p=0,0008)
ВСАП, мс (%)	II группа	150±42,4 (100±0)	138,5±44; p=0,84 (81,6±14,8; p=0,11)
т. В., имп. в 1 мин. (%)	II группа	147,7±9,9 (100±0)	157,5±14,5; p=0,55 (107±3,7; p=0,06)

Обозначения: ВВФСУ – время восстановления функции синусового узла; КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла; ВСАП – время синоатриального проведения; т.В. – точка Венкебаха; p – вероятность отличия от исходных значений.

При проведении суточного мониторирования ЭКГ у части больных регистрировались нарушения ритма сердца в виде желудочковых и наджелудочковых экстрасистол. Нами было изучено влияние проводимого лечения на течение аритмий. При анализе динамики абсолютного количества экстрасистол на фоне лечения достоверных изменений в обеих группах выявлено не было. Статистическая обработка относительных значений, выраженных в процентах от исходных данных, позволила выявить достоверную динамику. Количество желудочковых экстрасистол 1–3 градации по Лауну уменьшилось в I группе на 35%, во II группе – на 46%, число желудочковых экстрасистол 4–5 градации снизилось соответственно на 33 и 31%, наджелудочковые экстрасистолы уменьшились на 24 и 37%.

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧпЭФИ) по причине болезненности процедуры и дискомфорта, испытываемого больными, было проведено только двум пациентам I группы. Во II группе исследование проведено всем больным (табл. 7). Установлено, что курсовое лечение с использованием мексикора улучшает автоматическую активность синусового узла и проводимость в атриовентрикулярном (АВ) узле. К 10-му дню лечения ВВФСУ уменьшилось на 14%, КВВФСУ – на 25%, а точка Венкебаха, характеризующая проводимость в АВ узле, увеличилась на 7%.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что использование мексикора при лечении больных с брадиаритмиями позволяет улучшить субъективное состояние пациентов. Уменьшается количество предъявляемых жалоб в покое и при физической нагрузке. Пациенты, которым в течение 10 дней вводили мексикор, лучше переносят физическую нагрузку, что выражается в увеличении проходимого ими за 6 минут расстояния, в среднем, на 70 м. Особенно важно значительное увеличение (на 47%) дистанции, преодолеваемой

больными с III ФК ХСН. Улучшение толерантности к физической нагрузке сопровождается улучшением параметров, оцениваемых при выполнении эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). Прогрессирование ХСН зачастую сопровождается дилатацией полостей сердца и снижением сердечного выброса. В группе пациентов, получавших мексикор, выявлено уменьшение систолического и диастолического размеров сердца, а также увеличилась фракция выброса ЛЖ. К положительным эффектам мексикора, выявленным в ходе исследования, следует отнести и снижение уровня общего холестерина. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, подтверждена противоритмическая активность препарата как в отношении наджелудочковых, так и желудочковых экстрасистол. Лечение мексикором сопровождалось достоверным уменьшением эпизодов СА-блокады II степени. Исследование автоматической активности синусового узла с помощью чреспищеводной электростимуляции позволило установить улучшение функции водителя ритма после курсового лечения с использованием мексикора.

Выводы

1. У пациентов, получавших мексикор, установлено улучшение функциональной активности синусового узла, уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, улучшение насосной функции левого желудочка.
2. Применение мексикора в схеме лечения больных с брадиаритмиями улучшает субъективное состояние пациентов и переносимость физической нагрузки, уменьшая количество предъявляемых ими жалоб и увеличивая преодолеваемое расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой.
3. Эффективность терапии с включением в схему лечения мексикора превосходит по большинству анализируемых показателей эффективность стандартной терапии, используемой при лечении брадиаритмий.

Литература

1. Голиков С.П., В.П.Михин, В.Ю.Полумисков и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Терапевтический архив. — 2004. — Т.76, № 4. — С.60–65.
2. Голиков С.П., В.Ю.Полумисков, В.П.Михин и др. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной терапии // Агрокурорт. — 2005. — № 2. — С.13–20.
3. Голиков С.П., Б.В.Давыдов, Д.В.Руднев и др. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология. — 2005. — Т.45, № 7. — С.21–26.
4. Ванькова Л.В. Метаболическая терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом при желудочковых нарушениях ритма сердца. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Саранск. — 2005.

Abstract

The study aimed at mexicor effectiveness assessment in patients with bradyarrhythmias. Among 19 individuals with bradyarrhythmias, 9 patients (main group) received standard therapy plus intravenous mexicor (300 mg/d), and 10 participants were administered standard therapy only (control group). Mexicor effects on subjective clinical status and physical stress tolerance, sinus node automatism (transoesophageal electrophysiological examination, 24-hour ECG monitoring) and central hemodynamics (echocardiography) were assessed in comparison with respective parameters in the control group.

The patients receiving mexicor demonstrated improved functional activity of sinus node, reduced number of supraventricular and ventricular extrasystoles, and improved left ventricular pump function. Including mexicor in the complex therapy of bradyarrhythmia patients also improved their clinical status and physical stress tolerance: the number of subjective complaints decreased, and the distance in the 6-minute walk test increased.

Mexicor as a part of complex bradyarrhythmia therapy improved the effectiveness of standard treatment, assessed by various parameters.

Keywords: Bradyarrhythmias, mexicor, effectiveness.

Поступила 16/02-2008

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (8342) 24-37-32

[Котляров А.А. (*контактное лицо) — профессор кафедры, Аросланкина О.И. — науч.сотр., Карякина Т.Н. — науч.сотр., Шумкин В.Н. — науч.сотр.].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Стаценко М.Е.*, Туркина С.В., Беленкова С.В.

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоград

Резюме

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45-70 лет, страдающих ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2007) в раннем постинфарктном периоде и сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена и автономной кардиальной нейропатией. Больные получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. Пациентам 1-й группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии назначался милдронат в дозе 1г/сутки. Продолжительность исследования составила 16 недель. Исследовали динамику показателей вариабельности сердечного ритма, качества жизни больных с сердечной недостаточностью, систолическую и диастолическую функции, а также ряд метаболических показателей, отражающих состояние углеводного и липидного обмена. Показано, что кардиопротектор милдронат в составе комплексной терапии ХСН у больных СД 2 типа с автономной кардиальной нейропатией обладает достоверным положительным влиянием на течение последней, антиишемическим эффектом, снижает степень выраженности сердечной недостаточности и улучшает качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью, оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, что имеет особое значение для больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, автономная кардиальная нейропатия, милдронат.

Сахарный диабет (СД) 2 типа – заболевание, представляющее собой непосредственную угрозу жизни и смерти для пациентов. Неутешительность прогнозов связана как с распространенностью этого заболевания, так и высокой инвалидизацией и смертностью у больных СД, причиной которых являются сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности, инсульт [8, 23]. Сердечно-сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом встречаются в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции [8], что обусловлено рядом причин: развитием микро- и макроангиопатий, нейропатий, и, прежде всего, автономной кардиальной нейропатии (АКН) [30].

Сочетание АКН и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных СД является часто встречающимся синдромом [15, 21,22], что драматически усиливает клинические проявления сердечно-сосудистой патологии у больных СД и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе внезапной смерти [38].

По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность диабетической АКН варьирует от 1% до 90% [20, 41]. Ее проявлениями могут быть тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физи-

ческой нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия и удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца Т, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть. Даже доклиническая стадия АКН ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, анпноэ во сне, «кардиореспираторных арестов» [4].

В настоящее время доказано, что основными факторами риска развития диабетических нейропатий вообще и АКН является неадекватный гликемический контроль [28], высокий уровень триглицеридов (ТГ) [37], избыточный вес, курение и артериальная гипертензия [29,39]. «Метаболический» патогенез АКН обусловлен гетерогенным процессом, включающим формирование оксидативного стресса [26], развитие дислипидемии, нарушения коагуляционного гемостаза [34], дисфункцию эндотелия [31] и изменения состояния клеточной мембраны в целом [25]. Активация перекисного окисления липидов, белков сопровождается ослаблением естественных антиоксидантных систем защиты [26].

Говоря о лечении диабетической нейропатии следует отметить, что все препараты, используемые в настоящее время (ингибиторы альдозоредуктазы, трициклические антидепрессанты, противосудорожные средства, анальгетики, витамины группы В) не имеют патогенетической направленности и дока-

Таблица 1

Клиническая характеристика и кардиогемодинамические показатели больных сравнимых групп

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	30	30
Возраст	62,9±1,66	62,8±1,43
Мужчины\женщины	15/15	13/17
ИМ с зубцом Q\ без зубца Q	8/22	10/20
Пациентов с ГБ\без ГБ	27\3	28/2
ФК по NYHA	2,77±0,1	2,71±0,1
Дистанция 6 минутной ходьбы, м	283±10,7	279±14,3
САД, мм рт ст	124,7±13,5	121,3±15,8
ДАД, мм рт ст	77,2±6,5	76,4±7,3
ЧСС, мин -1	66,7±11,4	67,3±10,7
Конечный диастолический размер, мм (КДР)	55,3±1,3	54,8±1,6
Фракция выброса по Тейк (ФВ)	44,5±1,4	49,3±1,2
Средняя доза эналаприла, мг/сут	16,3±2,7	15,8±2,4
Средняя доза бисопролола, мг/сут	6,4±1,6	6,8±2,1
Средняя доза симвастатина, мг/сут	13,2±3,4	12,9±3,2
Средняя доза гликлазида, мг/сут	51±12,3	50±13,5
Средняя доза метформина, мг/сут	682,5±153,1	694,3±160,3

занного клинически и электрофизиологически положительного эффекта, а в лечении АКН не используются вообще. Препараты альфа – липоевой кислоты применяются, прежде всего, в терапии периферической формы нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа (исследования ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL) [36, 42, 43]. И лишь в ходе исследования DECAN отмечена положительная динамика интервала QT, а также увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными [42], что объяснялось антиоксидантным эффектом альфа – липоевой кислоты.

Учитывая тесную двустороннюю связь между СД 2 типа и ХСН, большой интерес представляет рассмотрение перспектив рациональной терапии пациентов с этими нозологиями. Современным и перспективным направлением в лечении ХСН является цитопротекторная терапия, направленная на повышение эффективности работы миокарда не за счет прямого инотропного эффекта, а за счет оптимизации синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода [11].

Традиционно нарушения энергетического обмена при СД объясняют преимущественным преобладанием в нем процессов β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) и выраженным подавлением окисления глюкозы. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что активация β -окисления жирных кислот в митохондриях при СД тесно связана с нарушениями их синтеза в цитозоле. Эти изменения обмена жирных кислот оказывают решающее воздействие на прогноз выживаемости диабетического миокарда. Важное значение при этом приобретает накопление промежуточных продуктов β -окисления СЖК: ацетил – коэнзима А, ацетил-

карнитина и др. Как следствие, происходит снижение сократительной способности миокарда, возникает риск развития аритмий. Поэтому у пациентов с ХСН и СД 2 типа использование препаратов, механизм действия которых заключается в снижении скорости окисления СЖК – перспективно.

В настоящее время к числу наиболее изученных и доступных в России миокардиальных цитопротекторов, способных восстанавливать нормальный энергетический метаболизм в миокарде и вегетативные функции, используемых в лечении ИБС и ХСН, относятся триметазидин и милдронат. Показано, что триметазидин улучшает функциональный класс сердечной недостаточности и систолическую функцию левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией [16], оказывает достоверное положительное влияние на конечно – диастолический объем и толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН [32]. Отдельные работы посвящены влиянию триметазидина на АКН [12].

В ряде недавно проведенных исследованиях установлено, что кардиопротектор милдронат, ингибирующий β -окисление жирных кислот и активирующий окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции сердца у больных ИБС [14]. Доказан отчетливый антиоксидантный эффект у милдроната в комплексной терапии пациентов как с ИБС [7], так и СД [19]. Продемонстрирована эффективность и безопасность включения милдроната в комбинированное лечение пациентов с ХСН [6, 17, 18]. Таким образом, милдронат, обладая антиоксидантным действием, благоприятно влияя на микроциркуляцию сердца, оптимизируя энергетический метаболизм в миокарде, имеет патогенетическую основу для коррекции АКН у боль-

Таблица 2

Динамика показателей ВРС у больных с ХСН и сахарным диабетом 2 типа

Параметр	1 группа (базисная терапия+милдронат)		Δ %	2 группа (базисная терапия)		Δ %
	исходно	16 недель		исходно	16 недель	
SDNN, мс						
лежа	28,3±3,17	41,2±3,02*#	46%	32,6±2,15	39,8±3,28	20%
стоя	30,1±3,05	38,6±4,1	28%	31,3±3,22	34,6±3,71	10,5%
SI, у.е.						
лежа	395,4±26,8	284,8±22,4*#	-28%	393,2±23,1	347,2±24,8	-12%
стоя	401,8±19,3	275,3±21,4*#	-31,4%	398,7±20,4	338,6±22,7*	-15%
IC						
лежа	6,34±1,12	4,46±0,92	-29%	5,12±1,4	3,88±1,2	-24%
стоя	9,1±2,41	6,51±2,05	-28%	8,78±2,6	7,1±2,1	-19%
HF,%						
лежа	27,8±3,79	31,6±4,2	13,7%	27,3±3,61	29,1±5,1	6,6%
стоя	22,6±2,47	27,4±2,29	21,2%	22,9±2,6	24,7±2,23	7,8%
LF,%						
лежа	32,2±3,41	36,8±2,98	14,2%	33,12±3,62	35,72±3,12	7,8%
стоя	29,5±3,27	38,7±2,57*	31,2%	30,2±3,56	32,4±3,43	7,2%

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения – * p< 0,05; достоверность различий между группами – # p< 0,05.

ных СД 2 типа с ХСН. Однако данных о возможности применения милдроната у пациентов с ХСН и СД типа 2 с точки зрения воздействия как на АКН, так и ХСН, в доступной литературе мы не встретили.

Цель нашего исследования состояла в оценке влияния милдроната на проявления АКН в комплексном лечении больных ХСН с СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 70 лет, страдающих сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена и ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2007) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда с зубцом Q или без него). Все включенные в исследование пациенты имели клинико – инструментальные проявления АКН [15]. Больные получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. После проведенной рандомизации на две группы, пациентам 1-й группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии назначался милдронат в дозе 1г/сутки. Первые 10 дней исследования препарат вводился внутривенно, а затем перорально по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 16 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной и гипогликемизирующей терапии.

Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Исследование variability ритма сердца (ВРС) проводили на приборе “ВАРИКАРД -1.41” (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 минут утром в состоянии покоя в положении “лежа” и во время активной ортостатической пробы (АОП) [3]. Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения используемой системы PC IBM Pentium-III. Учитывали следующие показатели ВРС: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI (%) – индекс напряжения регуляторных систем; IC (%) – индекс централизации регуляторных систем; HF, LF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний. Для обработки кардиоинтервалов использовали статистический (временной), спектральный (частотный), геометрический и автокорреляционный методы анализа [10].

Для оценки вегетативной реактивности обоих отделов вегетативной нервной системы с учетом исходного вегетативного тонуса проводилась проба на вегетативную реактивность по Баевскому Р.М.[10].

Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2007) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), которые определялись исходно и через 16 недель лечения. Качество жизни больных оценивали с помощью Миннесотского опросника «Качество жизни с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) [5]. Всем пациентам проводилась оценка систолической (фракция выброса) и диастолической функции (время

Таблица 3

Влияние терапии на клиническое состояние пациентов и кардиогемодинамические параметры сердца

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=30)			Контрольная группа – базисная терапия (n=30)		
	исходно	через 16 недель	Δ, %	исходно	через 16 недель	Δ, %
ФК	2.77±0.1	2.24±0.1*	-19	2.71±0.1	2.33±0.09*	-14
Дистанция 6-мин ходьбы, м	283±10.7	358±12.5*	26.5	297±14.3	353±11.5*	18
КДРЛЖ, мм	55.3±1.3	52.5±1.1*	-3.7	54.8±1.6	54,1±1.3	-1
ФВ, %	48.5±1.4	54.5±1.2*	13	49.3±1.2	53.2±1.4	7
IVRT, мс	125±5,8	118±6,1	-5,6	124±5.8	122±4.8	-1.6
САД, мм рт.ст.	124,7±13,5	126,5±12,3	1,4	121,3±15,8	122,9±14,6	1,3
ДАД, мм рт.ст	77,2±6,5	79,3±7,2	2,7	76,4±7,3	77,3±8,1	1,2
ЧСС, уд/мин	66,7±11,4	67,5±10,8	1,2	67,3±10,7	69,5±9,3	3,3

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения – * p < 0,05.

изоволюмического расслабления – IVRT) ЛЖ, а также оценка ряда метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, постпрандиальная гипергликемия, гликизированный гемоглобин) и липидного обмена (общий холестерин и его фракции, ТГ).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при p < 0, 05.

Результаты и обсуждение

В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение среднеквадратического отклонения (SDNN) менее 50 мсек, что является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН [1,2, 13].

Также отмечено повышение индекса напряжения (SI), что свидетельствует о напряжении регуляторных систем. В норме данный показатель колеблется от 80 до 150 условных единиц. В первой группе показатель SI составил 395,4± 26,8 у.е, во второй – 393,2±23,1 у.е., что свидетельствует об умеренной симпатикотонии у пациентов обеих групп.

В 1-й группе на фоне базисной терапии с милдронатом больных ХСН и СД 2 типа с АКН через 16 недель наблюдения отмечалось увеличение SDNN на 46% (с 28,3 мс до 41,2 мс; p<0,05) и уменьшение SI регуляторных систем на 28% (p<0,05) по сравнению с исходными значениями. У больных 2-й группы SDNN увеличилось на 20%, а SI уменьшился на 12% по сравнению с исходными значениями (однако так и не достигнул нормальных значений (уровня вегетативного равновесия) в обеих группах). Различия между группами достоверны (p<0,05) (табл. 2).

У всех пациентов с ХСН и СД 2 типа с АКН, включенных в исследование выявлено более высокое значение индекса централизации (6,34±1,12 vs 5,12±1,4), что свидетельствует о преобладании активности центрального контура регуляции над автономным. В пер-

вой группе в динамике лечения отмечается снижение IC до 4,57±0,92 (Δ%=-29), во второй группе – до 3,88±1,2 (Δ%=-24), различие между группами недостоверно (табл.2).

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. В первой группе процентное содержание LF составило 32,2±3,41%, во второй группе – 33,12±3,62%. Показатель LF, отражающий активность симпатических центров в конце 16 недели терапии возрос на 31,2% в положении стоя (p < 0,05) и 7,2 % соответственно для 1-й и 2-й группы. Разница между группами достоверна (p < 0,01).

При анализе скорректированного интервала QTc у больных ХСН и СД 2 типа с АКН в начале лечения отклонений от нормальных значений QTc получено не было. В процессе 16 – недельного наблюдения отмечено уменьшение скорректированного интервала QTc на 7,1% vs 2,4% в контрольной группе (p>0,1).

При проведении активной ортостатической пробы в первой группе пациентов отмечалось меньшее снижение показателей САД и ДАД (различия между группами не- достоверны) (табл.3).

При анализе результатов пробы на вегетативную реактивность получены следующие данные: исходно в обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АКН преобладали пациенты с нормальной и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью. Через 16 недель терапии в основной группе у 35% пациентов регистрировалась нормальная вегетативная реактивность, у 24% – асимпатикотоническая и у 41% – гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность. В группе контроля к концу исследования стал преобладать гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (50,7%), доля пациентов с нормальным типом снизилась на 3,7%, а с асимпатическим – увеличилась на 7%. Это объясняется нарастанием симпатического влияния

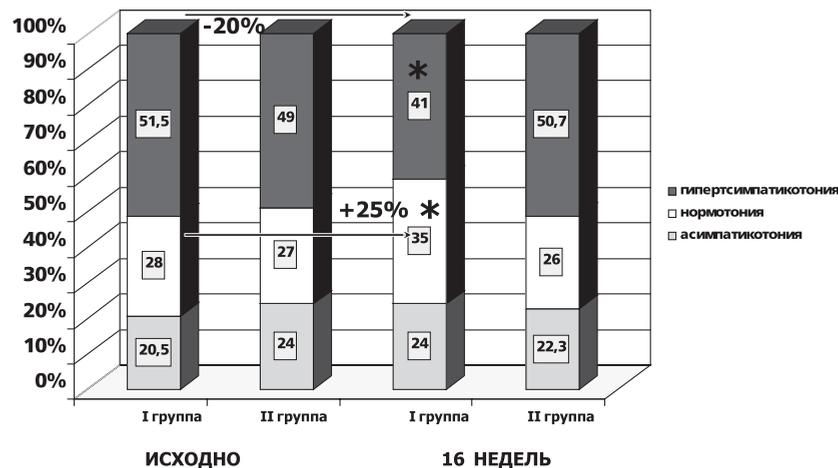


Рис. 1. Динамика вегетативной реактивности на фоне проводимой терапии.
Примечание: . Достоверность различий с показателями до лечения: * $p < 0,05$.

на фоне сохраняющихся расстройств вегетативного тонуса у пациентов контрольной группы (рис.1.)

В течение 16 недельного наблюдения у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое улучшение клинического статуса, более выраженное в 1 группе больных. Отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН, более выраженное в группе больных, принимающих милдронат (на 19%), по сравнению со второй группой, где аналогичный показатель составил 14%. Увеличение дистанции ТШХ через 16 недель терапии составило 26,5 и 18% соответственно в 1-й и 2-й группе. Различия между группами по этому показателю были недостоверны. Уровень качества жизни пациентов (улучшение качества жизни определялось за счет изменения ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни) к концу наблюдения во 2-й группе повысился на 10%, в 1-й – на 20%. Также в 1-й группе больных в конце 4-х месячного наблюдения значительно уменьшилось количество ангинозных приступов и снизилась потребность в приеме нитроглицерина на 20%, тогда как аналогичный показатель для 2-й группы составил лишь 7%. Различия между группами на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$).

В обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АКН по окончании курса терапии отмечалось возрастание ФВ ЛЖ. К концу 16-й недели наблюдения отмечено увеличение глобальной сократимости ФВ ЛЖ на 12% в 1-й группе и лишь на 7% – во 2-й. На момент включения в исследование почти у всех пациентов была диагностирована диастолическая дисфункция, выраженность которой в 1-й группе больных на 16-й неделе лечения уменьшилась в большей степени, чем у больных 2-й группы (табл. 3).

Выявлено благоприятное влияние милдроната на метаболические показатели, характеризующие

углеводный и липидный обмен. Отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов (ТГ) крови у пациентов, получающих милдронат – на 33%. В обеих группах больных ХСН и СД 2 типа с АКН к 16-й неделе исследования отмечено снижение уровня ОХС, более выраженное в 1-й группе пациентов – на 28% ($p < 0,1$), тогда как во 2-й группе ОХС снизился лишь на 5% ($p > 0,1$). Различия между группами было статистически значимым ($p < 0,05$). Отмеченный эффект милдроната, по-видимому, опосредован способностью препарата улучшать микроциркуляцию жировой ткани, что сопровождается активацией процессов липолиза в жировых депо, вследствие чего уровень ТГ снижается. Кроме того, гиполипидемическое действие милдроната можно объяснить его способностью снижать уровень липопероксидов в крови [7]. Влияние милдроната на уровень ТГ крови особенно важно для больных сахарным диабетом, так как при СД, наряду с повышением концентрации жирных кислот в крови, резко возрастает содержание в миокарде ТГ. Прирост содержания ТГ в миокарде коррелирует с высокой концентрацией свободных жирных кислот в крови [24, 27].

К 16-й неделе исследования выявлено снижение гликозилированного гемоглобина у пациентов, получающих милдронат (на 12%, $p < 0,1$), по сравнению с таковым в контрольной группе (на 3%, $p > 0,1$). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$). Одной из причин выявленных изменений может быть влияние милдроната на биосинтез карнитина, который влияет на выраженность инсулинорезистентности [35].

Проблема коррекции миокардиального метаболизма при ишемической болезни сердца особенно актуальна для больных СД. Именно у этих больных блокада β -окисления жирных кислот в миокарде

представляется наиболее патогенетически обоснованной тактикой, направленной на улучшение функциональных возможностей сердца. Кроме того, такое описанное свойство ингибиторов β -окисления жирных кислот, как увеличение инсулиновой чувствительности и снижение содержания ТГ, вероятно, весьма полезно в этой ситуации [9].

Таким образом, добавление кардиопротектора милдроната к базисной терапии у пациентов с ХСН, сахарным диабетом типа 2 с автономной кардиальной нейропатией обладает достоверным положительным влиянием на течение последней, что сопровождается улучшением клинического состояния: уменьшается ФК ХСН, повышается толерантность к физической нагрузке, уменьшается выраженность диастолической дисфункции, увеличивается ФВ ЛЖ и повышается уровень качества жизни.

Выводы

1. Применение милдроната в составе комплексной терапии ХСН у больных СД типа 2 с АКН сопро-

вождается достоверным увеличением показателя среднеквадратического отклонения и уменьшением индекса напряжения регуляторных систем.

2. При использовании кардиопротектора милдроната в составе базисной терапии у больных ХСН и СД типа 2 с АКН наблюдается уменьшение количества пациентов с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью за счет статистически значимого увеличения числа лиц с нормотонией.

3. Применение милдроната у пациентов ХСН и СД типа 2 с АКН сопровождается антиангинальным эффектом, увеличением глобальной сократимости миокарда и уменьшением выраженности диастолической дисфункции, что проявляется снижением степени тяжести сердечной недостаточности и улучшением качества жизни пациентов.

4. Кардиопротектор милдронат в составе комплексной терапии ХСН оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, что имеет жизненно важное значение для больных сахарным диабетом типа 2 с АКН.

Литература

- Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология 2004; 9: 34-41.
- Арборишвили Г.Н., Орлова Я.А., Мареев В.Ю. и др. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4(4), прил: 361.
- Бабунц И.В., Мириджанян, Ю.А. Машаех Э.М. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма.— Ставрополь: Принтмастер, 2002. — 112с
- Балаболкин М.И. Диабетическая нейропатия, М., 2003, 109 с.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. Медиа Медика, 2000.
- Галявич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В. Эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточностью //Российский кардиологический журнал 2005; 5(55): 55-59.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации //Российский кардиологический журнал 2009; 1 (75): 31-37.
- Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний //Сердечная недостаточность 2003; 1:12-15.
- Кальвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: ПАО Гриндекс, 2002- 39 с.
- Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов Л.В., Чирейкин и др. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных эхокардиографических систем (анализ “коротких” записей) / Под. ред. Р.М. Баевского. М.,2001.-48 с.
- Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда. М.РМАПО; 2004-24 с.
- Недогода С.В., Капустин И.О. Диагностика и лечение диабетической кардиопатии //Лекарственный вестник 2005; 4(20)3:17-27.
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. -М.: Изд-во “Стар’Ко”, 1998. –200 с.
- Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. Кардиология. Практические рекомендации. 2005; 2: 43-45.
- Соколов Е. И. Диабетическое сердце. М. Медицина, 2002, 415 с.
- Стаценко М.Е., Спорова О.Е. Влияние триметазидина на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста //Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 5:57-61.
- Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А. и др. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности в раннем постинфарктном периоде// Российский кардиологический журнал 2005; 6(56): 62-66.
- Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа //Клиническая медицина 2007;7: 39-42.
- Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. и др. Клиническая эффективность милдроната в комплексном лечении диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатии // Клиническая медицина 2008;9:67-71.
- Aaron I., Vinik, M.D., Dan Ziegler, MD, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy //Circulation. 2007;115:387-397.
- Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E.P., et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. //Cardiovasc. Diabetol 2003; 2 (1): 124-131.
- Bell D.S.H. Heart failure. The frequent, forgotten, and other fatal complication of diabetes. //Diabet Care 2003; 26: 2433-2441.
- Betteridge D., J. Epidemiology of the Cardiac Complication Of Type 2 diabetes Mellitus //Medicographia 2001; 23: 95-99.
- Carley AN, Severson DL. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts // Biochim Biophys Acta 1734: 112–126, 2005.
- Caimi G, Canino B, Serra A, et al. Membrane properties of blood cells in diabetes mellitus // Perfusion 2001; 14:48-54.
- Cai L. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. //Cardiovasc Toxicol. 2001; 1(3): 181-93.
- Christoffersen C, Bollano E, Lindgaard ML, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice // Endocrinology 2003; 144: 3483–3490.
- DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977–986.

29. DCCT Reseache group. Factors in development of diabetic neuropathy //Diabetes. 1998; 37: 476–483.
30. Fang ZY, Prins JB, and Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications //Endocr Rev. 2004; 25: 543–567.
31. Farhagkhoe Hana; Khan Zia A.; Kaur Harkiran; et al. Vascular endothelial dysfunction in diabetic cardiomyopathy: Pathogenesis and potential treatment targets //Pharmacology & therapeutics 2006; 2 (111): 384-399.
32. Fragasso Gabriele, Pallosi Altin Puccetti, Patrizia, et al. A Randomized Clinical Trial of Trimetazidine, a Partial Free Fatty Acid Oxidation Inhibitor, in Patients With Heart Failure/ J Am Coll Cardiol. 2006; 48:992-998.
33. Giugliano D., Paolisso G., Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications // Diabetes Care 1996; 19:257-67.
34. Hayat S.A., Patel B., Khattar R.S., et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. //Clin Sci. 2004;107(6):539-557.
35. Rajasekar, Panchamoorthy Anuradha, Carani Venkatraman. Effect of L-Carnitine on Skeletal Muscle Lipids and Oxidative Stress in Rats Fed High-Fructose Diet //Exp Diabetes Res. 2007; 2007: 72741.
36. Reljanovic M., Reichel G., Lobisch M et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double – blind placebo – controlled trial (ALADIN II – Alpha – Lipoic acid in diabetic neuropathy// Free Radical Research/ 1999; 31: 171-179.
37. Rodrigues Ding An, Rodrigues Brian. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy //Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291:489-1506.
38. Taegtmeyer H., Razeghi P. Heart disease in diabetes: resist the beginnings (Editorial). //J Am Coll Cardio. 2004; 43:315.
39. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton, SE, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy //N Engl J Med 2005; 352:341.
40. Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus //Diabetes Res Clin Pract 1996;31:3–13.
41. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.H. et al. Epidemiology of diabetic neuropathy / Gries F.A., Cameron E., Low P.A. et al. ed. Textbook of Diabetic Neuropathy. 2003; 64–82.
42. Ziegler D., Schatz Y., Conrad F., et al. Effects of treatment with antioxidant a-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIIDM patients. A4-month randomized controlled multicenter trial (DECAN Study) //DOab Care 1997; 20(3):369-373.
43. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau fl.J. et al. The ALADIN LU Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha – lipoic acid // Diabetes Care 1999; 22: 1296-1301.

Abstract

In total, 60 45-70-year-old patients with Functional Class II-III chronic heart failure (CHF) after a myocardial infarction, compensated or sub-compensated Type 2 diabetes mellitus (DM-2), and autonomous cardiac neuropathy were examined. The basis therapy included enalapril, bisoprolol, aspirin, and simvastatin. Anti-diabetic treatment included gliclazide and/or metformin. Group I (n=30) additionally received mildronate (1 g/d). The study lasted for 16 weeks and focused on the dynamics of heart rate variability, quality of life, systolic and diastolic cardiac function, carbohydrate and lipid metabolism parameters. In DM-2 patients with autonomous cardiac neuropathy, a cardioprotective agent mildronate, as a part of complex CHF therapy, improved cardiac autonomous function, quality of life, carbohydrate and lipid metabolism, demonstrated anti-ischemic effect, and reduced CHF clinical manifestations.

Keywords: Chronic heart failure, Type 2 diabetes mellitus, autonomous cardiac neuropathy, mildronate.

Поступила 12/05-2009

ГОСПИТАЛЬНАЯ РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ

ЭВРИСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ НА ОПЫТЕ ОТДЕЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

Лукашев А.М.

Городская клиническая больница №60, Москва

Для выработки порядка (последовательности) использования аналитических моделей для управления стационарными ЛПУ в рамках общей модели использован подход построения огибающей. Подавляющее большинство процессов в социуме, что показывают, в том числе, аналитические описания разработанных моделей, идут сначала достаточно быстро, а затем постепенно переходят в режим затухания, т. е. зависимость от времени описывающего их показателя, включая общественную пользу или отдачу, в использованных моделях имеет криволинейный характер. Тогда для них можно построить некоторую огибающую, которая будет описывать общие черты поведения рассматриваемых зависимостей во времени. Общий вид получаемой картины представлен на рис. 1.

Зависимости для каждой из моделей используются либо непосредственно, либо для случаев, где используется, например, ущерб вместо отдачи. Срок начала использования и максимального применения каждой из моделей определяется, соответственно, временем начала, обозначенным буквой « τ » с порядковыми номерами, и точкой пересечения с огибающей.

На практике такую зависимость-огибающую легче построить, используя значения отдачи в конце рассматриваемого периода. Общий вид зависимости показан на рис. 2.

Так как полученная огибающая соответствует кривой на рис. 1, то это обосновывает валидность предлагаемого подхода к управлению ЛПУ на основе применения

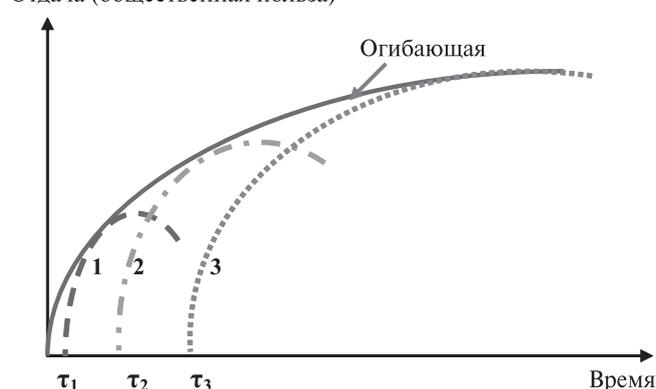


Рис. 1. Построение огибающей для выбора порядка следования.

нения аналитических моделей, и можно использовать данную последовательность, начиная с самых низких показателей отдачи. Тогда последовательность использования аналитических моделей будет следующей:

1. Модель “Корректирующего управления” и модель “Реконструкционного развития”
2. Модель “потенциальной ямы”
3. Дуальная модель “идеальная медицина”/ “идеальный пациент”
4. Модель управления персоналом
5. Модель “человеческого развития”
6. Функционально-реализационная модель
7. Модель экономической привлекательности
8. Модель производственной функции
9. Модель взаимоотношений с социумом
10. Модель экономической отдачи

Следует отметить, что данная последовательность определяется показателями, которые получены при постановке в модели параметров, характеризующих деятельность ГКБ №60, а для других условий в других ЛПУ параметры и, соответственно, последовательность применения аналитических моделей могут быть иными.

В практике ГКБ №60, поскольку несколько первых моделей близки по показателям эффективности, одним из начальных действий было включение мотивации персонала этими и другими механизмами на максимально возможный объем для того, чтобы запустить сопутствующие высокой мотивации и другие социально-психологические механизмы.

Одним из таких механизмов явилось создание не входящих в официальную структуру ГКБ объединений специалистов различного профиля из разных отделений.

Поскольку существенных улучшений в получении необходимых ресурсов ожидать не приходится, и положение медицины в этом смысле вряд ли существенно изменится, а психологические состояния типа «потенциальной ямы» будут по-прежнему характерны, одной из немногих возможностей для решения проблемы совершенствования медицинского обслуживания населения стационарной медицинской помощью является улучшение взаимодействия между отделениями и пациентами.

Проведенный в данном исследовании анализ позволил выделить следующие направления работы с геронтологическими больными:

- Социальная адаптация,
- Комплексное клиническое обследование
- Специальное лечение
- Неотложная медицинская помощь

Для решения этих задач в ГКБ №60 созданы следующие временные функциональные коллективы, центры и бригады:

- "центр" социальной адаптации пожилых людей;
- геронтологический диагностический "центр";
- временные коллективы различного характера для обеспечения деятельности ЛПУ геронтологического профиля;
- врачебные бригады "быстрого реагирования".

Кроме того, организованы следующие мероприятия для повышения отдачи ГКБ №60:

- обследования с целью уточнения темпов старения;
- лечение и наблюдение за больными с преждевременным старением;
- лекции и семинары для групп профилактики преждевременного старения.

Все новые структуры были созданы на общественных и добровольных началах, поскольку введение официальных новых структурных единиц сопряжено со значительными трудностями, требует множества согласований, решений и получения дополнительных средств.

Кроме того, введены специальные формы учета геронтологических больных, которые позволяют лечащему врачу получить более полное впечатление и всю необходимую информацию для лечения геронтологического пациента.

В ходе формирования новых структур использовался описанный выше принцип или модель "естественной" мотивации. В основе этой модели, разработанной автором в ходе деятельности по подготовке данной работы, как уже отмечалось, лежит представление о том, что индивид, добровольно пришедший работать в учреждение медицинского профиля, да, к тому же, с геронтологической направленностью, уже заведомо мотивирован на социально полезную деятельность, выражающуюся в уходе и лечении пожилых людей. Однако внешние обстоятельства очень часто лишают его возможности проявить свою нацеленность на выполнение взятых на себя обязательств. Для того, чтобы преодолеть действие указанных внешних обстоятельств, необходимо снизить их действие, хотя бы временно, предоставив небольшую премию, кратковременный отдых, интересный практический случай, а для некоторых лиц значимым будет даже любезный разговор с руководителем. После того, как "груз обстоятельств" на краткий срок спадет, можно объявить конкурс на замещение вакантных мест в новом подразделении, действующем на общественных началах. "Естественная" мотивация



Рис. 2. Построение огибающей для практического случая использования аналитических моделей в ГКБ №60.

Уровень общественной пользы

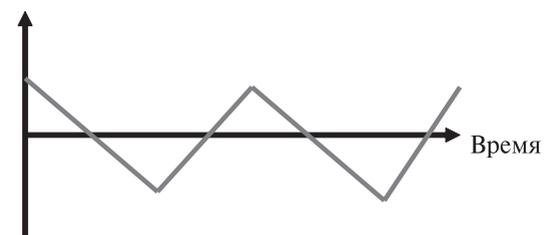


Рис. 3. Изменение общественной пользы в процессе реализации командитной аналитической модели управления стационарным ЛПУ.



Рис. 4. Структурная схема центра социальной адаптации пожилых людей

вынудит индивида предложить себя для участия в конкурсе, а после победы в этом конкурсе он будет воодушевленно работать в новом качестве. Появляющиеся успехи будут его дополнительно мотивировать.

Реализация предложенного подхода осуществлялась по командитной модели. Сначала осуществлялось корригирующее управление, когда уровень спада оказывался неприемлемым, создавалось очередное общественное образование в рамках реконструкционного развития, и вновь осуществлялось корригирующее управление так, что профиль отдачи от ЛПУ представлял собой пилообразную линию, как показано на рис.3.

Период повторения на практике составил около полугода. Создаваемые добровольные объединения следовали закладываемому общему принципу единоначалия и иерархического подчинения, поскольку на эти подразделения возложены задачи, требующие



Рис. 5. Структурная схема врачебной бригады «быстрого реагирования»



Рис. 6. Структурная схема диагностического геронтологического центра.

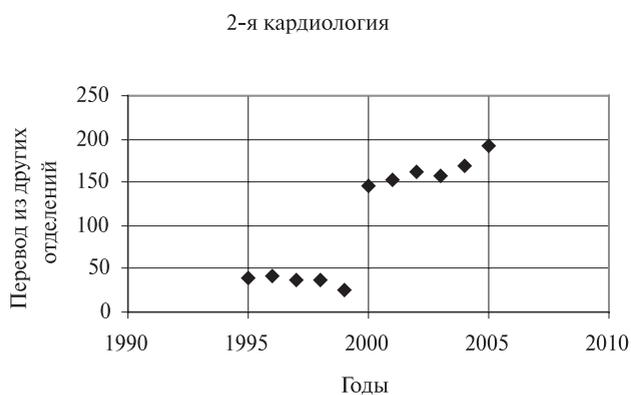


Рис. 7. Перевод из других отделений для определенного подразделения ГКБ №60.

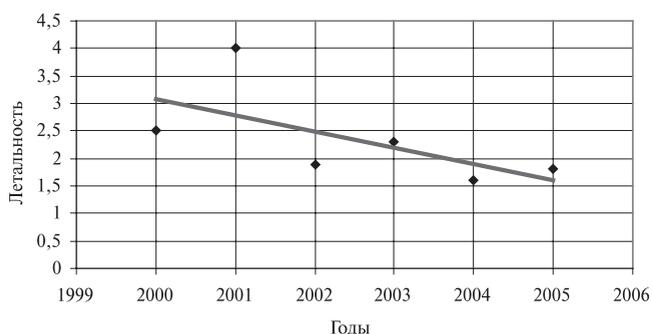


Рис. 8. Изменение в уровне смертности по годам.

быстрого и правильного решения. На рис.4 представлена структурная схема центра социальной адаптации пожилых людей, в задачи которого входит гасить любые проблемы социально-психологического характера, возникающие у пожилых людей, поступающих и находящихся в ГКБ №60 или уходящих из больницы.

Для снижения опасности для здоровья и жизни пациентов в ГКБ №60 была создана сначала одна, а затем и вторая бригада «быстрого реагирования» (рис.5), сотрудники которых дежурили в приемном покое и были готовы отправиться в любое отделение по первому зову. Структурная схема аналогична предыдущей, но уже с другим составом. В данном случае главную роль играет ведущий терапевт-геронтолог общего профиля, который осуществляет медицинское руководство коллективом бригады. Административный работник также имеет медицинское образование, но сравнительно небольшой опыт, выполняет обеспечивающие функции и приобретает опыт непосредственного решения проблем, возникающих при медицинском обслуживании пожилых людей.

Создание специализированного диагностического центра вызвано к жизни появлением сложных, пограничных, «стертых» болезненных состояний у пожилых людей, что затрудняет диагностирование. Структура центра представлена на рис.6. Здесь главную роль играет врач-консультант, основной обязанностью которого является истолкование результатов обследования пациентов на приборах Центра.

Учет влияния вновь создаваемых коллективов в рамках реконструктивного развития может быть выполнен путем добавления в соответствующие модели структур, отвечающих новым объектам совместной деятельности специалистов различных отделений.

На практике аналитические модели управления реализованы в использовании новых подходов к мотивации персонала и в управлении с применением определенных параметров. Одним из таких параметров являются показатели, определяющие переводы из отделения в отделение. В одних случаях, как было установлено обследованием, такие переводы не выполнялись, в других – переводы были необоснованными. Регулирование этого процесса и стало одним из управляющих воздействий. Примером может послужить изменение такого показателя для одного из подразделений ГКБ №60, показанное на рис.7.

Легко видеть, что изменился не только уровень, но и тенденция изменения показателя. Это приводит к существенным изменениям в уровне смертности, как показано на рис. 8.

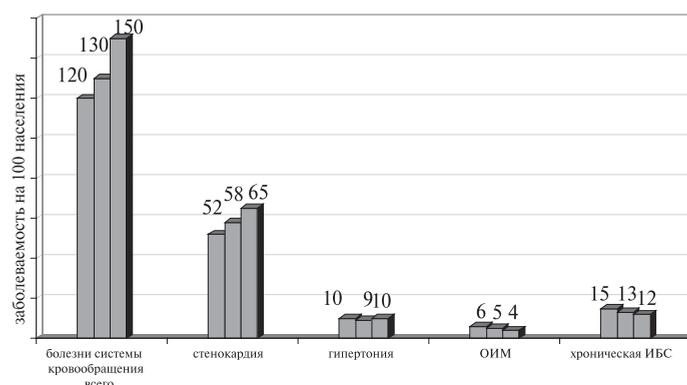


Рис. 9. Нозология через 2,4,6 лет наблюдения.

Изменения происходят и в самой сложной группе болезней, которая выдвинулась на первые роли по причинам смертности. Данные по ведущей группе болезней системы кровообращения представлены на рис.9.

Из рис.9 следует, что примерно половину заболеваемости приносит стенокардия, она же, увеличиваясь со временем, дает основной вклад и в общий прирост болезни системы кровообращения. Остальные заболевания проявляют себя на практи-

чески постоянном уровне, что, на фоне постоянно ухудшающейся экологии и других неблагоприятных воздействий, может рассматриваться как определенное достижение коллектива стационарного ЛПУ, в том числе, и за счет применения аналитических моделей для управления организацией.

Таким образом, внедрение антистрессовых мероприятий дает хорошие результаты при управлении лечебной деятельностью стационарных специализированных ЛПУ геронтологического профиля.

Поступила 20/04-2009

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ

Бунин Ю.А.

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Наджелудочковые тахикардии (НЖТ) – собирательный термин, который включает различные предсердные и предсердно-желудочковые тахикардии (табл.1). За исключением антидромной тахикардии при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), предсердных и предсердно-желудочковых тахикардий с блокадой одной из ветвей пучка Гиса, а также предсердных тахикардий при наличии дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения (ДПП), они имеют узкие комплексы QRS (менее 0,12 сек.). НЖТ бывают как пароксизмальными (ПНЖТ), так и хроническими (постоянными или непрерывно рецидивирующими). ПНЖТ достаточно широко распространены в общей популяции: 2,25 на 1000 населения [1]. В подавляющем большинстве случаев прогноз при них хороший [2]. Среди всех наджелудочковых тахикардий пароксизмальные предсердно-желудочковые реципрокные тахикардии составляют 85-90%, а предсердные – 10-15%.

Несмотря на то, что в лечении НЖТ широко используется радиочастотная катетерная абляция (РКА), до сих пор остается актуальной проблема фармакотерапии данных нарушений ритма сердца. Для эффективной и безопасной медикаментозной профилактики рецидивов аритмии необходимо установить конкретный вид НЖТ по стандартной ЭКГ (рис.1), что не всегда бывает возможно, или с помощью транспищеводного, а также внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ).

Предсердные эктопические тахикардии

К предсердным эктопическим тахикардиям относят очаговую предсердную, синоатриальную узловую реципрокную тахикардии (ОПРТ, САУРТ) и многоочаговую (multifocal) предсердную тахикардию (МОПРТ).

Очаговая предсердная тахикардия

По электрофизиологическим механизмам развития различают три типа ОПРТ: реципрокную (micro re-entry), триггерную (постдеполяризации) и автоматическую. В 2001 г. рабочая группа по аритмиям Европейского общества кардиологов и Североамериканское общество специалистов по стимуляции и электрофизиологическим исследованиям объединили их под общим названием “очаговая предсердная тахикардия” [3]. По данным Chen S. et al.[4], у большинства взрослых больных с ОПРТ (55%) предсердное micro re-entry является причиной её развития. В то же время у детей нарушение автоматизма, вероятно, относится к основному механизму, приводящему к возникновению ОПРТ, а сама аритмия у них во многих случаях бывает хронической и протекает с высокой частотой желудочковых сокращений (до 200 в минуту и более). ОПРТ у взрослых чаще ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями: ИБС, АГ, поражением клапанов сердца, дилатационной кардиомиопатией и др. Прогноз больных с пароксизмальной ОПРТ определяется, как правило, основным заболеванием. При этом смертность при отсутствии другой патологии, кроме нарушения ритма сердца, низкая.

Электрокардиографическими критериями диагностики ОПРТ являются: (1) наличие зубца Р, отличающегося по своей форме от синусового, расположенного перед комплексом QRS суправентрикулярного вида; (2) интервал PR меньше интервала RP (рис. 1). Однако надо иметь в виду, что, если источником аритмии является верхняя часть правого предсердия (проксимальная часть crista terminalis), зубец Р будет таким же, как на синусовом ритме. С нарастанием частоты предсердного ритма интервал PR может увеличиваться, а зубец Р сливаться с предшествующим зубцом Т. В этих случаях

Таблица 1

Наджелудочковые эктопические тахикардии

Предсердные	Предсердно-желудочковые
Очаговая предсердная тахикардия	Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия
Синоатриальная узловая реципрокная тахикардия	Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия
Многоочаговая предсердная тахикардия	Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия с медленно ретроградно-проводящим дополнительным путем
	Непароксизмальная тахикардия из АВ соединения
	Очаговая тахикардия из АВ соединения

Таблица 2

Лечение очаговой предсердной тахикардии *

Клиническое состояние	Рекомендации	Класс рекомендаций и уровень доказательства
1. Купирование: ** Гемодинамика нестабильна Гемодинамика стабильна	ЭИТ Аденозин Бета-блокаторы Верапамил, дилтиазем Пропафенон***, флекаинид*** Амиодарон, соталол Новокаинамид***	I (B) IIa (C) IIa (C) IIa (C) IIa (C) IIa (C) IIa (C)
2. Урежение частоты желудочковых сокращений	Бета-блокаторы Верапамил, дилтиазем Дигоксин	I (C) I (C) IIb (C)
3. Профилактика рецидивов симптомной ОПРТ	Катетерная деструкция Бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем. Пропафенон***, флекаинид*** Амиодарон, соталол Дизопирамид***	I (B) I (C) IIa (C) IIa (C) IIa (C)
4. Асимптомная или симптомная хроническая ОПРТ	Катетерная деструкция	I (B)
5. Неустойчивая асимптомная ОПРТ	Лечение не нужно	I (C)

Примечание: * модификация из ACC/ANA/ESC guidelines [2]; ** антиаритмики вводят внутривенно; *** применять с препаратами, блокирующими проведение в АВ узле.

ковых сокращений и облегчают его течение. Для фармакологической кардиоверсии (ФКВ) ОПРТ с успехом применяют антиаритмики IC и III классов.

Основываясь на данных ряда исследований [6-9], можно считать, что хорошим эффектом в предупреждении рецидивов ОПРТ независимо от механизма ее развития обладают антиаритмические препараты IC (пропафенон, флекаинид) и III (амиодарон, соталол) классов и менее эффективны (не более 30%) такие препараты IA класса, как хинидин, новокаинамид [10]. Так, результаты UK Propafenone PSVT Study Group [11] показали, что пропафенон в дозах 600 и 900 мг/сут достоверно предотвращал развитие пароксизмов НЖТ (включая ОПРТ): $p < 0,001$ и $p < 0,009$, соответственно, по сравнению с группой плацебо. Несмотря на то, что эксперты ACC/ANA/ESC [2] предлагают применять с этой целью в качестве препаратов первой линии также бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем, существует современная точка зрения, утверждающая, что эти рекомендации, основанные на изучении эффективности перечисленных антиаритмиков у детей, не могут переноситься на лечение взрослых больных с ОПРТ (их профилактическая значимость часто не подтверждается в старших возрастных группах) [5, 10].

При неэффективности фармакотерапии показано проведение РКА (эффективность вмешательства около 80%, осложнения – 0,8-2%) [5].

Многоочаговая предсердная тахикардия

МОПРТ относится к довольно редким нарушениям ритма сердца, которым болеют в основном пожи-

лые люди (средний возраст более 70 лет) с хронической патологией легких (наиболее часто встречаются хронические обструктивные болезни легких) и сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ и др.). Описаны случаи развития МОПРТ при острой пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, сепсисе, сахарном диабете, опухолях легких. Некоторые авторы отмечают, что она может трансформироваться в ФП или ТП. У детей аритмия встречается еще реже, и около 50% из них не имеют органического поражения сердца [12]. Высокая смертность у взрослых больных (30-60%) связана с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и не является следствием нарушения ритма [12].

Общепризнанные критерии электрокардиографической диагностики МОПРТ следующие: (1) наличие трех и более зубцов Р различной морфологии в одном отведении ЭКГ – "блуждающий" предсердный пейсмекер; (2) нерегулярные интервалы PR, PP, RR. Кроме того, характерным для МОПРТ является развитие АВ блокады второй степени [2]. Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика МОПРТ с ФП из-за нерегулярности желудочкового ритма. Однако при ней, в отличие от ФП, можно отчетливо видеть зубцы Р, а не различной амплитуды и формы ацилляции (волны f).

Большинство клиницистов признают наличие значительных трудностей в фармакотерапии МОПРТ: неэффективны дизопирамид, новокаинамид, хинидин, лидокаин. Сердечные гликозиды также малоэффективны и могут вызывать интоксикацию из-за имеющихся у данных больных гипоксии и ряда тяже-

лых метаболических нарушений. ЭИТ не восстанавливает синусовый ритм. Не увенчались успехом попытки применения предсердной РКА.

В комплексном подходе к лечению больных с МОПРТ важное место отводится терапии обострения ХОБЛ, сердечно-сосудистых заболеваний, нормализации электролитных нарушений, ограничению применения производных метилксантина и симпатомиметиков. Для восстановления синусового ритма и профилактики рецидивов аритмий применяют верапамил, бета-блокаторы (использование бета-блокаторов ограничено из-за наличия ХОБЛ), антиаритмики IC класса (пропафенон, флекаинид) и амиодарон [5]. Reimer A. et al опубликовали данные об успешном пероральном и парентеральном использовании пропафенона при МОПРТ у детей [13]. Есть также сообщение о довольно высокой купирующей эффективности в/в введения сернокислой магнезии (7-12 г $MgSO_4$ в течение 5 часов) [14]. Если нет эффекта от медикаментозного лечения, рекомендуется РКА атриовентрикулярного соединения с имплантацией ЭКС [5].

Синоатриальная узловая реципрокная тахикардия

По мнению Flammang D. и Coumel P. [15], САУРТ (sinoatrial nodal reentrant tachycardia) диагностируется в 1,8-16,9% случаев среди всех наджелудочковых тахикардий. Приблизительно у 25% больных с САУРТ могут регистрироваться другие предсердные нарушения ритма (чаще всего — это трепетание или фибрилляция предсердий). САУРТ развивается по механизму re-entry в области синоатриального узла и, вероятно, может захватывать прилежащие к нему участки миокарда правого предсердия. Появление аритмии связывается с наличием органического поражения сердца. У детей она диагностируется реже, чем у взрослых [15].

К основным клинико-электрокардиографическим признакам САУРТ относятся [2]:

- 1) аритмия и ассоциированные с ней клинические симптомы носят пароксизмальный характер;
- 2) активация предсердий происходит как на синусовом ритме — сверху вниз и справа налево;
- 3) форма зубца Р идентична таковой на синусовом ритме;
- 4) интервал PR короче интервала RP (противоположное отношение интервалов PR и RP характерно для атриовентрикулярных реципрокных тахикардий (АВУРТ и АВРТ; рис.1);
- 5) индукция и купирование аритмии возможны с помощью электрокардиостимуляции;
- 6) развитие АВ блокады не приводит к прекращению аритмии.

Клиническое течение аритмии у большинства больных благоприятное из-за невысокой частоты тахикардии и небольшой продолжительности приступов. Внутрисердечное ЭФИ для уточнения диа-

гноза САУРТ показано только при частых и/или плохо переносимых пароксизмах НЖТ, не поддающихся фармакотерапии, в тех случаях, когда уточнение типа нарушения ритма может реально способствовать выбору адекватного лечения.

До настоящего времени не проводилось крупных контролируемых исследований по медикаментозному лечению САУРТ. Экстренная ЭИТ является методом выбора для купирования пароксизма аритмии, приведшего к нестабильной гемодинамике (первый разряд монофазного тока 100 Дж). Когда нет нарушений гемодинамики, купирование приступа САУРТ начинают с вагусных приемов (пробы Вальсальвы, Мюллера, массаж каротидного синуса), а при их неэффективности используют антиаритмические препараты: в/в введение АТФ (аденозина) или антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем). Эффективно в/в применение бета-блокаторов, пропафенона, амиодарона [2, 5].

У больных с симптомной пароксизмальной САУРТ проводится профилактическая антиаритмическая терапия. С этой целью используют верапамил, дилтиазем, бета-блокаторы, дигоксин, а также препараты IC (пропафенон, флекаинид) и III (амиодарон, соталол) классов [5, 15]. Радиочастотная катетерная абляция показана больным с тяжелой САУРТ при неэффективности или непереносимости антиаритмиков [2].

Предсердно-желудочковые тахикардии

Предсердно-желудочковые тахикардии — это нарушения ритма сердца, для развития которых необходимо вовлечение предсердно-желудочкового (атриовентрикулярного) соединения: атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, очаговая и непароксизмальная тахикардии из атриовентрикулярного соединения.

Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия

Пароксизмальная АВУРТ, вероятно, является самой частой формой НЖТ (по некоторым данным, 50-60% среди всех НЖТ). Она распространена больше среди женщин, чем среди мужчин, и не ассоциируется с органическим поражением сердца [16]. У 50% больных первый эпизод тахикардии регистрируется в возрасте до 30 лет. При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний прогноз у больных с АВУРТ хороший.

Основой для развития АВУРТ является электрофизиологическая неоднородность АВ узла: наличие нескольких (чаще — двух) внутриузловых путей проведения импульса (быстрый и медленный: бета- и альфа-пути). Так как бета-путь чаще имеет большую рефрактерность, чем альфа-путь, то для типичной АВУРТ характерно re-entry с антероградным распро-

Таблица 3

Профилактика рецидивов атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии *

Клиническое состояние	Рекомендации	Класс рекомендаций и уровень доказательства
Плохо переносимая АВУРТ с нестабильной гемодинамикой	Катетерная абляция Верапамил, дилтиазем, бета-блокаторы Пропафенон, флекаинид Амиодарон, соталол	I (B) IIa (C) IIa (C) IIa (C)
Рецидивирующая АВУРТ с симптомами	Катетерная абляция Верапамил Дилтиазем, бета-блокаторы Дигоксин **	I (B) I (B) I (C) IIb (C)
Рецидивирующая АВУРТ при неэффективности бета-блокаторов и антагонистов кальция у больных, отказывающихся от РКА	Пропафенон, флекаинид, соталол Амиодарон	IIa (B) IIb (C)
Единственный эпизод или нечастые пароксизмы АВУРТ у больных, желающих полностью контролировать аритмию	Катетерная абляция	I (B)
Документированная НЖТ только с двумя АВ узловыми путями или одиночными экзокращениями, выявленными при ЭФИ, при отсутствии других причин аритмии	Верапамил, дилтиазем, бета-блокаторы Пропафенон, флекаинид Катетерная абляция ***	I (C) I (C) I (B)
Редкая, хорошо переносимая АВУРТ	Без лечения Вагусные пробы Прием препаратов только для купирования пароксизма Верапамил, дилтиазем, бета-блокаторы Катетерная абляция	I (C) I (B) I (B) I (B) I (B)

Примечание: *модификация из ACC/ANA/ESC guidelines [2]; ** дигоксин часто неэффективен, потому что его действие может быть нивелировано увеличением симпатического тонуса; *** решение зависит от выраженности симптомов.

странением импульса по медленному пути (“скачок” интервала PR (АН) вначале тахикардии) и ретроградным – по быстрому пути (slow-fast AVNR: медленно-быстрое АВ узловое re-entry). В связи с этим, более чем в 60% случаев АВУРТ ретроградные зубцы Р на ЭКГ отсутствуют (скрыты в комплексе QRS), и только у 30-35% больных они находятся в конце комплекса QRS (псевдозубцы S в отведениях II, III, aVF и -г’ в отведении V₁).

Значительно реже (5-10%) диагностируется редкая (атипичная) форма АВУРТ, при которой anterogradным путем проведения импульса служит бета-путь (нет существенного удлинения интервала PR (АН) вначале тахикардии), а ретроградным – альфа-путь (зубец Р регистрируется ближе к последующему комплексу QRS: интервал RP>PR и отношение RP/RR > 0,5) – fast-slow AVNR (быстро-медленное АВ узловое re-entry).

Как и при других НЖТ, тактика ведения больных с АВУРТ зависит от наличия или отсутствия осложнений, частоты и продолжительности приступов аритмии. Тяжелые пароксизмы с нарушениями гемодинамики требуют неотложного проведения ЭИТ (мощность первого разряда монофазного импульса 100 Дж). Большой эффективностью в купировании предсердно-желудочковых реципрокных тахикардий обладает электрокардиостимуляция. ФКВ показана

больным со стабильной гемодинамикой, но плохой переносимостью нарушений ритма в случаях, когда они не прекращаются после применения вагусных приемов. Для купирования пароксизмов АВУРТ наиболее эффективно в/в введение препаратов, угнетающих проводимость в anterogradно проводящем “медленном” внутриузловом пути. Это, прежде всего, аденозин, верапамил, дилтиазем, а также бета-блокаторы и сердечные гликозиды [2]. Эффективность антиаритмиков, влияющих преимущественно на проводимость в ретроградно проводящем “медленном” пути (IA и IC классы), меньше. Рекомендации по длительному лечению АВУРТ представлены в табл. 3.

Оценка эффективности профилактической антиаритмической терапии при частых симптомных приступах АВУРТ проводится по клиническим данным (влияние препарата на частоту и/или продолжительность пароксизмов аритмии), а у больных с редкими, но тяжело протекающими приступами тахикардии – путем последовательного транспищеводного или внутрисердечного электрофизиологического тестирования антиаритмических препаратов.

Высокоэффективны при АВУРТ некоторые антиаритмики IC класса. Наибольшая доказательная клиническая база получена при использовании пропафенона и флекаинида [2, 17]. Так, эффективность пропафенона в профилактике

пароксизмов АВУРТ, по разным данным, составляет от 60% до 80% [2,18]. Есть несколько небольших неконтролируемых исследований, указывающих на способность отечественных антиаритмических препаратов этого класса (аллапинин, этацизин) предотвращать рецидивы АВУРТ и АВРТ [17а]. Практически не уступают в эффективности данным препаратам IC класса в-ерапамил, дилтиазем, бета-блокаторы. Возможно применение амиодарона и соталола. Используют также сердечные гликозиды (при наличии убежденности в отсутствии синдрома предвозбуждения желудочков) и их сочетание с недигидропиридиновыми антагонистами кальция или бета-блокаторами. Меньшей эффективностью (30-50%) обладают антиаритмики IA класса и этмозин. При резистентности к фармакотерапии или когда больной отказывается от длительного приема лекарств, проводится РКА: в большинстве случаев это “модификация” АВ проведения (селективное разрушение только медленного внутриузлового пути) и очень редко — деструкция АВ соединения с имплантацией ЭКС. Есть мнение, что РКА должна обсуждаться до начала назначения длительной терапии антиаритмическими препаратами.

Атриоventрикулярная реципрокная тахикардия

АВРТ — второй по частоте после АВ узлового re-entry вид НЖТ, обусловленный наличием дополнительных внеузловых путей предсердно-желудочкового проведения. Они могут проводить импульс только антероградно, только ретроградно или в обоих направлениях. Дополнительные пути, способные только к ретроградному проведению, называются “скрытыми”, а ДПП, проводящие импульс в антероградном направлении, проявляются на ЭКГ предвозбуждением желудочков (феномен ВПУ).

ЭКГ феномен ВПУ выявляется в крупных популяционных исследованиях от 0,1 до 3,0 на тысячу населения (в среднем 1,5 на тысячу) [19]. Большинство людей с синдромом предвозбуждения желудочков не имеют заболеваний сердца. Однако встречается сочетание синдрома ВПУ с врожденной патологией сердца: аномалия Эбштейна, синдром Морфана, тетрада Фалло и др. У большинства больных с синдромом ВПУ и АВ реципрокной тахикардией прогноз хороший (внезапная смерть регистрируется менее чем у 0,1% больных) [20]. АВРТ обычно является пароксизмальной и характеризуется внезапным началом и окончанием приступа. Значительно реже она может быть хронической или непрерывно рецидивирующей.

В зависимости от направления волны возбуждения АВРТ подразделяют на ортодромную и антидромную. При ортодромной АВРТ (больные с синдромом ВПУ или скрытыми ДПП) циркулирующий импульс проводится к желудочкам по основному пути

АВ проведения, а ретроградно — по ДПП (пучок Кента). При этом у больных с синдромом ВПУ происходит нормализация комплекса QRS: ширина его становится меньше 0,12 сек., исчезает дельта волна. Ортодромная тахикардия составляет около 90% всех случаев АВРТ. Во время приступа ортодромной тахикардии предсердный комплекс регистрируется всегда после комплекса QRS на сегменте ST (интервал $RP < PR$). У больных с антидромной тахикардией (5-10%) циркуляция импульса происходит в противоположном (по сравнению с ортодромной тахикардией) направлении: антероградно — по ДПП и ретроградно — по АВ соединению или другому ДПП. Важным условием, необходимым для такого распространения импульса, является более продолжительная антероградная рефрактерность основного пути АВ проведения, чем пучка Кента. При антидромной АВРТ на ЭКГ регистрируются широкие желудочковые комплексы, за которыми следуют далеко удаленные от них зубцы Р.

Неотложная терапия ортодромной АВРТ похожа на таковую при АВУРТ [21]: вагусные приемы, в/в введение АТФ (аденозина), а при их неэффективности — применение верапамила или дилтиазема. Необходимо иметь в виду, что ФП с высокой частотой желудочковых сокращений иногда (1-5%) развивается после в/в введения АТФ (аденозина). Поэтому может понадобиться ЭИТ. В связи с этим, некоторые кардиологи считают нецелесообразным использование АТФ (аденозина) для купирования АВ тахикардии при синдроме ВПУ. Мы поддерживаем эту точку зрения. Введение сердечных гликозидов для фармакологической кардиоверсии НЖТ при синдроме ВПУ противопоказано, так как у ряда больных эпизоды ФП/ТП могут развиваться во время купирования реципрокной тахикардии [21]. ФКВ антидромной тахикардии при синдроме ВПУ, при которой циркуляция волны возбуждения чаще проходит через два ДП, чем через ДПП и АВ узел, рекомендуется проводить препаратами, ухудшающими проводимость в ДПП (новокаиномид, флекаинид, нибентан) [2]. Так же, как и при re-entry в АВ узле, для купирования АВРТ, протекающей с очень высокой ЧСС и гемодинамическими нарушениями, методом выбора является ЭИТ (мощность первого разряда монофазного импульса 100 Дж).

Нет объективных клинических и ЭКГ критериев, на основании которых можно сразу назначить эффективный антиаритмик для предупреждения рецидивов АВРТ. Использование электрофизиологического тестирования (попытка срыва ритма с помощью транспищеводной или эндокардиальной ЭКС на фоне приема антиаритмического препарата) ускоряет поиск оптимального лекарственного средства. Для профилактики пароксизмов АВРТ при синдроме ВПУ, вероятно, для большей безопасности и с большей эффективностью следует применять препараты, которые ухудшают про-

Таблица 4

Профилактика рецидивов наджелудочковых аритмий, связанных с дополнительными путями предсердно-желудочкового проведения *

Аритмия	Рекомендации	Класс рекомендаций и уровень доказательства
Синдром ВПУ с хорошо переносимой симптомной аритмией	Катетерная абляция Пропафенон, флекаинид Соталол, амиодарон, бета-блокаторы Верапамл, дилтиазем, дигоксин	I (B) IIa (C) IIa (C) III (C)
Синдром ВПУ с фибрилляцией предсердий (быстрое проведение суправентрикулярных импульсов на желудочки) или плохо переносимой АВРТ	Катетерная абляция	I (B)
Плохо переносимая АВРТ без предвозбуждения желудочков	Катетерная абляция Пропафенон, флекаинид Соталол, амиодарон Бета-блокаторы Верапамл, дилтиазем, дигоксин	I (B) IIa (C) IIa (C) IIb (C) III (C)
Единственный эпизод или редкие пароксизмы АВРТ без предвозбуждения желудочков	Без лечения Вагусные пробы Прием препаратов только для купирования пароксизма Катетерная абляция Пропафенон, флекаинид Соталол, амиодарон Дигоксин	I (C) I (B) I (B) IIa (B) IIb (C) IIb (B) III (C)
Асимптомное предвозбуждение желудочков	Без лечения Катетерная абляция	I (C) IIa (B)

Примечание: * модификация из ACC/AHA/ESC guidelines [2].

водимость и/или увеличивают рефрактерность как в АВ узле, так и ДПП (IC класс – пропафенон, флекаинид и др. – эффективность 60-70% и III класс – соталол, амиодарон) [2, 21] (табл.4).

Антиаритмики, влияющие преимущественно на ДПП (препараты IA класса), обладают меньшей эффективностью (30-50%). Высокая профилактическая эффективность монотерапии пропафеноном (60%) и его комбинации с бета-блокаторами (более 90%) была продемонстрирована в исследовании Manolis A.S. et al.[22] у взрослых больных с синдромом ВПУ или скрытыми ДПП, а в работе Vignati G. et al.[23] пероральный прием пропафенона в 76% случаев полностью предотвращал или значительно урежал частоту рецидивов тахикардии у детей с синдромом ВПУ (средний возраст – 4,5 года; наблюдение в течение 14±15 месяцев). Предполагается, что сердечные гликозиды, верапамил, дилтиазем не должны назначаться больным с ВПУ для профилактики приступов АВРТ, потому что у ряда из них ФП/ТП могут развиться в последующие годы.

Для проведения немедикаментозного лечения (РКА) у больных с наличием дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения предлагаются следующие показания [24]: (1) устойчивая симптомная АВРТ при неэффективности антиаритмиков, их непереносимости или нежелании больного длительно принимать антиаритмические препараты; (2) наличие даже асимптомного предвозбуждения желу-

дочков, если из-за профессиональной деятельности больного могут быть нарушены интересы общественной безопасности в результате возникновения спонтанной аритмии; (3) наличие семейного анамнеза внезапной сердечной смерти.

Очаговая и непароксизмальная тахикардия из атриоventрикулярного соединения

Электрофизиологическим механизмом возникновения очаговой и непароксизмальной тахикардии из АВ соединения является нарушение образования импульса: усиление автоматизма или появление триггерной активности в ткани пучка Гиса выше его бифуркации [2].

ОТАВС – редкое нарушение ритма сердца, которое диагностируется, как правило, у детей, не имеющих явной патологии сердечно-сосудистой системы (прежнее, наиболее часто употребляемое название – врожденная эктопическая тахикардия из АВ соединения). По данным электрофизиологической лаборатории Техасского детского госпиталя, эта аритмия составляет только 4% среди всех наджелудочковых тахикардий [25]. У детей часто регистрируется высокая частота желудочковых сокращений (200 и более в минуту), что при длительном существовании нарушения ритма может приводить к вторичной дилатации полостей сердца и хронической систолической сердечной недостаточности.

НТАВС является «доброкачественной» аритмией, протекающей с ЧСС, не превышающей в большинс-

Таблица 5

Лечение очаговой и непароксизмальной тахикардий из АВ соединения *

Аритмия	Рекомендации	Класс рекомендаций и уровень доказательства
Очаговая тахикардия из АВ соединения	Бета-блокаторы Пропафенон ** Флекаинид Соталол ** Амиодарон ** Катетерная абляция	IIa (C) IIa (C) IIa (C) IIa (C) IIa (C) IIa (C)
Непароксизмальная тахикардия из АВ соединения	Устранение дигиталисной интоксикации Коррекция гипокалиемии Лечение ишемии миокарда Бета-блокаторы, антагонисты кальция	I (C) I (C) I (C) IIa (C)

Примечание: * модификация из ACC/AHA/ESC guidelines [2]; ** эффективность доказана только в педиатрии.

тве случаев 130-140 в минуту, и гораздо реже бывает быстрее. НТАВС чаще встречается у взрослых больных с различными заболеваниями сердца или является следствием гипокалиемии, передозировки катехоламинов, эуфиллина, дигиталисной интоксикации. К наиболее распространенным причинам НТАВС можно отнести ИМ (особенно при его нижней локализации), миокардиты, операции на сердце, хронические обструктивные болезни лёгких.

Мы уже отмечали, что атриовентрикулярная диссоциация, развивающаяся при ретроградной блокаде проведения импульса на предсердия, является наиболее характерным ЭКГ признаком данных наджелудочковых нарушений ритма сердца. При сохранении ретроградной активации предсердий на ЭКГ регистрируются отрицательные зубцы Р в отведениях II, III, aVF, следующие за комплексами QRS. Для НТАВС характерно постепенное начало и постепенное окончание приступа, что дало основание определить её как непароксизмальную. В отличие от наджелудочковых тахикардий, развивающихся по механизму re-entry, электрокардиостимуляция не купирует тахикардии из АВ соединения. Они также не купируются аденозином и верапамилом.

Рекомендации ACC/AHA/ESC [2] по лечению очаговой и непароксизмальной тахикардии из АВ

соединения отображены в табл. 5. Фармакотерапию ОТАВС у детей, у которых она ассоциируется с плохим прогнозом, надо проводить в основном антиаритмиками IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол, амиодарон) классов, а для урежения частоты желудочковых сокращений использовать также бета-блокаторы. Так, Paul T. et al. [26] подтвердили эффективность и безопасность пропафенона при лечении детей с ОТАВС, а в другом исследовании [27] продемонстрирована возможность лечения этой аритмии амиодароном. ЭИТ неэффективна при ОТАВС. Больным с тяжелой ОТАВС, рефрактерной к медикаментозной терапии, показана катетерная деструкция эктопического очага в АВ соединении (риск развития полной АВ блокады составляет 5-10%) [2].

Как видно из табл. 5, доминирующим в ведении больных с НТАВС лежит лечение основного заболевания, борьба с интоксикацией и электролитными нарушениями (отмена сердечных гликозидов, симпатомиметиков, нормализация плазменной концентрации калия, магния и т. д.). В случае высокой частоты желудочковых сокращений для её урежения могут быть использованы бета-блокаторы, верапамил и дилтиазем [25]. Редко возникает необходимость в неотложной терапии. Так же, как и при ОТАВС, электроимпульсная терапия не купирует аритмию.

Литература

- Orejarena L.A., Vidaillet H.J., De Stefano F. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population // J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31: 150-157.
- ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary// Eur. Heart J. 2003; 24: 1857-1897.
- Saoudi N., Cosio F., Waldo A. et al. A classification on atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases//Eur.HeartJ.2001;22(14):1162-1182.
- Chen S.A., Chiang C.E., Yang C.J. et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients// Circulation. 1994; 90: 1262-1278.
- Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M., Kalman J.M. Atrial tachycardia: mechanisms, diagnosis and management// Curr. Probl. Cardiol. 2005; 30: 529-573.
- Berns E., Rinkenberger R.L. Jeang M.K. et al. Efficacy and safety of flecainide acetate for atrial tachycardia or fibrillation// Am. J. Cardiol. 1987; 59: 1337-1341.
- Lucet V., Do N.D., Fidelle J. Anti-arrhythmia efficacy of propafenone in children// Arch. Mal. Coeur Vaiss. 1987; 80: 1385-1393.
- Colloridi V., Perri C., Ventriglia F. et al. Oral sotalol in pediatric atrial ectopic tachycardia// Am. Heart J. 1992; 123: 254-256.
- Guccione P., Paul T., Garson A. Long-term follow-up of amiodarone therapy in the young// J. Am. Coll. Cardiol. 1990; 15: 1118-1124.
- Prager N.A., Cox J.L., Lindsay B.D. et al. Long-term effectiveness of surgical treatment of ectopic atrial tachycardia// J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 22: 85-92.
- A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. UK Propafenone PSVT Group// Circulation. 1995; 92: 2550-2557.
- Kastor J.A. Multifocal atrial tachycardia / In Kastor J.A. (eds). Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 1994; p. 133-144.
- Reimer A., Paul T., Kallfelz H-C. Efficacy and safety of intravenous

- and oral propafenone in pediatric cardiac dysrhythmia// Am. J. Cardiol. 1991; 68: 741-744.
14. Iseri L.T., Fairshter R.D., Hardemann J.L., Brodsky M.A. Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia// Am. Heart. J. 1985; 110: 789-794.
 15. Flammang D., Coumel P. Supraventricular tachycardia with re-entry in the sinus node or atria / In Kastor J.A. (eds). Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 1994; p. 297-309.
 16. Wellens H.J. Supraventricular tachycardia with reentry in the atrioventricular node/In Kastor J.A. (eds). Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders company. 1994; p. 250-261.
 17. Garcia-Civera R., Sanjuan R., Morell S. et al. Effect of propafenone on induction and maintenance of atrioventricular nodal reentrant tachycardia // PACE. 1984; 7: 649.
 - 17а. Малахов В.И., Шугушев Х.Х. Механизмы действия и эффективность этацизина у больных с пароксизмальной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией//Кардиология. 1986; 4: 48-54.
 18. Ferguson J.D., Di Marco J.P. Contemporary management of paroxysmal supraventricular tachycardia// Circulation. 2003; 107: 1096-1099.
 19. Gallagher J.J. Supraventricular tachycardia with reentry in accessory pathways / In Kastor J.A. (eds). Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 1994; p. 262-296
 20. Zardini M., Yee R., Thakur R.K. et al. Risk of sudden arrhythmic death in the WPW syndrome// Current perspectives Pacing Clin. Electrophysiol. 1994; 17: 966-975.
 21. Olgin E.J., Zipes D.P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. /In Braunwald E., Zipes D., Libby P., Bonow R. (eds). Heart disease. Saunders Company. 2005; p. 803-863.
 22. Manolis A.S., Katsaros C., Cokkinos D.V. Electrophysiological and electropharmacological studies in pre-excitation syndromes: results with propafenone therapy and isoproterenol infusion testing// Eur. Heart J. 1992; 13: 1489-1495.
 23. Vignati G., Mauri L., Figini A. The use propafenone in the treatment of tachyarrhythmias in children// Eur. Heart J. 1993; 14: 546-550.
 24. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures// JACC. 1995; 26: 555-573.
 25. Gillette P.C., Case C.L., Kastor J.A. Junctional ectopic tachycardia./ In Kastor J.A. (eds). Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders company. 1994; p. 218-224.
 26. Paul T. et al. Efficacy and safety propafenone in congenital junctional ectopic tachycardia// J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 911-914.
 27. Villain E., Vetter V.L., Garsia J.M. et al. Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study// Circulation. 1990; 81: 1544-1549.

Поступила 22/04-2009

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Шаринова Г.Х.*, Чазова И.Е.

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, Москва

Стойкое повышение артериального давления (АД) является важным фактором риска поражения почек и возникновения гипертонического нефросклероза, а также является второй из наиболее значимых причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [3]. Компоненты метаболического синдрома (МС), нередко имеющие место при артериальной гипертензии (АГ), также, несомненно, играют роль в развитии поражения почек. Профессор Р. Kincaid-Smith выдвинула теорию, согласно которой ожирение и инсулинорезистентность играют ключевую роль в развитии поражения почек последней стадии и гипертонического нефросклероза [19]. В обзоре рассматриваются данные доступной литературы о поражениях почек при АГ с наличием метаболического синдрома

Наиболее широко используемыми показателями поражения почек являются определение экскреции альбумина с мочой и определение скорости клубочковой фильтрации.

Микроальбуминурия

В настоящее время в литературе накоплено большое число исследований, в которых показано, что микроальбуминурия (МАУ) у лиц с АГ и сахарным диабетом (СД) относит их к группе высокого риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [16, 33, 20, 38, 36, 4]. Поэтому определение микроальбуминурии было предложено для использования при стратификации риска при АГ, что нашло отражение в недавних международных рекомендациях по артериальной гипертензии [29]. Так, например, в 17-м докладе Объединенного Национального Комитета по профилактике, оценке и лечению высокого АД, наличие МАУ или небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин) были признаны серьезными факторами риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой систем [8]. В Европейских рекомендациях незначительное повышение креатинина плазмы (более 1,3 мг/дл у мужчин и 1,2 мг/дл у женщин) и/или наличие МАУ рассматривались как знаки гипертонического поражения органов-мишеней [11]. Взаимосвязь уровня экскреции альбумина с мочой и метаболическим синдромом настолько близка, что рекомендации ВОЗ обсуждают вопрос о рассмотрении микроальбуминурии как одного из диагностических критериев метаболического

синдрома [14]. Однако, включение МАУ в понятие метаболического синдрома подвергается обсуждению, поскольку взаимосвязь с инсулинорезистентностью была выявлена в нескольких [24, 37], а не во всех работах [5, 14]. В отношении того, является ли возникновение МАУ следствием повышения АД или изменений показателей метаболизма, сопутствующих АГ, исследователи еще не пришли к общему мнению. В ранних исследованиях было показано, что МАУ при СД и при нарушении толерантности к глюкозе у лиц с нормальным АД ассоциируется с метаболическими изменениями. Так, В. Abuaisha и соавт. показали, что у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом повышение экскреции альбумина с мочой взаимосвязано с выраженностью таких проявлений метаболического синдрома, как ожирение и гипертриглицеридемия [2].

По результатам ряда работ, статистически значимых зависимостей между уровнем экскреции альбумина с мочой и компонентами МС у больных гипертонической болезнью выявлено не было, при этом обнаружено, что у лиц с ожирением уровень АД является определяющим фактором увеличения экскреции альбумина с мочой [13,17,28]. В других же исследованиях показано, что МАУ у больных АГ статистически значимо связана с такими компонентами МС, как резистентность к инсулину [31,19], повышение уровня триглицеридов плазмы крови и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности [9].

J. Redon и соавт.[31] анализировали взаимосвязь между инсулинемией и экскрецией альбумина с мочой в группе 49 молодых взрослых пациентов с АГ, не страдающих ожирением и никогда ранее не получавших антигипертензивную терапию. У 40 пациентов были нормальные значения экскреции альбумина с мочой (менее 30 мг/24ч.), а у 9 пациентов была выявлена МАУ (30-300 мг/24ч.). В сравнении с группой лиц с нормальными показателями альбуминурии уровень глюкозы плазмы натощак был лишь немного выше в группе с МАУ (100 ± 9 и 95 ± 8 мг/дл, статистически незначимо). Напротив, концентрация инсулина натощак в группе лиц с МАУ оказалась статистически достоверно выше, чем в группе с нормальными значениями экскреции альбумина ($25,2 \pm 6,7$ и $16,6 \pm 5,2$ мкЕД/мл, $p < 0,0001$). По результатам теста на толерантность к глюкозе, площади областей под кривой уровня глюкозы (317 ± 41 и 253 ± 43 мг/дл x 2/ч., $p < 0,001$)

и под кривой уровня инсулина (253 ± 171 и 124 ± 43 мкЕД/дл $\times 2/ч.$, $p < 0,001$) оказались статистически значительно выше в группе лиц с МАУ по сравнению с группой лиц с нормоальбуминурией. После корректировки по возрасту, полу, индексу массы тела и средним АД за 24 часа, уровень инсулина натощак оказался независимым параметром, связанным с увеличением экскреции альбумина с мочой, в множественной регрессионной модели с десятичным логарифмом уровня экскреции альбумина с мочой в качестве зависимого показателя. Изменения уровня инсулина натощак объясняют 33% вариаций в величине экскреции альбумина с мочой. Авторы пришли к заключению, что у лиц с АГ I степени с МАУ имеет место гиперинсулинемия при отсутствии ожирения, и уровень инсулина является основным определяющим фактором микроальбуминурии.

В. Abuaisa et al. [2] изучали взаимосвязь МАУ с компонентами МС у 98 больных СД II типа с повышенной скоростью экскреции альбумина с мочой (более 10,5 мкг/мин) и у 102 больных СД II типа с нормальными значениями экскреции альбумина с мочой. Пациенты с повышением экскреции альбумина с мочой были старше, чем лица с нормальными показателями экскреции альбумина, однако эти две группы больных не отличались по длительности течения СД, общему холестерину плазмы крови, индексу массы тела и проценту курящих лиц. У 58 пациентов (60%) с увеличенными значениями экскреции альбумина с мочой имели место 2 или более следующих фактора риска: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гипертриглицеридемия и ожирение по сравнению с 41 (40%) пациентом с нормальными значениями скорости экскреции альбумина ($p < 0,05$). Доля больных с повышенным АД ($>160/95$ мм рт. ст.) была выше в группе с повышенными значениями экскреции альбумина с мочой: 61/98 (62%) и 39/102 (38%) в группе с нормальной экскрецией альбумина ($p < 0,05$). Авторами сделан вывод о том, что повышенная скорость экскреции альбумина с мочой у лиц с СД II типа тесно связана с проявлениями метаболического синдрома.

А. De La Sierra и соавт. [9] в своем исследовании производили оценку клинического и биохимического профиля, связанного с наличием МАУ, в группе 188 больных эссенциальной гипертензией, ранее не получавших антигипертензивной терапии и не страдающих СД. Уровень экскреции альбумина с мочой определялся в двух суточных сборах мочи. У 42 пациентов (22,3%) была выявлена повышенная скорость экскреции альбумина с мочой (20–200 мкг/мин). У этих пациентов были зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели среднего за 24 часа, дневного и ночного

систолического и диастолического АД, а также более высокие ($p < 0,01$) уровни креатинина, мочевой кислоты плазмы крови и триглицеридов и более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности по сравнению с больными с нормальным уровнем экскреции альбумина с мочой. Во множественном логистическом анализе было показано, что среднее за 24 часа систолическое АД выше 140 мм рт. ст. [odds ratio: 3,19; 95%-й доверительный интервал (CI) — 1,44–7,06] и уровень креатинина плазмы более 88 ммоль/л (odds ratio: 3,08; CI — 1,39–6,84) являются двумя, независимо связанными с увеличенной экскрецией альбумина с мочой, факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы сделали выводы о том, что у больных АГ наличие МАУ связано с повышением АД, а также со степенью нарушения функции почек и с увеличенными уровнями мочевой кислоты и триглицеридов, а также со снижением холестерина липопротеинов высокой плотности.

А.М. Grandi et al. [13] исследовали взаимосвязь МАУ с гиперинсулинемией и семейным анамнезом АГ у 92 больных эссенциальной гипертензией, никогда не получавших антигипертензивной терапии. У 31 больного имела место МАУ (экскреция альбумина с мочой — 30–300 мг/24ч). Измерялись уровни глюкозы и инсулина до и через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки с глюкозой, а также вычислялся индекс периферической активности инсулина ($10^4 / (\text{уровень инсулина}) \times (\text{уровень глюкозы})$) во время пика глюкозы в плазме крови). Группы больных с МАУ и без статистически достоверно отличались лишь по значениям среднего за 24 часа, дневного и ночного систолического и диастолического АД. Доля больных с наследственным анамнезом АГ, а также уровни глюкозы и инсулина натощак и после нагрузки и индекс периферической активности инсулина статистически достоверно не отличались между группами больных с МАУ и нормальными (< 30 мг/24ч) значениями альбумина в моче. При разделении пациентов на основе наличия и отсутствия семейного анамнеза АГ статистически значимых отличий между полученными группами по величине суточной экскреции альбумина с мочой выявлено не было, что противоречит более раннему исследованию P. Valensi и соавт. [40]. Уровень суточной экскреции альбумина с мочой не коррелировал с показателями глюкозы и инсулина. Таким образом, у больных гипертонической болезнью, никогда ранее не получавших антигипертензивной терапии, микроальбуминурия ассоциируется с более высокими значениями АД, однако связь МАУ с генетической предрасположенностью к АГ и гиперинсулинемией не была выявлена.

I. S. Hoffmann et al. [17] исследовали, ассоцииру-

ется ли МС с МАУ или может иметь место в ее отсутствие. Исследование проводилось с участием 70 клинически здоровых лиц. Все участники были разделены на 3 группы: лица с нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), лица с избыточной массой тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ и $< 30 \text{ кг/м}^2$) и лица с ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$). Большие величины ИМТ ассоциировались с высокими значениями АД, уровнем инсулина натощак, триглицеридов, инсулина, глюкозы плазмы крови после нагрузки глюкозой и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. Однако никаких статистически значимых отличий в экскреции альбумина с мочой (мг/24 ч.) между нормостениками ($9,0 \pm 0,9$; median: 9,1), лицами с избыточной массой тела ($11,3 \pm 1,2$; median: 10,5) и лицами с ожирением ($11,1 \pm 1,2$; median: 9,7) не было выявлено. Более того, МАУ не была выявлена ни у одного из исследованных лиц. Для всех лиц вместе, а также для каждой из групп в отдельности, уровни экскреции альбумина с мочой не были связаны с величиной ИМТ, уровнем триглицеридов, холестерина (общего, ЛПНП или ЛПВП), уровнями глюкозы и инсулина натощак и после нагрузки глюкозой. Однако в группе лиц, страдающих ожирением, уровень экскреции альбумина с мочой статистически достоверно был связан с величиной систолического ($r(2): 0,67$; $p < 0,0001$) и диастолического артериального давления ($r(2): 0,55$; $p < 0,0001$). Таким образом, по данным, полученным I.S. Hoffmann et al., ожирение, гиперинсулинемия и дислипидемия сами по себе не способствуют повышению экскреции альбумина с мочой, однако у лиц с ожирением уровень АД и, особенно, систолическое артериальное давление, являются детерминантами уровня альбумина в моче.

Y.I. Kim et al. [18] исследовали, ассоциируется ли МАУ с инсулинорезистентностью независимо от АГ и СД 2 типа. В исследовании участвовали 1 006 лиц, отобранных случайным образом среди жителей Южной Кореи старше 40 лет. Стратификация производилась по результатам теста толерантности к глюкозе (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, лица с нарушенной толерантностью к глюкозе и лица, страдающие) и по наличию или отсутствию АГ. Скорость экскреции альбумина с мочой определялась путем сбора мочи в ночное время. Производилось измерение антропометрических индексов, липидного профиля, измерялись также истинные концентрации инсулина и проинсулина. Распространенность МАУ (скорость экскреции альбумина с мочой от 20 до 200 мкг/мин) оказалась тем выше, чем больше нарушения толерантности к глюкозе имели место (6,0% в группе с нормальной толерантностью к глюкозе, 11,8% – в группе с нарушенной толерант-

ностью и 21,8% – в группе лиц с СД; $\chi^2(2) \text{ trend}=25,9$, $p < 0,001$). У лиц с МАУ были большие значения индекса массы тела, отношения объема талии к объему бедер, систолическое и диастолическое АД, уровень глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки, уровни инсулина и проинсулина плазмы натощак и более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности по сравнению с лицами без МАУ. Во множественном регрессионном анализе ИМТ, диастолическое АД, уровень глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки и уровень инсулина плазмы натощак оказались независимыми факторами, связанными со скоростью экскреции альбумина с мочой. Множественный логистический регрессионный анализ показал, что не только СД и АГ, но и повышенная концентрация инсулина плазмы натощак и отношение объема талии к объему бедер оказались независимыми факторами, связанными с наличием МАУ. При отдельном анализе показателей лиц, не страдающих СД и с нормальными значениями АД, гиперинсулинемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе оставались независимыми показателями, связанными с наличием МАУ. Полученные результаты демонстрируют, что МАУ в общей популяции Кореи ассоциируется с гиперинсулинемией и центральным ожирением, что свидетельствует о том, что МАУ является следствием синдрома резистентности к инсулину независимо от АГ или СД 2 типа.

Целью перекрестного исследования R. Pedrinelli et al. [28] было выявление взаимосвязи между уровнем альбуминурии и МАУ, которые авторы определяли как скорость ночной экскреции альбумина с мочой $> \text{или} = 15 \text{ мкг/мин}$, с инсулинорезистентностью и взаимосвязанными метаболическими нарушениями у пациентов с эссенциальной гипертензией. Исследование проводилось с участием 271 пациента в возрасте 19–77 лет, никогда ранее не получавших антигипертензивную терапию, страдающих неосложненной гипертонической болезнью без сахарного диабета в анамнезе. Каждому больному производилось трехкратное ночное определение уровня альбумина в моче и оценка инсулинорезистентности, как суррогатное определение чувствительности к инсулину. Дополнительно производилось измерение уровня глюкозы и инсулина плазмы крови натощак, а также после нагрузки глюкозой, липидного профиля, индекса массы тела (ИМТ), АД, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по данным эхокардиографии. Авторы обнаружили, что ИМТ, АД и ММЛЖ были статистически значимо больше в верхних квартилях по уровню альбумина в моче, и доля больных с ожирением оказалась в 5 раз большей в верхней четверти по сравнению с нижней. Выявленная статисти-

ческая тенденция не изменилась после коррективы по инсулинорезистентности, тогда как произведение ко-вариантного анализа по уровню систолического АД и ММЛЖ привело к нивелированию статистической значимости различий. У 88 пациентов, имевших фенотипические компоненты МС и явные признаки инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, уровни альбумина в моче и распространенность МАУ оказались сравнимыми с аналогичными показателями 183 пациентов без МС. Авторами сделан вывод о том, что альбуминурия у больных гипертонической болезнью не связана с резистентностью к инсулину и другими компонентами МС. МАУ чаще встречается при сочетании гипертонической болезни с ожирением, что согласуется с более ранними исследованиями, но эта взаимосвязь в большей степени объясняется более высоким уровнем АД, чем инсулинорезистентностью.

R. Scaglione et al. [34] определяли взаимосвязь между уровнем циркулирующего трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF β 1) и экскрецией альбумина с мочой у больных гипертонической болезнью, страдающих ожирением, и у имеющих нормальную массу тела. Исследователи разделили 58 больных в зависимости от величины ИМТ на 3 группы: 16 пациентов с нормальной массой тела (мужчины с ИМТ < 25 кг/м² и женщины с ИМТ < 24,7 кг/м²), 16 больных с избыточной массой тела (мужчины с ИМТ \geq 25 кг/м² и < 30 кг/м², женщины с ИМТ \geq 24,7 кг/м² и < 27,3 кг/м²) и 26 пациентов, страдающих ожирением (мужчины с ИМТ \geq 30 кг/м² и женщины с ИМТ \geq 27,3 кг/м²). Производилось определение экскреции альбумина с мочой с помощью иммунонефелометрической методики, уровень циркулирующего TGF β 1 измерялся с помощью методики ELISA, а уровень азота и креатинина плазмы крови и мочи определялись с помощью рутинных лабораторных методов, а также показателей эхокардиографии. У лиц с ожирением и с избыточной массой тела оказались статистически значимо более высокие показатели экскреции альбумина с мочой и уровня циркулирующего TGF β 1 по сравнению с нормостеничными пациентами ($p < 0,05$), более того, у лиц с ожирением аналогичные показатели оказались выше, чем у пациентов с избыточной массой тела ($p < 0,05$). У всех больных уровень TGF β 1 прямо коррелировал с ИМТ ($r = 0,52$; $p < 0,0001$), АД ($r = 0,31$; $p < 0,02$) и экскрецией альбумина с мочой ($r = 0,57$; $p < 0,0001$). Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что ИМТ, АД и экскреция альбумина с мочой объясняют 47,9% вариативности уровня TGF β 1 в плазме крови ($r = 0,69$; $p < 0,0001$), а также то, что TGF β 1 является лучшим предиктором изменений уровня экскреции альбумина с мочой ($r = 0,60$; $p < 0,0001$). Авторы

сделали выводы о том, что уровень TGF β 1 прямо коррелирует с ИМТ, средним АД и уровнем экскреции альбумина с мочой у больных гипертонической болезнью, а также, что гиперпродукция TGF β 1 может считаться патофизиологическим механизмом прогрессирования нарушений функции почек у больных гипертонической болезнью, страдающих ожирением.

В перекрестном исследовании Third National Health and Nutrition Examination Survey [27] с участием 5360 жителей США была обнаружена взаимосвязь между МАУ и МС, где основными предикторами МАУ оказались величина АД и уровень глюкозы плазмы.

В недавнем перекрестном исследовании, проведенном G. Mulè et al. [23] с участием 353 молодых и среднего возраста больных, страдающих гипертонической болезнью, у 37 % из которых имели место признаки МС (два или более): уровень липопротеинов высокой плотности менее 1,04 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин; уровень глюкозы натощак между 6,1 и 6,94 ммоль/л; триглицериды плазмы крови более 1,69 ммоль/л и объем талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин), было показано, что уровень экскреции альбумина и распространенность МАУ статистически значимо выше у гипертоников с МС даже после коррекции по возрасту, полу, 24-часовым значениям систолического и диастолического АД и длительности течения АГ. Аналогичные результаты были получены при сравнении лиц с ожирением и МС с лицами без МС: так, уровень экскреции альбумина в первой группе лиц был выше, чем во второй [13.9 (6–26.5) и 9.9 (6.6–18) lg min⁻¹; $p=0.04$], после корректировки по возрасту, полу, длительности АГ и уровню АД.

Скорость клубочковой фильтрации

В ряде работ функция почек при АГ и МС оценивалась также и с помощью вычисления СКФ, однако изменения этого показателя функционирования почек в литературе освещены скуднее, чем увеличение секреции альбумина с мочой. Клубочковая гиперфильтрация, признаком которой является увеличение клиренса креатинина, представляет функциональное нарушение деятельности почек, которое предшествует гломерулосклерозу [35], и ассоциируется с ожирением [6] и с инсулинорезистентностью [10].

Важным является возможная роль снижения СКФ в качестве неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний – прежде всего, сердечно-сосудистых, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений, изучение которых активно продолжается в нашей стране и за рубежом [1].

На ранних стадиях АГ было описано снижение почечного кровотока с увеличением периферического сопротивления, однако эти данные подвергаются сомнению, поскольку в других исследованиях не удалось показать различий в величине почечного кровотока между гипертониками и лицами с нормальным АД [35, 15].

Десятилетнее наблюдение за жителями Японии, исходно не страдавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, показало, что риск сердечно-сосудистой смертности возрастает в 1,09 раза при СКФ от 60 до 90 мл/мин, в 1,5 раза – при СКФ от 45 до 60 мл/мин и в 5,52 раза – при СКФ < 30 мл/мин [25]. По данным, полученным G. Andronico et al. [3], в группе, состоящей из 62 больных АГ, не страдающих СД, в сравнении с группой из 25 здоровых лиц с измерением СКФ и почечного кровотока с помощью почечной сцинтиграфии, средняя величина почечного кровотока была статистически значимо снижена у больных с АГ по сравнению с ожидаемыми значениями, вычисленными исходя из пола и площади поверхности тела. Однако средняя СКФ не отличалась статистически достоверно от средних ожидаемых величин.

Снижение СКФ обычно усугубляется с увеличением возраста, однако авторы показали, что взаимосвязь между снижением почечного кровотока и средним 24-часовым диастолическим АД имеет место независимо от возраста [3].

В той же работе показано, что различия между ожидаемыми и измеренными значениями клубочковой фильтрации, вероятно, связаны с инсулинорезистентностью, поскольку лица с более высокой чувствительностью к инсулину продемонстрировали меньшие отклонения данного показателя от рассчитанных средних нормальных значений и более высокую фракцию фильтрации. В ряде более ранних исследований было показано, что инфузия инсулина способствует увеличению СКФ. Так, J.C. Maaten и соавт. [39] показали, что большее увеличение СКФ в течение инфузии инсулина имеет место у лиц с высокой чувствительностью к этому гормону.

D.R. Dengel et al. [10] предположили, что инсулинорезистентность может быть связана с увеличением СКФ и фракции клубочковой фильтрации. Однако это исследование проводилось на небольшом контингенте пожилых лиц, ведущих сидячий образ жизни, страдающих ожирением с почечной недостаточностью средней степени выраженности и не может быть показательным для других групп больных. Более того, взаимосвязь, выявленная авторами данного исследования между резистентностью к инсулину и клубочковой фильтрацией, подвергалась влиянию изменений, вызванных различным потреблением соли с пищей у больных.

В другом исследовании было продемонстрировано, что резистентность к инсулину имеет место при заболеваниях почек даже у лиц с нормальными значениями СКФ [12]. Авторы предположили, что нормальные значения скорости клубочковой фильтрации можно объяснить адаптивными изменениями почечной гемодинамики в ответ на нарушения метаболизма глюкозы.

M. Kubo et al. [21] в исследовании Hisayama на общей популяции Японии показали, что величина, обратная уровню креатинина плазмы, коррелирует с суммой концентрации инсулина натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой. Эти данные согласуются с результатами исследования G. Andronico и соавт. [3], которые свидетельствуют о том, что относительное снижение почечной функции у лиц без патологии почек также может быть связано с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью.

Эти же авторы показали, что у лиц без СД, страдающих АГ, имеет место снижение почечного кровотока, связанное с повышением АД, кроме того, прогрессирующее снижение функции клубочков более выражено и раньше возникает у гипертоников, у которых имеет место инсулинорезистентность и, вероятно, вызвано и усугубляется резистентностью к инсулину. Авторы предположили, что снижение инсулинорезистентности у лиц, страдающих АГ, может способствовать задержке развития гипертонического гломерулосклероза.

J. Chen et al. [7] выявили статистически значимую взаимосвязь между наличием МС и МАУ и также выраженную корреляцию между числом компонентов МС и СКФ менее 60 мл/мин.

В исследовании G. Mulè et al. [23] группы пациентов с МС и без такового не отличались по уровню креатинина в плазме крови и клиренсу креатинина, однако после корректировки по возрасту и другим показателям последний параметр оказался достоверно выше в группе лиц, страдающих гипертонической болезнью с наличием метаболического синдрома.

В недавнем перекрестном исследовании лиц африканского происхождения с исключенным СД было выявлено статистически значимое снижение СКФ и отношения альбумина к креатинину в моче у лиц с несколькими компонентами МС. Отношение альбумин/креатинин мочи было в 4 раза ниже у лиц без признаков МС по сравнению с лицами, у которых имелись 4 признака и более [26]. У лиц с метаболическим синдромом наблюдалась статистически значимая корреляция между показателем альбумин/креатинин мочи и систолическим артериальным давлением, диастолическим артериальным давлением и уровнем глюкозы плазмы натощак. Скорость клубочковой фильтрации статистически

достоверно обратно коррелировала с индексом массы тела и концентрацией лептина плазмы крови.

C. Lorenzo et al. [22] в перекрестном эпидемиологическом исследовании лиц без сахарного диабета и нормоальбуминурией выявили, что снижение скорости клубочковой фильтрации связано с артериальной гипертензией и МС. Низкая скорость клубочковой фильтрации связана с концентрацией инсулина в плазме крови натощак и индексом чувствительности к инсулину. Низкая скорость клубочковой фильтрации также была связана с концентрацией инсулина после коррекции по некоторым показателям, оказывающим влияние на скорость клубочковой фильтрации, но не ассоциировалась с индексом чувствительности к инсулину. Авторы сделали вывод о том, что у лиц без СД и с нормо-

альбуминурией снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с увеличением концентрации инсулина.

Таким образом, в нашем обзоре показано, что имеются противоречивые данные относительно вклада метаболических расстройств в генез нарушения функции почек, проявляющегося в виде увеличения экскреции альбумина с мочой, увеличения и снижения скорости клубочковой фильтрации у больных АГ, что может быть связано с небольшим числом исследуемых групп пациентов, различиями в критериях определения увеличения экскреции альбумина. Очевидна актуальность попыток популяционного подхода к профилактике прогрессирующего необратимого ухудшения функции почек и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [1].

Литература

1. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив, 2007 № 6, с. 5-10.
2. Abuaiisha B, Kumar S, Malik R, Boulton AJ. Relationship of elevated urinary albumin excretion to components of the metabolic syndrome in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 Feb;39(2):93-9.
3. Andronico G, Ferraro-Mortellaro R, Mangano MT, Rom M, Raspanti F, Pinto A, Licata G, Seddio G, Mul G, Cerasola G. Insulin resistance and glomerular hemodynamics in essential hypertension. *Kidney Int.* 2002 Sep;62(3):1005-9.
4. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ* 2007; 177: 361-68.
5. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1998; 41: 694–700.
6. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 2000; 278: F817–22.
7. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289: 2560–2572.
9. De La Sierra A, Bragulat E, Sierra C, Gomez-Angelats E, Antonio MT, Aguilera MT, Coca A. Microalbuminuria in essential hypertension: clinical and biochemical profile. *Br J Biomed Sci.* 2000;57(4):287-91.
10. Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury. *Hypertension.* 1996 Jul;28(1):127-32.
11. ESH-ESC Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25: 1105–1187.
12. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, Ritz E. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int.* 1998 May;53(5):1343-7.
13. Grandi AM, Santillo R, Zanzi P, Broggi R, Imperiale D, Colombo S, Bertolini A, Jessula A, Selva E, Guasti L, Venco A. Microalbuminuria in never-treated hypertensives: lack of relationship to hyperinsulinemia and genetic predisposition to hypertension. *Am J Hypertens.* 2000 Apr;13(4 Pt 1):353-8.
14. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–8.
15. Harrap SB, Cumming AD, Davies DL, Foy CJ, Fraser R, Kamitani A, Connor JM, Lever AF, Watt GC. Glomerular hyperfiltration, high renin, and low- extracellular volume in high blood pressure. *Hypertension.* 2000 Apr;35(4):952-7.
16. Hebert LA, Spetie DN, Keane WF. The urgent call of albuminuria/proteinuria. Heeding its significance in early detection of kidney disease. *Postgrad Med* 2001; 110: 79-82, 87-8, 93-6.
17. Hoffmann IS, Jimenez E, Cubeddu LX. Urinary albumin excretion in lean, overweight and obese glucose tolerant individuals: its relationship with dyslipidaemia, hyperinsulinaemia and blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2001 Jun;15(6):407-12.
18. Kim YI, Kim CH, Choi CS, Chung YE, Lee MS, Lee SI, Park JY, Hong SK, Lee KU. Microalbuminuria is associated with the insulin resistance syndrome independent of hypertension and type 2 diabetes in the Korean population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 May;52(2):145-52.
19. Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end stage renal failure attributed to hypertension and labeled „hypertensive nephrosclerosis“. *J Hypertens* 2004; 22: 1051-5.
20. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32-5.
21. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Hirakata H, Fujishima M. Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kidney Int.* 1999 Jun;55(6):2450-6.
22. Lorenzo C, Nath SD, Hanley AJ, Abboud HE, Haffner SM. Relation of low glomerular filtration rate to metabolic disorders in individuals without diabetes and with normoalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 May;3(3):783-9. Epub 2008 Mar 5.
23. Mul G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiov R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):503-13.
24. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1998; 47: 793–800.
25. Nakamura K., Okamura T, Hayakawa T, et al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA 90. *Circ. J.* 2006;70(8):954-959.

26. Okpechi IG, Pascoe MD, Swanepoel CR, Rayner BL. Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans. *Diab Vasc Dis Res.* 2007 Dec;4(4):365-7.
27. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16: 952–8.
28. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Penno G, Di Bello V, Giorgi D, Pellegrini G, Del Prato S, Mariani M. Microalbuminuria, a parameter independent of metabolic influences in hypertensive men. *J Hypertens* 2003 Jun;21(6):1163-9.
29. Pontremoli R, Leoncini G, Viazzi F, Ratto E, Vaccaro V, Falqui V, Parodi A, Conti N, Tomolillo C, Deferrari G. Evaluation of Subclinical Organ Damage for Risk Assessment and Treatment in the Hypertensive Patient: Role of Microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: S112–S114.
30. Rayner B. Importance of modulating the renin-angiotensin system in preventing renal complications of hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17: 469-80.
31. Redon J, Miralles A, Pascual JM, Bald E, Robles RG, Carmena R. Hyperinsulinemia as a determinant of microalbuminuria in essential hypertension. *J Hypertens.* 1997 Jan;15(1):79-86.
32. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996; 313: 779-84.
33. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782-87.
34. Scaglione R, Argano C, di Chiara T, Colomba D, Parrinello G, Corrao S, Avellone G, Licata G. Central obesity and hypertensive renal disease: association between higher levels of BMI, circulating transforming growth factor beta1 and urinary albumin excretion. *Blood Press.* 2003;12(5-6):269-76.
35. Schmieder RE, Veelken R, Schobel H, Dominiak P, Mann JF, Luft FC. Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Jun;8(6):893-900.
36. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study)*. *J Hypertens* 2006; 24: 541-8.
37. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Risk variables of insulin resistance syndrome in African American and Caucasian young adults with microalbuminuria: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1274–9.
38. Sukhija R, Aronow WS, Kakar P, et al. Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 98: 279-81.
39. ter Maaten JC, Bakker SJ, Sern EH, ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Insulin’s acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin’s acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlation with salt sensitivity in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Oct;14(10):2357-63.
40. Valensi P, Assayag M, Busby M, Paris J, Lormeau B, Attali JR. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996 Jun;20(6):574-9.
41. Whelton PK, He J, Pernerg TV, Klag MJ. Kidney damage in ‘benign’ essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997 Mar;6(2):177-83.

Поступила 08/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-65-38

E-mail: gulandom05@mail.ru

[Шарипова Г.Х. (*контактное лицо) – докторант отдела системных гипертензий, Чазова И.Е. – руководитель отдела системных гипертензий].

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН

Гуревич М.А. *, Архипова Л.В.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра терапии ФУВ, Москва

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеет четкую тенденцию к нарастанию в экономически развитых странах, что, прежде всего, связывают с постарением населения. По-видимому, определенное значение в хронизации СН имеют также успехи в лечении и прогнозе таких заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки сердца.

Эпидемиологические исследования указывают на то, что риск ХСН у женщин составляет 20% (Lloyd-Jones D., 2001; Peterson S. et al., 2002). Заболеваемость ХСН закономерно нарастает у мужчин и женщин с возрастом: у мужчин 70-79 лет она составляет 13/1000, у женщин – 9/1000 (Fox K.F. et al., 2001). Особенно это наглядно в возрасте 80-89 лет: заболеваемость у мужчин 27/1000, у женщин – 22/1000 (Ho K. et al., 1993; Davies M. et al., 2001). Впечатляет, что количество госпитализаций с ХСН в период с 1979 по 1999 гг. выросло на 155%(!), смертность от ХСН в те же сроки возросла на 145% (American Heart Association Dallas, Texas, 2002, 38).

У женщин максимальная распространенность ХСН наблюдается в возрастной группе старше 70 лет (Riedinger M., Dracup K., Brecht M.L., 2002).

Факторы риска ХСН у женщин

Артериальная гипертония (АГ) является частой причиной формирования ХСН у женщин. В классическом Фрамингемском исследовании продемонстрировано, что АГ соответствовала двукратному повышению риска развития ХСН у мужчин и трехкратному – у женщин (Levy B. et al., 1996).

В проспективном исследовании Hoffman R., Psaty V.M., Kronmal R.A. (1994) показано, что у женщин, страдающих ИБС, риск формирования ХСН по сравнению с мужчинами в 2,7 раза больше. Частота развития ИМ у женщин меньше, чем у мужчин, однако в постинфарктном периоде СН развивается значимо чаще (46% и 22% соответственно) Levy D. et al., 1996.

Ожирение у женщин имеет большее значение для развития ХСН по сравнению с мужчинами (Chen Y.T. et al., 1999).

Ожирение у женщин влияет на проявления гипопункции ЛЖ, повышение метаболической нагрузки с ростом сердечного выброса, повышение давления наполнения ЛЖ, дальнейшим нарастанием его гипопункции.

У *курящих* женщин развитие ИМ по сравнению с некурящими увеличено в 2,2 раза, у мужчин же – в 1,42 (He J., Ogden L.Y., Bazzanol A. et al., 2001). Имеются сведения о большей восприимчивости женщин к воздействию никотина (Davis M., 1998).

Обнаружена повышенная биодоступность и большая кардиотоксичность женщин к *алкоголю*, что проявляется более частым развитием алкогольной миокардиодистрофии по сравнению с мужчинами (Fernandez- Sola J. et al., 1997).

При ХСН фибрилляция предсердий чаще отмечается у женщин, причем именно в этой группе летальность на 34% выше, чем у больных без фибрилляции предсердий (Benjamin E. et al., 1994; 1998).

По материалам Фрамингемского исследования, у женщин с *сахарным диабетом* (СД) масса ЛЖ на 10% больше, чем у пациенток с ХСН без СД. ЭхоКГ признаки ХСН при наличии СД встречаются в 2 раза чаще у мужчин и в 5 раз – у женщин (Lloyd-Jones D. et al., 2002). Следует подчеркнуть, что в большинстве исследований по ХСН женщины составляют значительно меньшую выборку. Так, в обстоятельном анализе Jessup M., Pina J. (2004), включавшем данные 15 рандомизированных исследований с общим числом участников 47.442, когорты женщин включала 10.907, что составляет лишь 23% от общего числа.

Эти же авторы выявили, что женщины и мужчины значительно различались по факторам риска. Так, у женщин чаще отмечались более старший возраст, СД, АГ, тенденция к большей частоте сердечных сокращений. Следовательно, женская популяция больных с ХСН имеет определенные особенности, которые необходимо учитывать при фармакотерапии.

Принципиально базисная терапия ХСН у женщин не отличается от таковой у мужчин.

Однако, по-видимому, следует учитывать определенные особенности фармакотерапии ХСН у женщин, касающиеся некоторых групп лекарственных средств.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) входят, как основной препарат, в лечение ХСН вне связи с ее этиологией и возрастом пациентов.

Однако, анализ многих клинических исследований с использованием иАПФ показал их меньшую эффективность и худший прогноз при лечении ХСН у женщин, чем у мужчин (Shekelle P.Y. et al., 2003;

Jochman N. et al., 2005). В этом плане заслуживает внимания программа CHARМ (Pfeffer M.A., Swedberg K., Yranger C.V. et al., 2003), результаты которого объективно демонстрируют эффективность АРА – кандесартана – в отношении исходов ХСН вне зависимости от возраста и пола.

В исследованиях Keyhan Y. et al (2007), Hudson M et al. (2007) на большом клиническом материале – 19.698 пациентов с ХСН в возрасте 65 лет и старше – показано, что эффективность и прогностическая оценка женщин, получавших АРА, была достоверно выше по сравнению с пациентами, лечеными иАПФ.

У мужчин картина была иной- эффективность и выживаемость были достоверно выше при использовании иАПФ.

У женщин с ХСН преимущество АРА отмечалось как при наличии АГ, так и при ее отсутствии.

У мужчин с ХСН и АГ эффективность АРА по сравнению с иАПФ была ниже.

Следовательно, у женщин с ХСН для блокады РААС приоритетной следует, по-видимому, считать терапию АРА, а не иАПФ.

Вопрос о преимуществе АРА перед иАПФ при лечении ХСН требует дальнейшего изучения.

В качестве возможных предположений следует учитывать особенности клиники СН у женщин, заключающиеся в частоте диастолической дисфункции, наличии значительного числа пациенток с неишемической этиологией ХСН; при ИБС у женщин достаточно часто возникает микроваскулярная дисфункция или обнаруживаются интактные эпикардальные коронарные артерии, следует также учитывать особенности функционирования АПФ у женщин.

В настоящее время особый интерес вызывает потенциальная возможность назначения АРА в качестве препаратов, уменьшающих проявления застойной сердечной недостаточности. При длительно текущей ХСН происходит частичная смена пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II с системного (при помощи АПФ) на химазный (непосредственно в тканях), при этом отсутствует субстрат для работы иАПФ и желаемого эффекта от лечения можно не достигнуть. В этой связи АРА представляет особый интерес в качестве препаратов для лечения ХСН, эффективность которых доказана исследованиями CHARМ, Val-HeFT, VALUE. Действуя на конечном этапе ренин-ангиотензинового каскада, эти препараты блокируют эффекты ангиотензина, независимо от того, образован ли он системно в РАС или местно (в кардиомиоцитах) через альтернативные пути с участием вазопептидаз (в том числе, химазы).

Использование β -адреноблокаторов при ХСН у женщин представляется особо перспективным, причем имеются различия в эффективности отдельных β -адреноблокаторов.

Остановимся на трех β -адреноблокаторах, которые, по-видимому, следует рекомендовать для лечения ХСН у женщин.

Бета-адреноблокатор небиволол – высокоселективный препарат, оказывающий моделирующее действие в отношении оксида азота (NO) эндотелием сосудов с последующей вазодилатацией. Сочетание β_1 – блокирующего и вазодилатирующего эффектов посредством высвобождения NO указывает на небиволол, как весьма перспективный препарат для лечения ХСН у женщин. Это обусловлено более пожилым возрастом женщин с ХСН, частотой неишемической этиологии, возможностью воздействия на сосудистую эндотелиальную дисфункцию, присущую небивололу.

Исследование SENJORS (2004) с небивололом, включавшее более 2.100 больных с ХСН старше 75 лет продемонстрировало достоверное снижение суммарного числа госпитализаций и смертей на 14%. Было показано, что небиволол достоверно увеличивает выживаемость именно женщин.

Метопролол сукцинат – современный селективный β_1 -адреноблокатор, рекомендуемый для лечения ХСН, в том числе при СН у женщин. Отличается высокой безопасностью и благоприятным профилем переносимости. Стартовая доза – 25 мг/сут., целевая 100 мг/сутки.

Карведилол блокирует α_1 - и β_2 – адренорецепторы, обладает антипролиферативными свойствами. Доза – 3, 125 мг → 6, 25 мг → 12, 5 мг → 25 мг/ 2 раза в сутки. Кроме того, препарат обладает вазодилатирующим и антиоксидантным действием. Один из наиболее эффективных β -адреноблокаторов при лечении ХСН, обусловленной неишемическими заболеваниями сердца, что делает этот препарат перспективным при СН у женщин.

Таким образом, среди весьма разнородной группы β -адреноблокаторов, по-видимому, наиболее эффективными являются β -адреноблокаторы, имеющие вазопротективные, вазодилатирующие и антиоксидантные свойства – небиволол, метопролол сукцинат и карведилол.

Назначение недигидропиридиновых АК больным с дисфункцией ЛЖ в форме кратковременных курсов может вызвать ухудшение течения ХСН, а их длительное использование способно усилить декомпенсацию ХСН, вызвать ИМ (Packer M. et al., 1985; Yoldstein R.E. et al., 1991).

Дигидропиридиновый АК амлодипин может использоваться при лечении некоторых групп больных ХСН.

Так, в исследовании ACCT (Kloner R.A. et al., 1996) представлены первые данные об эффективности амлодипина у женщин. Еще более положительные результаты получены в исследовании PRAJSE (Packer M. et al., 1996) у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ < 21%).

Срок лечения – 6-33 месяца, доза амлодипина – 5-10 мг/сут.

У пациентов с неишемической этиологией СН (преимущественно женщины!) препарат уменьшал риск фатальных и нефатальных событий на 31%, риск смерти – на 46%. Терапия амлодипином достоверно снижала риск смертности от любой причины у женщин на 38%, у мужчин – только на 8%.

Следовательно, применение АК (амлодипина!) при лечении ХСН у женщин, по-видимому, может быть объяснено с патогенетических позиций. Однако, требу-

ется подтверждение этого положения в новых крупных рандомизированных клинических исследованиях.

Отсутствуют сведения о наличии особенностей действия и их эффективности у женщин и мужчин в отношении диуретиков, сердечных гликозидов и других препаратов, используемых в лечении ХСН.

При назначении лекарственных средств при лечении ХСН следует учитывать определенные особенности мужчин и женщин в плане фармакотерапевтических подходов. В компоненты терапии женщин с СН следует включать АРА и некоторые β -адреноблокаторы.

Поступила 18/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

129110, г. Москва, Проспект Мира, 51-8

[Гуревич М.А. (*контактное лицо) – профессор кафедры терапии ФУВ, Архипова Л.В. – науч.сотр.].