



**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.
Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Искандеров Б.Г. (Пенза)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Скибицкий В.В. (Краснодар)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталев О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K. G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskis (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

№ 6 (80)

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 «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica»
directly: <http://www.periodicals.ru>

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

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

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 4** Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т.
Врачебная оценка тяжести состояния больных с артериальной гипертензией и ее связь с частотой обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования АФИНА
- 13** Корочкин И.М., Федулаев Ю.Н., Бабаев А.В., Гоголев Д.Е., Рейнер О.В., Федосеева О.С., Мильцын А.А., Кузьменкова Л.В.
Некоторые электрокардиографические аспекты вторичных кардиомиопатий, обусловленных хроническими паренхиматозными заболеваниями печени, в зависимости от преобладания ведущего печеночного синдрома

ORIGINAL ARTICLES

- 4** Glezer M.G., Saygitov R.T.
Medical assessment of arterial hypertension severity and its association with seeking urgent medical assistance: ATHENA Study results
- 13** Korochkin I.M., Fedulaev Yu.N., Babaev A.V., Gogolev D.E., Reyner O.V., Fedoseeva O.S., Miltyn A.A., Kuzmenkova L.V.
Electrocardiographic aspects of secondary cardiomyopathy in hepatic parenchymal disease, and their association with the leading hepatic syndrome

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 19** Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Соломонова Л.А., Савенкова А.М.
Комбинированное мониторирование диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью

STUDY METHODS

- 19** Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N., Borshchevskaya M.V., Solomonova L.A., Savenkova A.M.
Combined monitoring of diuresis and blood pressure in patients with arterial hypertension and heart failure

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 25** Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Твердова Н.А.
Возможности терапевтической кардиоцитопroteкции в комплексной терапии ИБС
- 29** Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Сарманов Ф.А.
Роль гипотензивных препаратов в лечении цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертензии
- 34** Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П.
Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией
- 40** Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К.
Профилактическая эффективность пропafenона у больных с рецидивирующими формами фибрилляции предсердий

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 25** Shostak N.A., Smolenskaya O.G., Panov A.V., Klimenko A.A., Andriyashkina D.Yu., Tverdova N.A.
Cardioprotection potential in coronary heart disease treatment
- 29** Makhkamova N.U., Khodzhaev A.I., Khodzhaev A.A., Salimova N.R., Shakirov M.R., Sarmanov F.A.
The role of antihypertensive medications in the management of cerebrovascular complications in arterial hypertension
- 34** Khlebodarov F.E., Turikov P.Yu., Mikhin V.P.
Endothelial dysfunction and its correction with cytoprotectors in patients with stable effort angina and arterial hypertension
- 40** Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K.
Preventive effectiveness of propafenone in patients with recurrent atrial fibrillation



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 45 Минаков Э.В., Кудашова Е.А.
Афобазол и пиразидол в комплексном лечении
пациентов с ишемической болезнью сердца
и коморбидными тревожно-депрессивными
расстройствами
- 49 Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д.
Эффективность мексикора у больных
с хронической сердечной недостаточностью
и метаболическим синдромом

- 45 Minakov E.V., Kudashova E.A.
Aphobazolum and pyrazidol in a complex treatment
of the patients with coronary heart disease and anxiety
and depressive disorders
- 49 Statsenko M.E., Turkina S.V., Evtтерева E.D.
Mexicor effectiveness in patients with chronic
heart failure and metabolic syndrome

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 56 Барт Б.Я., Ларина В.Н.
Блокада левой ножки пучка Гиса при
хронической сердечной недостаточности:
клинико-прогностическая значимость
- 62 Задионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В.,
Нестеренко О.И., Миронова М.А.
Артериальная гипертензия и хроническая
обструктивная болезнь легких: клинико-
патогенетические параллели и возможности
терапии
- 69 Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А.,
Патарая С. А., Батыралиев Т. А.,
Ниязова-Карбен З. А., Месут Ишлек
Современная медикаментозная терапия легочной
артериальной гипертензии

- 56 Bart B.Ya., Larina V.N.
Left bundle branch block in chronic heart failure:
clinical and prognostic value
- 62 Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Fedorova I.V.,
Nesterenko O.I., Mironova M.A.
Arterial hypertension and chronic obstructive
pulmonary disease: clinico-pathogenetic parallels
and therapeutic potential
- 69 Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A.,
Pataraya S.A., Batyraliev T.A.,
Niyazova-Karben Z.A., Mesut Ishlek
Modern pharmaceutical treatment of pulmonary
arterial hypertension

ЛЕКЦИИ

LECTURES

- 80 Колпаков Е.В.
Немедикаментозное лечение аритмий
сердца (нарушения ритма сердца –
клиника, физиология, патофизиология,
электрофизиология, лечение)
- 87 Гуревич М.А.
Некоторые особенности современного
инфекционного эндокардита
- 93 Перечень материалов, опубликованных
в “Российском кардиологическом журнале”
в 2009 году

- 80 Kolpakov E.V.
Non-pharmaceutical treatment of cardiac
arrhythmias (cardiac arrhythmias – clinics,
physiology, electrophysiology, and treatment)
- 87 Gurevich M.A.
Some features of modern infectious endocarditis
- 93 Articles published in 2009

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

Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя

ВРАЧЕБНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЕЕ СВЯЗЬ С ЧАСТОТОЙ ОБРАЩЕНИЯ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ПО ЭКСТРЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АФИНА

Глезер М.Г.^{1,2*}, Сайгитов Р.Т.²

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова¹, Москва; Городская клиническая больница № 59², Москва

Резюме

Представлены результаты изучения врачебной оценки тяжести состояния больных с артериальной гипертензией и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям (в службу “Скорая помощь” или госпитализации). Показано, что врачи в своем представлении о тяжести состояния больных АГ более всего опираются на оценку больным своего самочувствия, уровень его систолического артериального давления и собственную оценку эффективности ранее проводимой терапии АГ. При определении вероятности неблагоприятного развития АГ оценка врачами тяжести состояния больных АГ характеризовалась невысокой прогностической ценностью (чувствительность — 51%, специфичность — 74% для оценки с помощью визуальной аналоговой шкалы — ВАШ, ≥ 55 баллов). Более точным инструментом оценки риска обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям являлась шкала риска SCORE (величина риска $\geq 2,4\%$). Дополнительное преимущество при прогнозировании указанных событий дает применение ВАШ для оценки пациентом своего самочувствия. Применение всех трех способов оценки риска позволяет достичь чувствительности 90%, хотя специфичность такого подхода невысока — всего 34%. По результатам исследования также установлено, что врачи соотносят собственное мнение о тяжести состояния больных АГ с необходимостью применения у более тяжелых пациентов большего числа антигипертензивных средств. Однако в группе пациентов с врачебной оценкой тяжести состояния ≥ 55 баллов по ВАШ в результате добавления к терапии индапамида контролируемого высвобождения удалось достичь существенного снижения риска обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям — отношение шансов составило 0,36 (95% доверительный интервал 0,20 — 0,73). В группе “нетяжелых”, по мнению врачей, больных этот эффект зафиксирован не был.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогнозирование, риск, визуально-аналоговая шкала, индапамид ретард, тяжесть состояния, самочувствие, госпитализация, скорая помощь.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития кардио- и cerebro-васкулярных заболеваний и их осложнений в ряде индустриально развитых стран мира, в том числе и в России [1 — 3]. В США с высоким артериальным давлением (АД) связан почти каждый второй случай сердечно-сосудистой смерти (первое ранговое место в ряду таких общепризнанных факторов риска как избыточный вес, гиподинамия, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, курение и др.) [2]. Полагают, что у женщин именно АГ является доминирующим фактором риска сердечно-сосудистой смертности, тогда как у мужчин — курение [2]. Это подтверждают и результаты российского популяционного исследования, продемонстрировавшие, что высокое систолическое АД может быть причиной почти 50% случаев ишемической болезни сердца и 85% случаев мозгового инсульта у женщин (у мужчин — 39 и 62%, соответственно) [1]. Более высокое атрибутивное

значение АГ у женщин было установлено и в исследовании INTERHEART, согласно результатам которого высокое АД является более важным предиктором развития инфаркта миокарда у женщин, у мужчин (популяционный атрибутивный риск составил 36 и 20% соответственно). Эти различия были особенно заметны в группе лиц в возрасте до 60 лет: АГ у женщин была связана с 4-кратным увеличением риска развития инфаркта миокарда, что было вдвое выше величины риска у мужчин [4].

Представленные выше данные еще раз подчеркивают важность снижения высокого АД для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и наступления смерти от этих причин. Роль врачей первичного звена здравоохранения в этом процессе представляется ключевой. Вместе с тем в реальной клинической практике врачи часто встречаются с гетерогенной популяцией больных АГ, отличающихся не только по уровню АД, но и по возрасту, наличию и степени выраженности других факторов риска,

приверженности больных проводимому лечению. Эти условия создают значительные трудности при определении тактики лечения больного: интенсивности антигипертензивной терапии, необходимости ее дополнения другими лекарственными средствами с доказанной эффективностью (аспирин, гиполипидемические препараты), периодичности контроля состояния больного и многое другое.

Недостаточная эффективность лечения АГ может быть связана также и с недооценкой врачами особенностей течения заболевания у конкретного пациента и, в частности, с ошибками в оценке прогноза течения болезни. Так, например, по данным P. Friedmann et al, у больных с изолированной систолической АГ врачи амбулаторной практики, с одной стороны, часто переоценивают 5-летний риск развития инсульта и, с другой стороны, — эффективность антигипертензивной терапии [5]. Невысокая точность врачебной оценки суммарного риска больных АГ (по сравнению с оценкой, рассчитанной с помощью многофакторной модели риска, или известным, по данным проспективного наблюдения, абсолютным риском) была отмечена и в ряде других исследований [6 – 8].

Целью настоящего исследования, выполненного в рамках эпидемиологической программы АФИНА, явилось изучение врачебной оценки тяжести состояния больных АГ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям.

Материал и методы

Подробное описание протокола эпидемиологического исследования АФИНА представлено нами ранее [9]. Коротко: в эпидемиологическое, многоцентровое, проспективное исследование включали женщин с АГ, последовательно обратившихся в поликлинику за медицинской помощью по любому поводу (всего включено 2862 пациента). В исследовании приняли участие 293 врача амбулаторного звена в 56 городах Российской Федерации. Согласно протоколу исследования, женщин с неконтролируемой АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или $\geq 130/80$ мм рт. ст. у больных сахарным диабетом) рандомизировали (1:1) в группу произвольной тактики лечения (терапия на усмотрение врача) и в группу активной терапии (добавление к лечению индапамида контролируемого высвобождения 1,5 мг 1 раз в сутки). Длительность наблюдения составила 12 недель.

В ходе исследования врачам предлагалось с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) оценить тяжесть состояния женщин с АГ. Шкала представляла собой горизонтальный отрезок, в соответствии с длиной которого врачу следовало соизмерить его суждение о тяжести состояния больного. При этом слева отрезок был ограничен опре-

делением “здоров”, справа — “тяжелое”. В индивидуальной регистрационной карте (ИРК) присутствовало две ВАШ. Первая шкала была размещена на странице, которую врач заполнял при первом визите больного (этап включения в исследование), вторая — на странице третьего визита (этап завершения исследования). Шкалы были неодинаковой длины, что было сделано для предупреждения копирования повторной оценки. При обработке массива данных результаты оценки тяжести состояния по ВАШ нормировали к диапазону значений от 1 до 100 баллов. Нормирование производили путем умножения исходного значения оценки тяжести на коэффициент, полученный в результате деления длины отрезка ВАШ на 100.

При включении в исследование врачи оценивали также и эффективность ранее проводимого лечения АГ по 10-балльной шкале, где 1 баллу соответствовала минимальная, 10 — максимальная эффективность терапии.

С помощью ВАШ анализировали собственное самочувствие и больные АГ. Женщине предлагалось оценить его в соответствии со следующей рекомендацией: “Приведенный ниже отрезок вмещает весь спектр Вашего возможного самочувствия, от абсолютного здоровья (*слева*) до предельно плохого состояния (*справа*). Пожалуйста, отметьте крестиком, какому положению на этом отрезке соответствует Ваше самочувствие **СЕГОДНЯ**”. При этом слева отрезок был ограничен фразой: “Самое **хорошее** самочувствие, какое я только могу себе представить”, справа: “Самое **плохое** самочувствие, какое я только могу себе представить”. Результаты оценки самочувствия так же, как и в случае с врачебной оценкой были, нормированы к диапазону значений от 1 до 100 баллов. Оценка самочувствия больными была выполнена дважды, исходно и при завершении исследования (через 12 недель).

Объективную оценку тяжести состояния больных проводили с помощью алгоритма SCORE (10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений), учитывающего пол и возраст пациента, уровень его АД и общего холестерина, курение [10].

В качестве конечной точки в данном исследовании учитывались случаи вызова бригады “Скорой помощи” (СП), госпитализации по причине высокого АД или сердечно-сосудистого заболевания, а также случаи смерти от этих причин. Согласно протоколу исследования, информация о наступлении этих конечных точек фиксировалась врачами в ИРК. Период регистрации — 12 недель наблюдения.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Количественные показатели

Таблица 1

Общая характеристика женщин с АГ, включенных в исследование (n=1998)

Показатель	Нет данных, абс. (%)	Значение
Возраст, годы ≥65 лет, абс. (%)	4 (<1)	56 ± 11 441 (22)
В анамнезе		
Группа риска АГ: 1 2 3 4	101 (5)	49 (3) 482 (25) 782 (41) 584 (31)
САД максимальное, мм рт. ст.	25 (1,3)	184 ± 26
ДАД максимальное, мм рт. ст.	162 (8,1)	105 ± 13
Стенокардия, абс. (%)	11 (<1)	555 (28)
Инфаркт миокарда, абс. (%)	---	89 (4)
Инсульт, абс. (%)	---	45 (2)
Хроническая СН, абс. (%)	2 (<1)	560 (28)
Сахарный диабет, абс. (%)	3 (<1)	336 (17)
При включении в исследование		
САД, мм рт. ст.	71 (4)	159 ± 17
ДАД, мм рт. ст.	72 (4)	95 ± 10
ЧСС, уд/мин	119 (6)	76 ± 9
Эффективность ранее проводимого лечения АГ, баллы	165 (8)	5,4 ± 2,3
Самочувствие больных, баллы	53 (3)	49 ± 20
Риск SCORE, %*	214 (11)	4,2 ± 5,9

Примечание: СН – сердечная недостаточность, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, ЧСС – число сердечных сокращений; * при расчете риска по шкале SCORE не учитывалась переменная “курение” из-за отсутствия этого пункта в ИРК.

представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. В отдельных случаях для более полного описания количественных показателей использовалась медиана (25;75 процентиля). Гипотезы о равенстве средних значений в независимых группах проверялись с помощью дисперсионного анализа (тест ANOVA, для попарного сравнения использовался критерий Бонферрони). При изучении изменения количественных показателей в ходе исследования для проверки гипотез использовался *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. В некоторых случаях величину изменения количественного признака корректировали с учетом других показателей. Коррекция проводилась с помощью одномерной общей линейной модели (General Linear Model). Дискретные величины представлены в виде частот (число наблюдений к общему числу обследованных в %). Для сравнения дискретных величин использован критерий Пирсона. Изменение дискретных признаков в ходе исследования анализировалось с помощью критерия МакНимара. Связь отдельных (независимых) признаков с вероятностью наступления клинического события изучалось с помощью одно- или многофакторной бинарной логистической регрессии, результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). Связь независимых

признаков с количественной (зависимой) переменной анализировали с помощью линейного регрессионного анализа. Поиск независимых факторов, ассоциированных с клиническим событием или величиной количественного признака, осуществлялся методом пошагового исключения. Атрибутивное значение отдельных переменных определяли по величине χ^2 (рассчитанной по Wald), многофакторной модели – по критерию Найджелкерка с вычислением величины R^2 . Пороговый прогностический (для случаев обращения за медицинской помощью) уровень врачебной оценки тяжести состояния больных АГ определяли на основании результатов ROC-анализа или расчета площади под характеристической кривой. Данный метод позволяет установить значение изучаемой переменной, которое характеризуется наилучшим соотношением чувствительности и специфичности. Результат теста >0,50 (максимальное значение 1,0) при $p < 0,05$ свидетельствует об информативности переменной. Гипотеза о равенстве средних или частоты событий отвергалась при $p < 0,05$. В отдельных случаях как статистически значимый рассматривался уровень $p < 0,06$.

Результаты исследования

При включении в исследование врачи оценили тяжесть состояния у 1998 (70%) женщин. Врачи,

Таблица 2

Переменные, ассоциированные с тяжестью состояния больных АГ, определенной их лечащим врачом

Показатель	β	p
Самочувствие пациента (оценка пациента)	0,247	0,001
Систолическое АД	0,140	0,001
Эффективность ранее проводимого лечения АГ	-0,117	0,001
Возраст	0,107	0,001
Стенокардия напряжения в анамнезе	0,096	0,001
Стаж работы врача	-0,091	0,001
Хроническая болезнь почек в анамнезе	0,087	0,001
Индекс массы тела	0,081	0,001
Группа риска АГ	0,080	0,004
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,068	0,003
Сахарный диабет в анамнезе	0,068	0,016
Уровень глюкозы натощак	0,061	0,029
Гипертрофия миокарда левого желудочка	0,058	0,016
Бронхиальная астма	0,056	0,011
Число обращений пациента в поликлинику в течение 12 недель до включения в исследование	0,056	0,015
Настоящий визит в поликлинику по причине высокого АД	0,051	0,024

не представившие такой оценки в ИРК, отличались большим стажем работы (18 ± 12 лет по сравнению 15 ± 10 годами у врачей, определивших тяжесть состояния больного; $p < 0,001$). Женщины, тяжесть состояния которых врачами не оценивалась, были сопоставимы с остальной группой больных по возрасту и частоте основных факторов сердечно-сосудистого риска, но имели исходно более высокое систолическое АД (161 ± 17 и 159 ± 17 мм рт. ст., соответственно; $p = 0,006$).

Общая характеристика женщин с известной на момент начала исследования врачебной оценкой тяжести их состояния, представлена в табл. 1. Около 20% женщин были пожилого возраста, 72% находились в постменопаузальном периоде. Более 70% женщин были отнесены врачами к группам высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, каждая четвертая страдала от стенокардии напряжения, столько же — от хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет был диагностирован у каждой шестой больной. Эффективность ранее проводимого лечения АГ была оценена врачами как средняя, оценка от 4 до 6 баллов (по 10-балльной шкале) была отмечена в 43% случаев.

Сами женщины часто определяли свое самочувствия как “среднее” — в 40% случаев оценка по ВАШ была в пределах 40 — 60 баллов по 100-балльной шкале. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений АГ по шкале SCORE $\geq 3\%$ (пороговое значение для минимально значимого риска в российской популяции [10]) был определен у 689 (39%) женщин. Тяжесть состояния “ниже среднего” (< 50 баллов) была оценена врачами в 1283 (64%) случаях. Средняя оценка тяжести состояния женщин с АГ, данная врачами, составила 43 ± 18 балла, медиана — 42 (29;56) балла.

Анализ 45 показателей, которые включали в себя анамнестические данные (наличие сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета 1 или 2-го типов, хронического заболевания легких, почек и печени, онкологического заболевания, переломы костей в анамнезе, наследственная отягощенность по инфаркту миокарда, инсульту или случаям смерти от этих причин), результаты объективного (АД, ЧСС) и лабораторного (уровень холестерина, глюкозы натощак, креатинина) обследования, субъективную врачебную оценку эффективности ранее проводимого антигипертензивного лечения, оценку самочувствия пациента, число обращений за медицинской помощью (в поликлинику, вызов бригады СП и госпитализации в течение 12 недель до начала исследования), стаж работы врачей, показал, что с врачебной оценкой тяжести состояния женщин с АГ были связаны 16 характеристик (табл. 2). Из их числа оценка тяжести состояния больной была наиболее сильно связана с оценкой самочувствия, сделанной самим пациентом, с исходным уровнем систолического АД и эффективностью ранее проводимой терапии АГ (чем ниже она была, тем более тяжелым врачи считали тяжесть состояния больной). Кроме того, мнение врачей о тяжести состояния больных АГ базировалось на учете таких факторов сердечно-сосудистого риска как преклонный возраст, наличие стенокардии напряжения, высокий индекс массы тела, группа риска АГ, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет, уровень глюкозы натощак, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка. При определении тяжести состояния врачи, по всей видимости, учитывали также и наличие у женщин с АГ хронического заболевания почек и бронхиальной астмы.

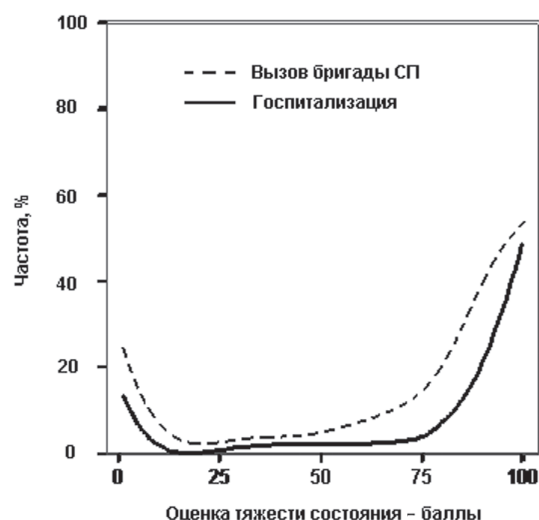


Рис. 1. Связь оценки врачами тяжести состояния женщин с АГ и частота их обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям.

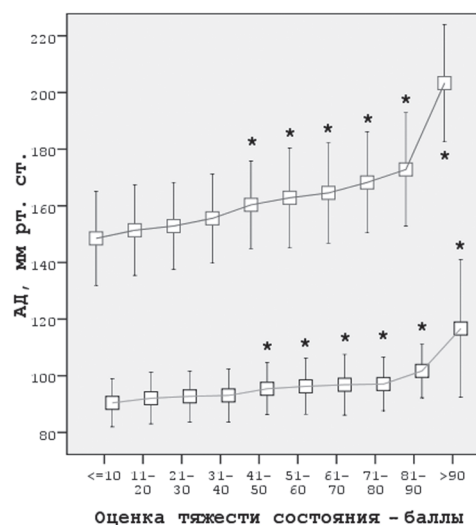


Рис. 2. АД у больных с разной врачебной оценкой тяжести их состояния в начале исследования.

Примечание: * $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе больных с оценкой тяжести состояния ≤ 10 баллов.

Величина оценки тяжести состояния женщин зависела и от стажа работы врача: чем больше он был, тем ниже была оценка. И, наконец, более тяжелым врачи посчитали состояние женщин, обращавшихся за последние 3 мес на прием, а также тех, чей настоящий визит был связан с высоким АД.

Вместе с тем, не было отмечено связи тяжести состояния женщин, по мнению врачей, с частотой их обращения в течение последних 3 мес за медицинской помощью по экстренным показаниям (вызов бригады СП и/или госпитализации по причине высокого АД или сердечно-сосудистого заболевания).

Атрибутивное значение 16 факторов (R^2), ассоциированных с врачебной оценкой, было равно 38%. Этот результат указывает на то, что врачебное представление о тяжести состояния больных АГ лишь отчасти базировалось на объективных данных и результатах проводимой терапии. В значительной мере оно было интуитивным или,

по крайней мере, не объяснялось клиническими характеристиками АГ, наличием и выраженностью общеизвестных факторов сердечно-сосудистого риска.

За 12-недельный период наблюдения в службу СП хотя бы однократно по поводу высокого АД или сердечно-сосудистого заболевания обратились 112 (5,6%) женщин, из них 31 (28%) – более одного раза. Госпитализированы вследствие этих же причин были 48 (2,4%) женщин, в том числе и 4 – по причине тяжелого сердечно-сосудистого события (инфаркта миокарда или инсульта). Средняя длительность госпитализации составила 14 ± 3 дней.

Связь исходной оценки врачами тяжести состояния женщин с АГ и частоты их обращений за медицинской помощью была U-образной как для случаев вызова бригады СП, так и случаев госпитализации в стационар (рис. 1).

Недооценка риска у больных с наименее тяжелым, по мнению врачей, состоянием (оценка ≤ 10 баллов по ВАШ) могла быть вызвана относительно низким

Таблица 3
Прогностическая ценность (величина ROC*) врачебной оценки тяжести состояния больных АГ, оценки их самочувствия и величины риска SCORE (n=1745)

Параметр	Вызов бригады СП	Госпитализация	Вызов СП и/или госпитализация
Врачебная оценка тяжести состояния	0,66 (0,60 – 0,73)	0,63 (0,54 – 0,72)	0,65 (0,60 – 0,71)
Самочувствие больного	0,61 (0,54 – 0,67)	0,72 (0,64 – 0,79)	0,63 (0,58 – 0,68)
Риск SCORE	0,68 (0,63 – 0,73)	0,73 (0,67 – 0,79)	0,68 (0,64 – 0,73)

Примечание: * значение ROC представлено вместе с 95% ДИ. В случаях, когда ДИ величины ROC перекрывает значение 0,5, говорят о том, что изучаемая переменная не позволяет прогнозировать наступление события, в нашем случае – обращение за медицинской помощью по экстренным показаниям, т. е. прогноз врачей позволяет это сделать не точнее, чем при бросании монеты. Кроме того, принято считать, что величина ROC в диапазоне до 0,70 свидетельствует о слабой, 0,70-0,79 – умеренной, 0,80-0,89 – хорошей, а $\geq 0,90$ – отличной прогностической ценности изучаемой переменной.

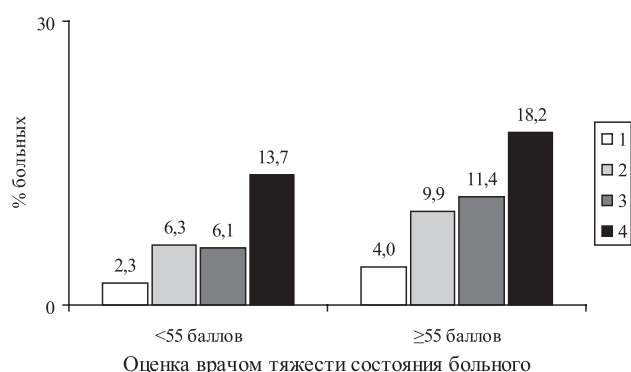


Рис. 3. Частота обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Дополнение оценки тяжести состояния больной, данной врачом, определением больной собственного самочувствия и величиной риска SCORE

Примечание: 1 – оценка своего самочувствия больным (по ВАШ) <54 баллов/риск SCORE <2,4%; 2 – ≥54 баллов/<2,4%; 3 – <54 баллов/≥2,4%; 4 – ≥54 баллов/<2,4%.

исходным уровнем их АД (рис. 2). При изучении анамнеза больных этой группы оказалось, что высокий риск обращения за медицинской помощью у них был связан с наличием стенокардии напряжения, которая присутствовала у 83% женщин, обратившихся за медицинской помощью, и лишь у 8% тех, кто не обращался за ней в течение 12 недель ($p < 0,001$). Этот результат был подтвержден и при проведении многофакторного анализа, учитывавшего возраст и прочие факторы сердечно-сосудистого риска.

Следует отметить, что прогностическое значение оценки врачами тяжести состояния больных АГ, в целом было невысокое (табл. 3). При анализе случаев вызова бригад СП прогностическое значение врачебной оценки было сопоставимо с таковым у индекса риска SCORE. Более того, случаи госпитализации

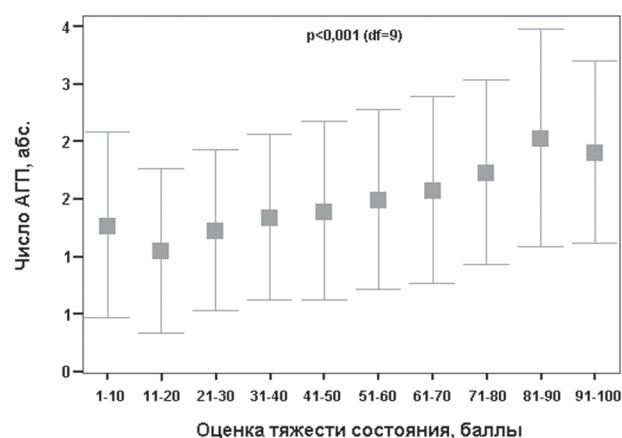


Рис. 4. Число антигипертензивных препаратов, принимаемых больными АГ до начала исследования.

Примечание: учитывались препараты 5 основных классов антигипертензивных средств, рекомендованных для терапии больных АГ.

врачебная оценка дифференцировала хуже, чем оценка самочувствия, данная пациентом, и хуже чем оценка риска SCORE. В целом, случаи обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям указанные индексы (врачебная оценка тяжести состояния, оценка самочувствия пациентом по ВАШ и риск SCORE) определяли одинаково.

По данным ROC-анализа нам удалось установить, что случаи обращения в службу СП и/или госпитализации в стационар наиболее точно дифференцировали врачебная оценка тяжести состояния ≥55 баллов (по ВАШ), оценка своего самочувствия больной ≥54 баллов (по ВАШ), величина риска по шкале SCORE – ≥2,4%.

Чувствительность и специфичность этих оценок были равны 52 и 74%, 60 и 61%, 71 и 57%, соответс-

Таблица 4

Предикторы обращения женщин с АГ за медицинской помощью по экстренным показаниям в течение 12 недель исследования

Параметр	ОШ (95% ДИ)*	Wald χ^2	p	R ²
Вызов бригады СП				
Оценка тяжести состояния ≥55 баллов	2,71 (1,75 – 4,19)	19,97	0,001	9,1%
Самочувствие больного ≥54 баллов	1,44 (0,93 – 2,22)	2,71	0,100	
Риск SCORE ≥2,4%	2,38 (1,51 – 3,74)	14,03	0,001	
Госпитализация				
Оценка тяжести состояния ≥55 баллов	1,21 (0,64 – 2,29)	0,560	0,339	9,5%
Самочувствие больного ≥54 баллов	2,85 (1,44 – 5,65)	9,03	0,003	
Риск SCORE ≥2,4%	4,14 (1,94 – 8,80)	13,55	0,001	
Вызов бригады СП и/или госпитализация				
Оценка тяжести состояния ≥55 баллов	2,19 (1,48 – 3,24)	15,27	0,001	9,4%
Самочувствие больного ≥54 баллов	1,69 (1,14 – 2,50)	6,78	0,009	
Риск SCORE ≥2,4%	2,54 (1,68 – 3,82)	19,88	0,001	

Примечание: * величина ОШ свидетельствует о величине риска у больных с врачебной оценкой тяжести состояния ≥55 баллов, а также у тех, кто оценил свое самочувствие по ВАШ ≥54 баллов, и при суммарном сердечно-сосудистом риске по шкале SCORE ≥2,4%.

твенно (рассчитано для больных, имевших значения всех трех показателей, $n=1745$). Дополнение врачебной оценки тяжести состояния больной оценкой ее самочувствия по ВАШ и/или определением суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE позволяло выделить больше пациентов с относительно высоким риском неблагоприятного течения АГ (рис. 3). Однако такой подход при достаточно высокой чувствительности (90% при наличии хотя бы одного положительного критерия), заметно снижал специфичность (до 34%) прогноза. Последнее указывало на то, что риск обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям у 2/3 больных оценивался как “выше среднего”, однако в течение последующих 3 мес среди них не было зафиксировано ни одного клинического события.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами случаев вызова бригады СП являлись оценка тяжести состояния, данная врачами, и величина риска по шкале SCORE (табл. 4). При этом атрибутивное значение врачебной оценки (определялось по величине χ^2) было несколько выше. Независимыми предикторами случаев госпитализации в стационар являлись оценка больной собственного самочувствия и риск SCORE. При объединении случаев обращения в службу СП и госпитализации по поводу высокого АД или сердечно-сосудистого заболевания все три оценки независимо определяли риск наступления указанных событий. Наибольшее атрибутивное значение определяла величина риска SCORE, затем – врачебная оценка тяжести состояния больных АГ и, наконец, оценка пациентом своего самочувствия.

Врачебная оценка тяжести состояния женщин с АГ была связана с интенсивностью проводимой до начала исследования терапии (числом антигипертензивных препаратов; рис. 4). В частности, исходно минимальное число антигипертензивных препаратов получали женщины с врачебной оценкой тяжести состояния от 11 до 20 баллов ($1,3 \pm 0,9$), максимальное – с оценкой 81–90 баллов ($2,4 \pm 1,1$). Таким образом, очевидно, что врачи соотносили собственное мнение о тяжести состояния больных АГ с необходимостью применения большего числа антигипертензивных средств. При учете анамнестических данных, было показано, что применение большего числа антигипертензивных средств у больных с худшей оценкой тяжести состояния объяснялось, по меньшей мере, 4 характеристиками (указаны в соответствии с их значимостью): группой риска АГ, максимальными значениями систолического АД в анамнезе, наличием гипертрофии миокарда левого желудочка и стенокардии напряжения.

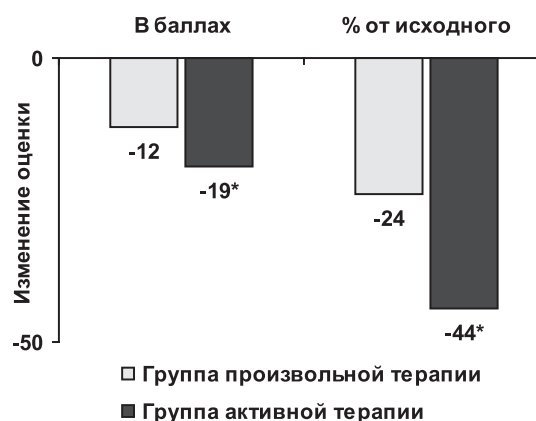


Рис. 5. Изменение врачебной оценки тяжести состояния женщин с исходно неконтролируемой АГ в результате антигипертензивной терапии в течение 12 недель

Примечание: Изменение врачебной оценки тяжести состояния скорректировано с учетом исходных различий групп сравнения, представленных нами ранее [9]. * $p < 0,001$ – статистически значимое отличие по сравнению с показателем в группе произвольной терапии.

Через 12 недель лечения врачебная оценка тяжести состояния была получена в отношении 1878 (94%) больных. Значение этой характеристики в общей группе больных снизилось до 26 ± 17 баллов, медиана – 23 (13;35) балла. Различие средних в абсолютном исчислении составило 17 ± 18 баллов, медиана – 16 (5;28) баллов, в относительном (в % от исходного уровня) – $34 \pm 63\%$ и 42% (16;64), соответственно. Снижение оценки тяжести было большим в группе больных, к терапии которых был добавлен индапамид ретард (рис. 5).

Более значительное снижение, по мнению врачей, тяжести состояния больных АГ в группе индапамида ретард сопровождалось и дополнительным снижением частоты их обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям [11]. Вместе с тем, в рамках настоящего исследования было показано, что снижение риска указанных событий происходило только в группе больных с исходной врачебной оценкой тяжести состояния ≥ 55 баллов – ОШ 0,36 (0,20 – 0,73) (скорректировано с учетом возраста, исходного АД и числа антигипертензивных препаратов, принимаемых накануне исследования и при его завершении). В группе женщин с оценкой тяжести состояния < 55 баллов статистически значимых отличий в частоте наступления конечной точки в группах сравнения обнаружено не было – ОШ 0,93 (0,50 – 1,76; $p=0,933$).

Продemonстрированный выше эффект, вероятнее всего, был связан именно с изменением терапии женщин, включенных в группу индапамида ретард, т. к. в группе произвольной терапии частота применения основных антигипертензивных средств в ходе исследования практически не изменилась.

Исключение составили диуретики, частота применения которых в группе произвольной тактики лечения за 12 недель исследования увеличилась — с 54 до 63% ($p < 0,001$). Однако эти изменения в терапии не зависели от тяжести состояния женщин, определенной врачами на старте исследования.

Заключение

В рамках настоящего исследования было показано, что врачи оценивают тяжесть состояния женщин с АГ, обращающихся на прием в поликлинику, часто как “ниже среднего”. В своем представлении врачи, более всего, опираются на оценку самочувствия больного, хотя и суммируют его недостаточно точно. На это указывает самостоятельное прогностическое значение оценки больными своего самочувствия, позволяющей предвидеть развитие неблагоприятных клинических ситуаций, связанных с АГ (случаев госпитализации), даже при “нетяжелом”, по мнению врачей, течении заболевания.

В целом, оценка врачами тяжести состояния больных АГ характеризовалась невысокой прогностической ценностью, главным образом, из-за относительно низкой чувствительности. Повысить ее почти вдвое можно как минимум двумя простыми способами: используя оценку больным собственного самочувствия по 100-мм ВАШ (как аналог возможен вариант с 10-балльной шкалой) и применив шкалу суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE (в табличном варианте — используя величину риска $\geq 3\%$) [10]. Однако следует учесть, что такой подход (применение всех трех способов одновременно) характеризуется низкой специфичностью.

Важно подчеркнуть, что, проанализированные в настоящем исследовании способы оценки состояния здоровья больных АГ могут быть использованы также и для определения эффективности проводимой терапии, т. к. являются, на примере оценки врачом тяжести состояния больного, быстро изме-

няющимися характеристиками. Кроме того, мнение врача о тяжести состояния больного АГ как “выше среднего” (>55 баллов по ВАШ) может являться основанием для повышения интенсивности антигипертензивной терапии, что позволит достичь дополнительного преимущества в виде снижения риска обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям уже в ближайшие 3 мес.

Выводы

1. Тяжесть состояния около двух третей женщин с АГ, обращающихся на прием в поликлинику, врачи оценивают как “ниже среднего”.

2. В своем представлении о тяжести состояния женщин с АГ врачи, более всего, опираются на оценку пациентами своего самочувствия, уровень их систолического артериального давления и собственную оценку эффективности ранее проводимой терапии АГ.

3. Врачебная оценка тяжести состояния женщин с АГ характеризуется невысокой чувствительностью при определении риска обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям (вызов бригады СП и госпитализации).

4. Шкала риска SCORE более точно оценивает риск обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям, чем это делают врачи. Небольшое дополнительное преимущество при определении этого риска дает оценка больным своего самочувствия с помощью визуальной аналоговой шкалы.

5. Применение у больных с неконтролируемой АГ и тяжестью состояния, по мнению врачей, “выше среднего” индапамида с контролируемым высвобождением позволяет добиться почти трехкратного снижения частоты обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям в течение 12 недель терапии.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002, №1: 10-15.
2. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D. et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors // PLoS Med. 2009;6(4): e1000058 (1-23).
3. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K. et al. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study // Am J Hypertens. 2009;22(3):273-80.
4. Anand SS, Islam S, Rosengren A. et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study // Eur Heart J. 2008;29(7):932-40.
5. Friedmann PD, Brett AS, Mayo-Smith MF. Differences in generalists' and cardiologists' perceptions of cardiovascular risk and the outcomes of preventive therapy in cardiovascular disease // Ann Intern Med. 1996 Feb 15;124(4):414-21.
6. Grover SA, Lowensteyn I, Esrey KL. et al. Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study // BMJ. 1995;310(6985):975-8.
7. Montgomery AA, Fahey T, MacKintosh C. et al. Estimation of cardiovascular risk in hypertensive patients in primary care // Br J Gen Pract. 2000;50(451):127-8.
8. McManus RJ, Mant J, Meulendijks CF. et al. Comparison of estimates and calculations of risk of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tools in general practice: cross sectional study // BMJ. 2002;324(7335):459-64.
9. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Арифметический ретард в лечении женщин с артериальной гипертонией. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА // Consilium Medicum. 2009; 11(1): 21-9.
10. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. 2003; 24(11): 987-1003.
11. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Эффективное лечение артериальной гипертонии у женщин снижает шансы обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Результаты исследования АФИНА // Кардиология. 2009. 6: 19 – 26.

Abstract

The study investigated the medical assessment of arterial hypertension (AH) severity and its association with seeking urgent medical assistance (ambulance calls and hospitalizations). The main criteria for medical assessment of AH severity were the patients' self-evaluation of their status, systolic blood pressure level, and self-assessment of the pre-administered AH therapy effectiveness. The prognostic value of medical assessment of AH severity was relatively low, with sensitivity of 51% and specificity of 74% for visual analogue scale (VAS) assessment (≥ 55 points). The more accurate instrument for assessing the risk of seeking urgent medical assistance was the SCORE risk scale (risk level $\geq 2,4\%$). Patients' self-assessment of their status with VAS had additional prognostic value. All three methods combined could result in sensitivity of 90%, but specificity of 34%. The doctors linked their assessment of AH severity with a necessity to use more antihypertensive medications in more severe patients. However, among patients with medically assessed severity ≥ 55 VAS points, adding indapamide retard to the therapy resulted in a significant reduction in the risk of seeking urgent medical assistance (odds ratio 0,36; 95% confidence interval 0,20-0,73). No such effect was observed in medically assessed "non-severe" patients.

Key words: Arterial hypertension, prognosis, risk, visual analogue scale, indapamide retard, severity, self-assessed status, hospitalization, ambulance calls.

Поступила 10/12-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: glezermg@mtu-net.ru

[Глезер М.Г. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, клинично-экспериментальная лаборатория функциональной диагностики и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, Сайгитов Р.Т. — д.м.н., врач-кардиолог].

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 — l@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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя

НЕКОТОРЫЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВТОРИЧНЫХ КАРДИОМИОПАТИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ПАРЕНХИМАТОЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕОБЛАДАНИЯ ВЕДУЩЕГО ПЕЧЕНОЧНОГО СИНДРОМА

Корочкин И.М.¹, Федулаев Ю.Н.^{1*}, Бабаев А.В.¹, Гоголев Д.Е.¹, Рейнер О.В.¹, Федосеева О.С.¹, Мильцын А.А.², Кузьменкова Л.В.²

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава¹, Москва; Городская клиническая больница №13 ДЗ², Москва

Резюме

У 68 больных с клиническими, анамнестическими, лабораторными и ультразвуковыми проявлениями хронического паренхиматозного поражения печени и признаками вторичной кардиомиопатии проведено сопоставление некоторых электрокардиографических показателей в зависимости от преобладания ведущего печеночного синдрома. К категории наиболее информативных показателей у больных с гепатоассоциированными вторичными кардиомиопатиями, определяющих тяжесть течения и прогноз болезни, целесообразно отнести следующие показатели: количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол; продолжительность ишемии миокарда; площадь смещения сегмента ST; дисперсию интервала QT; временные показатели variability сердечного ритма. Более негативный характер вышеперечисленных показателей отмечается у пациентов с ведущим синдромом цитолиза и холестаза, в отличие от больных с ведущим синдромом печеночно-клеточной недостаточности.

Ключевые слова: хронические паренхиматозные заболевания печени; гепатоассоциированные вторичные кардиомиопатии; печеночные синдромы: цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности; суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы; качественные и количественные показатели преходящей ишемии миокарда, дисперсия интервала QT, variability сердечного ритма.

В мировой статистике социально значимой патологии распространенность хронических паренхиматозных заболеваний печени вирусной, токсической, лекарственной этиологии является одной из самых высоких [8, 9]. Несостоятельность биологических мембран гепатоцитов, высокий уровень окисления ксенобиотиков, воспалительное и иммунодепрессивное действие, обусловленное повышением активности макрофагальных клеток, в рамках ведущих клинко-лабораторных печеночных синдромов гипербилирубинемии, цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, приводит к системному токсическому повреждающему воздействию, в том числе и на миокард, более чем у 50% пациентов [2,7]. При этом выраженность и скорость прогрессирования двух ведущих клинических и лабораторно-инструментальных синдромов (нарастающая систолическая сердечная недостаточность и аритмический синдром) у больных с вторичными гепатоассоциированными кардиомиопатиями определяется, в основном, такими факторами как длительность воздействия и концентрация персистирующего этиологического патологического агента, а также длительность воздействия и концентрация повреждающего ферментативного

агента — маркера/маркеров ведущих печеночных синдромов [5].

Целью данной работы была оценка некоторых электрокардиографических показателей у больных с вторичными кардиомиопатиями, обусловленных хроническими паренхиматозными заболеваниями печени в зависимости от степени выраженности ведущего (преобладающего) синдрома.

Материал и методы

В исследование включены 118 пациентов (76 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 34 лет до 51 года, находившихся на стационарном лечении в 4 реанимационном и 1 терапевтическом отделениях ГКБ №13 Департамента здравоохранения г. Москвы в 2005-2009 гг. Основную группу составили 68 больных (51 мужчина и 17 женщин) с клиническим, анамнестическим, лабораторным и ультразвуковым подтверждением хронического паренхиматозного поражения печени, у которых при проведении электрокардиографических (велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ), эхокардиографических исследований были выявлены признаки преходящей ишемии миокарда, диагностически значи-

мые нарушения сердечного ритма и проводимости, снижение показателей глобальной сократимости миокарда левого желудочка. Контрольную группу составили 50 больных (25 мужчин и 25 женщин) с клиническим, анамнестическим, лабораторным и ультразвуковым подтверждением хронического паренхиматозного поражения печени, у которых при проведении электрокардиографических и эхокардиографических исследований не было выявлено признаков преходящей ишемии миокарда, диагностически значимых аритмий, а глобальная сократимость левого желудочка не была снижена. Кроме того, в основную и контрольную группы были включены 19 пациентов, которым в течение предыдущих 24 месяцев была выполнена коронароангиография, на которой не было выявлено признаков значимого сужения коронарных артерий. Длительность “печеночного” анамнеза у пациентов основной и контрольной групп составляла от 4 до 9 лет и достоверно между группами не различалась. В исследование не включали пациентов с наличием значимых факторов риска ИБС в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, низкого уровня физической активности, артериальной гипертензии, наличием очаговых изменений на электрокардиограмме и нарушением локальной (сегментарной) сократимости миокарда на эхокардиограмме.

В зависимости от ведущей клинико-лабораторной картины в основной и контрольной группах выделяли подгруппы пациентов с преобладающим печеночным синдромом: цитолиза (основная – 1А, контрольная – 2А), холестаза (основная – 1Б, контрольная – 2Б), печеночно-клеточной недостаточности (основная – 3А, контрольная – 3Б).

Кроме базовой клинической, лабораторной и инструментальной картины, подтверждающей наличие хронического паренхиматозного заболевания печени с наличием маркеров вторичного поражения миокарда (для основной группы), в данной работе проводилась сравнительная оценка следующих электрокардиографических показателей (в зависимости от степени выраженности преобладающего печеночного синдрома): количество суправентрикулярных и желудочковых (по критериям В. Lown, 1976) экстрасистол; максимальная депрессия сегмента ST (мкВ); минимальная ЧСС, индуцирующая преходящую ишемию миокарда; продолжительность ишемии миокарда (мин/сутки); площадь смещения сегмента ST (мин/мкВ); количество эпизодов ишемии миокарда; дисперсии интервала QT (как разницу между максимальным и минимальным ее значением в период суточной регистрации ЭКГ) – QTd (мс); временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма – BCP (SDNN, мс; PNN50,%; HF, н.е.; LF, н.е.; LF/HF); циркадный индекс -(ЦИ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ “Биостатистика 4.03”. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, а качественные – в виде доли выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми показателями оценивали с использованием критерия Mann-Whitney (T). Статистическая достоверность считалась доказанной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Системное повреждение кардиомиоцитов в рамках вторичных гепатоассоциированных кардиомиопатий, реализующееся в виде повышенного оксидантного, несостоятельного мембранного и недостаточного репаративного потенциала печеночных клеток, проявляется, в первую очередь, в медленном прогрессировании систолической сердечной недостаточности, а также более непредсказуемым, аритмическим синдромом [1, 5]. Опыт изучения аритмических проявлений на фоне 5-15 кратного увеличения лабораторных маркеров синдрома цитолиза ограничивается, в основном, периодами обострения хронического паренхиматозного заболевания печени (коротким стационарным периодом обследования и лечения) и свидетельствует о наличии в этот период пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий и пароксизмов различной длительности фибрилляции предсердий у 56-72% пациентов и диагностически значимых желудочковых нарушений сердечного ритма у 34-48% пациентов. При этом, на фоне преобладания синдрома цитолиза аритмические проявления ассоциируются с выраженной тахисистолией [2, 7]. У 28-44% больных с ведущим синдромом холестаза, сопровождающегося 7-12-кратным повышением уровня прямого билирубина и щелочной фосфатазы (изученного в большей степени у больных с его подпеченочным происхождением), ведущими проявлениями аритмического синдрома являются преходящие нарушения внутрипредсердной и предсердно-желудочковой проводимости [9]. В рамках выраженного снижения белково-синтетической функции печени аритмический синдром не является ведущим и опыт его изучения минимален. Сложность оценки ведущих проявлений аритмического и ишемического синдромов в зависимости от степени выраженности ведущего печеночного синдрома, по данным литературы, связана с тем, что преобладание конкретного печеночного синдрома носит относительный характер (в рамках меньшей степени выраженности других печеночных синдромов) [2, 5].

По данным, полученным в нашей работе, длительность “печеночного” анамнеза не повлияла на особенности течения аритмического синдрома. При

Таблица 1

Сравнительная характеристика нарушений сердечного ритма у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=68)			р		
	1А (цитоллиз) n=22	1Б (холестаза) n=21	1В (ПКН) n=25	1А-1Б	1А-1В	1Б-1В
СВЭ	356,1±18,3	374,5±20,2	151,0±17,4	н\д	p<0,001(57,6%)	p<0,001(59,7%)
ЖЭ	56,7±7,4	69,9±9,4	62,4±8,8	н\д	p<0,001(60,5%)	p<0,001(66,1%)
Показатель	Контрольная группа n=50			р		
	2А (цитоллиз) n=16	2Б (холестаза) n=15	2В (ПКН) n=19	2А-2Б	2А-2В	2Б-2В
СВЭ	148,6±19,8	135,3±18,7	112,1±13,1	н\д	<0,05(24,6%)	н\д
ЖЭ	54,3±7,9	51,0±8,1	34,0±6,8	н\д	<0,05(37,4%)	<0,05(33,4%)

сопоставлении количества суправентрикулярных экстрасистол у пациентов основной группы обращает на себя внимание достоверное их преобладание у больных с синдромом цитолиза и холестаза — соответственно на 57,6% (p<0,001) и 59,7% (p<0,001) (без достоверного различия между подгруппами) по сравнению с подгруппой пациентов с ведущим синдромом печеночно-клеточной недостаточности, у которых количественные характеристики суправентрикулярных экстрасистол соответствовали категории редких (табл. 1). У больных контрольной группы с синдромом цитолиза количество суправентрикулярных экстрасистол на 24,6% (p<0,05) было больше по сравнению с подгруппой печеночно-клеточной недостаточности, однако количественные характеристики суправентрикулярной экстрасистолии всех подгрупп контрольной группы соответствовали категории редких. Аналогичная закономерность отмечается в отношении желудочковой экстрасистолии у больных основной группы: так, у больных с синдромом цитолиза и холестаза, по сравнению с подгруппой больных с синдромом печеночно-клеточной недостаточности, количество желудочковых экстрасистол было на 60,5% (p<0,001) и 66,1% (p<0,001) соответственно большим. При оценке качественных характеристик желудочковой экстрасистолии обращает на себя внимание наличие желудочковых экстрасистол высоких градаций по В. Lown (полиморфная, парная, групповая, ранняя желудочковая экстрасистолия) у 2 (9,1%) пациентов с синдромом цитолиза и у 5 (23,8%) — с синдромом холестаза, потребовавших специфической антиаритмической терапии. В подгруппах контрольной группы желудочковые экстрасистолы достоверно преобладали у больных с синдромом цитолиза и холестаза, по сравнению с подгруппой больных с синдромом печеночно-клеточной недостаточности, на 37,4% (p<0,05) и 33,4% (p<0,05) соответственно, при этом их качественные характеристики не превышали 2-й градации по В. Lown.

Количественные проявления пароксизмальных нарушений ритма сердца и нарушений проводимости в нашей работе не позволили провести корректную статистическую обработку этих данных.

Электрокардиографические характеристики преходящей ишемии миокарда в рамках вторичных кардиомиопатий как проявлений снижения миокардиального резерва имеют ряд особенностей. В отличие от критериев преходящей ишемии миокарда как проявления снижения коронарного резерва у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), при вторичных кардиомиопатиях не отмечается выраженной депрессии сегмента ST (более 200 мкВ), увеличение степени которой в рамках ИБС может соответствовать косвенным критериям синдрома “основного ствола левой коронарной артерии” (В.А. Алмазов, 1989). Второй электрокардиографической особенностью эпизодов преходящей ишемии миокарда у больных с вторичными кардиомиопатиями является большая их продолжительность, по сравнению с более короткими эпизодами ишемии миокарда у больных ИБС[3,6]. К сожалению, в литературе отсутствуют данные о диагностической значимости площади смещения сегмента ST (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ), которая, по нашему мнению, у больных с вторичными кардиомиопатиями является надежным диагностическим и, в большей степени, прогностическим критерием.

В нашей работе при оценке количественно-качественных показателей преходящей ишемии миокарда обращает на себя внимание отсутствие достоверного различия между пациентами подгрупп основной группы по значению максимальной депрессии сегмента ST и частоте сердечных сокращений, индуцирующей ишемию миокарда (табл. 2). При этом, максимальная продолжительность ишемии миокарда за сутки регистрации отмечалась у больных с синдромами цитолиза и холестаза, которая достоверно превышала продолжительность ишемии миокарда у больных с печеночно-клеточной недостаточностью — соответственно на 41,9% (p<0,05) и 35,1% (p<0,05). Наибольшую информативность, характеризующую степень снижения миокардиального резерва, получили по критерию площади смещения сег-

Таблица 2

Сравнительная характеристика количественных показателей ишемии миокарда у больных основной группы

Показатель	Основная группа (n=68)			p		
	1А (цитоллиз) n=22	1Б (холестаза) n=21	1В (ПКН) n=25	1А-1Б	1А-1В	1Б-1В
Макс.↓ST, мкВ	175,5±25,8	172,0±20,2	162,2±16,8	н/д	н/д	н/д
Минимальная ЧСС, индуцирующая ишемию миокарда	90,5±5,4	93,0±5,5	94,4±6,0	н/д	н/д	н/д
Продолжительность ишемии миокарда, мин./сутки	55,7±7,9	49,9±6,2	32,4±3,7	н/д	<0,05 (41,9%)	<0,05 (35,1%)
Площадь ↓ST, мин./мкВ	8775,4 ±798,8	7582,2 ±714,0	4255,3 ±426,6	н/д	<0,001 (51,6%)	<0,001 (43,9%)
Кол-во эпизодов ишемии миокарда	7,5 ±1,2	6,5 ±1,2	5,2 ±0,7	н/д	<0,05 (30,7%)	н/д

мента ST, которая у больных с синдромом цитолиза и холестаза достоверно превышала аналогичный показатель пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью – соответственно на 51,6% ($p<0,001$) и 43,9% ($p<0,001$). Максимальное количество эпизодов преходящей ишемии миокарда было отмечено у больных с синдромом цитолиза, которое достоверно превышало аналогичный показатель пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью на 30,7% ($p<0,05$). Количество эпизодов ишемии миокарда у больных с синдромом цитолиза и холестаза достоверно не различалось.

В течение последних 10-12 лет количественные показатели QTd стали достаточно надежным диагностическим и прогностическим маркером преходящей ишемии миокарда [3,6]. В нашей работе патологические значения QTd (свыше 40 мс) были выявлены только у пациентов основной группы (табл. 3). При этом, максимальное значение QTd было получено у больных с ведущим синдромом цитолиза, которое недостоверно превышало на 11,6% ($p>0,05$) аналогичный показатель у больных с синдромом холестаза и достоверно – на 21,7% ($p<0,05$) – превышало QTd у больных с печеночно-клеточной недостаточностью.

В рамках непатологических значений среди пациентов контрольной группы максимальное значение QTd отмечено у больных с синдромом

цитоллиза, которое достоверно превышало на 27,5% аналогичный показатель у больных с синдромом печеночно-клеточной недостаточностью.

Существующие с 1996 года Европейские количественные и качественные критерии ВСП, определяющие неблагоприятный прогноз течения болезни уровнем снижения показателей ВСП у больных вторичными кардиомиопатиями, в основном, ассоциируются с возрастом больных и степенью дисбаланса симпатического и парасимпатического компонентов вегетативной нервной системы (в рамках системного токсического эффекта). При этом, количественные показатели ВСП у больных с вторичными кардиомиопатиями, по различным литературным источникам носят, зачастую носят несопоставимый характер, однако четко отражающий тенденцию к снижению ВСП по мере утяжеления системного токсического воздействия [4,6,10,11].

В нашей работе при сопоставлении временных и спектральных показателей (ВСП) у больных с преобладанием различных печеночных синдромов обращает на себя внимание более выраженное снижение временных показателей, а изменения спектральных показателей колебались в пределах от значений нижней границы нормы до минимального снижения у больных как основной, так и контрольной групп (табл. 4). Структура сниженных временных показателей ВСП у больных основ-

Таблица 3

Сравнительная характеристика дисперсии интервала QT у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=68)			p		
	1А (цитоллиз) n=22	1Б (холестаза) n=21	1В (ПКН) n=25	1А-1Б	1А-1В	1Б-1В
QTd, мс	53,7±4,1	48,1±4,4	42,1±3,8	н/д	<0,05(21,7%)	н/д
Показатель	Контрольная группа (n=50)			p		
	2А (цитоллиз) n=16	2Б (холестаза) n=15	2В (ПКН) n=19	2А-2Б	2А-2В	2Б-2В
QTd, мс	31,0±2,8	25,9±3,1	22,5±2,9	н/д	<0,05(27,5%)	н/д

Таблица 4

Сравнительная характеристика временных и спектральных показателей variability сердечного ритма у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=68)			р		
	1А (цитоллиз) n=22	1Б (холестаз) n=21	1В (ПЖН) n=25	1А-1Б	1А-1В	1Б-1В
SDNN, мс	64,4±10,1	87,9±10,0	68,8±10,5	<0,05 (26,8%)	н/д	н/д
PNN50, %	3,8±0,5	2,1±0,4	4,2±0,6	<0,001 (44,8%)	н/д	<0,001 (50%)
HF, н.е.	22,0±3,3	23,4±3,5	24,2±3,2	н/д	н/д	н/д
LF, н.е.	42,2±4,6	43,5±4,2	44,1±4,7	н/д	н/д	н/д
LF/HF	1,9±0,6	1,9±0,7	1,8±0,8	н/д	н/д	н/д
ЦИ	1,07±0,6	1,03±0,2	1,09±0,4	н/д	н/д	н/д
Показатель	Контрольная группа (n=50)			р		
	2А (цитоллиз) n=16	2Б (холестаз) n=15	2В (ПЖН) n=19	2А-2Б	2А-2В	2Б-2В
SDNN, мс	79,8±9,5	82,8±9,8	89,3±9,9	н/д	н/д	н/д
PNN50, %	5,1±0,6	3,5±0,8	4,7±0,7	<0,05 (68,6%)	н/д	н/д
HF, н.е.	25,4±3,4	27,2±2,9	27,8±2,7	н/д	н/д	н/д
LF, н.е.	45,3±4,2	49,2±4,1	49,9±4,0	н/д	н/д	н/д
LF/HF	1,8±0,7	1,8±0,6	1,8±0,5	н/д	н/д	н/д
ЦИ	1,14±0,8	1,16±0,7	1,17±0,6	н/д	н/д	н/д

ной и контрольной групп носит разнонаправленный характер. Так у пациентов основной группы до значений прогностически крайне неблагоприятных отмечается снижение симпатического компонента (SDNN) у больных с преобладающим синдромом цитолиза по сравнению с подгруппой больных с синдромом холестаза на 26,8% ($p<0,05$), при этом парасимпатическая составляющая (PNN50) снижена в большей степени у больных с синдромом холестаза по сравнению с подгруппами больных с синдромом цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности соответственно на 50% ($p<0,001$) и 44,8% ($p<0,001$). У больных контрольной группы абсолютные значения временных показателей ВСР соответствуют категории умеренно прогностически неблагоприятных, при этом соотношение показателей, в зависимости от ведущего печеночного синдрома, носит аналогичный характер в основной группе (табл. 4).

При сопоставлении абсолютных значений ЦИ у больных основной группы отмечается более выраженная тенденция к снижению его по сравнению с контрольной группой. При этом, структура составляющих ЦИ, не смотря на сходные абсолютные его значения у больных с различными печеночными синдромами, так же, как и по временным показателям ВСР, носит разнонаправленный характер. Так у больных с ведущим синдромом цитолиза снижение ЦИ обусловлено за счет преобладания симпатического компонента вегетативной нервной

системы (ВНС) в большей степени в дневное время, а снижение ЦИ у больных с синдромом холестаза и печеночно-клеточной недостаточности обусловлено, в основном, преобладанием парасимпатического компонента ВНС также в дневное время.

Выводы

1. Количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол у больных с ведущими синдромами цитолиза и холестаза достоверно преобладает по сравнению с таковым у больных с печеночно-клеточной недостаточностью.

2. К наиболее информативным электрокардиографическим характеристикам гепатоассоциированных вторичных кардиомиопатий, определяющим наличие, тяжесть течения болезни и ее прогноз, целесообразно относить: площадь смещения сегмента ST (по результатам суточного мониторирования ЭКГ) и дисперсию интервала QT. Наиболее негативные качественно-количественные характеристики переходящей ишемии миокарда отмечены у больных на фоне преобладания синдромов цитолиза и холестаза.

3. Наличие убедительных клинических, лабораторных и инструментальных критериев гепатоассоциированных вторичных кардиомиопатий предполагает более выраженное достоверное снижение временных показателей ВСР по сравнению с пациентами с изолированным хроническим паренхиматозным поражением печени, у которых отмечается умеренно выраженное снижение ВСР.

Литература

1. Бугеров А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. // Болезни органов пищеварения. — 2001. — Т. 3.- № 1. — С.16-18.
2. Золотая Р.Д. Перекисное окисление липидов и эндогенная антиоксидантная система при хроническом алкоголизме.// Советская медицина. 1987, №4. С.36-39.
3. Рябыкина Г.В. Холтеровское мониторирование ЭКГ в выявлении некоронарогенной патологии.//Вестник аритмологии. 2005. №4. С.14-19.
4. Соколов С.Ф. Клиническое значение оценки вариабельности сердечного ритма.//Сердце. 2002, №2. С. 72-75.
5. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 94-103.
6. Федутаев Ю.Н., Корочкин И.М., Рейнер О.В. и др. Электрокардиографические критерии дозозависимой терапии триметазидом у больных с токсическими кардиомиопатиями.//Поликлиника. 2007, №2. С. 12-15.
7. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени.//Российские медицинские вести. 2002, №1. С.18-23.
8. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т.11.- №5. — С.291-296.
9. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Hepatol. — 2002. — № 1. — P.12-19.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use //Circulation 1996;93:1043-1065.
11. Malik M. Heart rate variability // Curr Opin cardiol 1998;13:36-44.

Abstract

In 68 patients with clinical, anamnestic, laboratory, and ultrasound evidence of chronic hepatic parenchymal disease and secondary cardiomyopathy, a range of electrocardiographic parameters was investigated, in accordance with the leading hepatic syndrome. Among the individuals with hepatic secondary cardiomyopathy, the most informative parameters, determining the severity and prognosis of the disease, were the following: the number of supraventricular and ventricular extrasystoles; myocardial ischemia duration; segment ST depression/elevation area; QT interval dispersion; and temporal parameters of heart rate variability. These parameters were more disturbed in patients with the leading syndromes of cytolysis and cholestasis, in comparison to the participants with the leading syndromes of hepato-cellular failure.

Key words: Chronic hepatic parenchymal disease; hepatic secondary cardiomyopathy; hepatic syndromes: cytolysis, cholestasis, hepato-cellular failure; supraventricular and ventricular extrasystoles; qualitative and quantitative parameters of transient myocardial ischemia; QT interval dispersion; heart rate variability.

Поступила 19/11-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: kuwert@yandex.ru

[Корочкин И.М. — профессор, зав кафедрой, Федутаев Ю.Н. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры, Бабаев А.В. — ассистент, Гоголев Д.Е. — ассистент, Рейнер О.В. — аспирант, Федосеева О.С. — аспирант, Мильцын А.А. — ст. ординатор 4 реанимационного отделения, Кузьменкова Л.В. — зав. 1 терапевтическим отделением].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя

КОМБИНИРОВАННОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ДИУРЕЗА И АРТЕРИАРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Савенков М.П.^{*}, Кириченко А.В., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Соломонова Л.А., Савенкова А.М.
Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Резюме

На основе обследования 17 здоровых лиц и 110 больных АГ и ХСН, с помощью комбинированного суточного мониторирования диуреза и АД (КСМДАД) с 3-часовыми и функциональными (утренний, полуденный, вечерний, ночной и суточный) интервалами разработан комплексный показатель “диурез-тензионное соотношение” (ДТС), отражающий величину диуреза (% выделенной от потребленной жидкости), соотношенную со средней величиной систолического АД за период времени (t) измерения диуреза ($DTC_t = \text{диурез}_{\%} / \text{ср. АД}_{\text{сист. мм. рт. ст.}}$). У здоровых лиц нормальные значения ДТС колебались в диапазонах 75-90% / 120-135 мм рт.ст. С помощью ДТС показано, что у обследованных больных АГ отмечалась задержка жидкости и повышение АД в утреннем, полуденном и, в меньшей степени, вечернем периодах суток. Развивавшаяся компенсаторная активация ночного диуреза была недостаточной у больных ХСН, сопровождалась снижением суточного диуреза (<65%) и развитием отеков. Последние изменения явились показаниями к назначению диуретической терапии. С помощью оценки суточной динамики ДТС выявлены преимущества применения петлевого диуретика торасемида (5мг), обладающего, по сравнению с гидрохлортиазидом (100мг) и фуросемидом (20 мг), более выраженным, плавным и продолжительным диуретическим и антигипертензивным эффектом. Исследование ДТС предлагается для выявления нарушения водного баланса и подбора индивидуальной диуретической терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, суточное мониторирование, артериальное давление, диурез, диуретики.

Диуретические препараты широко применяются на практике для лечения артериальной гипертензии, а также коррекции водно-электролитных нарушений при сердечной недостаточности. В связи с дозо-зависимым характером как терапевтического действия так и побочных эффектов, связанных с активацией ренин-ангиотензиновой системы, дегидратацией, артериальной гипотонией, гипокалиемией, метаболическими и другими расстройствами, важнейшим правилом диуретической терапии является индивидуальный подбор лечения с применением “минимально-достаточных” дозировок препаратов и адекватного контроля за лечением. К сожалению, в современных как отечественных, так и международных рекомендациях, констатирующих необходимость выполнения этого правила, не приводятся способы его реализации [1,2]. Рекомендуемое определение важных показателей электролитов крови и клиренса креатинина, несомненно, является недостаточным для оперативного контроля за лечением, выбора диуретика, и подбора его дозы. Для этих целей более целесообразно исследование диуреза, которое, в классическом исполнении, подразумевает определение как количества выделенной мочи, так и объема потребленной жидкости.

Это позволяет выявить задержку воды в организме — основного показания к применению диуретика, а также выбрать режим его индивидуального дозирования, обеспечивающего поддержание водного баланса. Исследование диуреза не представляет особой сложности, однако в связи с временными затратами, а также некоторыми неудобствами для пациентов, этот метод оказался невостребованным для “массовой” доказательной медицины, и по этой причине был незаслуженно “обделен” вниманием, как в клинических рекомендациях, так и на практике. Отчасти методическая проблема оценки задержки жидкости в организме решается с помощью рекомендуемого измерения веса больных, однако последнее также имеет свои недостатки и не может полностью заменить исследование диуреза. Повышение информативности исследования диуреза, в том числе и для подбора индивидуальной диуретической терапии, может быть значительно увеличено за счет одновременного применения с суточным мониторированием артериального давления.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможностей применения комбинированного суточного мониторирования диуреза и АД (КСМДАД) для

Таблица 1
Общая характеристика обследованных больных

Показатели	n	%
Общее количество больных	110	100
Средний возраст	62,4 ± 7,6	
Мужчины/женщины	76/34	69/31
Возраст: 40 – 60 лет	52	47
61 – 75 лет	31	28
> 75 лет	17	25
Факторы риска: избыточный вес	52	47
курение	32	29
Ассоциированные состояния: периферический атеросклероз	21	19
компенсированный сахарный диабет	14	13
ХОБЛ	16	15
АГ / ИБС / ХСН	110/ 90 / 94	100 / 82 / 84
Степень АГ: I	43	39
II	67	61
Стаж АГ: < 5 лет	34	31
5-10 лет	57	52
> 10 лет	19	17
Функциональный класс ХСН: I	13	12
II	44	40
III	37	34
Отеки ног и застой в легких	70	65
Фармакотерапия:		
диуретики	62	56
иАПФ	65	59
АРА II	10	9
БКК	24	22
БАБ	21	19

выявления водно-электролитных нарушений, определения роли этих нарушений в формировании АГ и сердечной недостаточности, а также для контроля за диуретической терапией.

Материалы и методы

Обследовано 110 больных среднего и пожилого возраста с артериальной гипертонией I-II степени с высокой градацией степени риска, в т.ч. 70 больных с хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса с признаками задержки жидкости в виде отеков и застойных явлений в легких. В контрольную группу (К) вошли 17 здоровых пациентов без нарушений водного баланса. Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Из исследования были исключены больные с симптоматической и тяжелой артериальной гипертонией, выраженной сердечной (фракция выброса ЛЖ < 35%), печеночной и почечной (сывороточные уровни креатинина более 120 мкмоль/л и калия сыворотки крови выше 5,5 ммоль/л) недостаточностью, а также с декомпенсированным сахарным диабетом, органическими заболеваниями головного мозга, выраженной урообструктивной патологией, беременностью.

Общее клиническое обследование больных осуществлялось в соответствии с современными рекомендациями по диагностике АГ и сердечной недостаточности [1,2]. За неделю до включения в исследование больным отменяли прием диуретических и коротко-действующих вазоактивных препаратов, при сохранении приема базисных антигипертензивных средств (табл. 1).

Суточное мониторирование диуреза проводилось с 3-х часовыми интервалами классического исследования по Зимницкому [3], а также в упрощенном варианте с выделением лишь 4-х интервалов времени суток, различавшихся по функциональной активности пациентов: утренний (3 часа); полуденный (6 часов); вечерний (7 часов) и ночной (8 часов). Количество выделенной жидкости оценивалось по объему выделенной мочи или изменению веса тела в случаях, когда имелись методические сложности измерения мочи, а также при повышенном потоотделении в жаркую погоду. Все больные вели тщательный учет потребленной жидкости, на основе чего осуществлялась оценка водного баланса организма. В соответствии с оригинальным методом Зимницкого, диурез измерялся процентным соотношением выделенного объема мочи к потребленной жидкости [3].

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппаратов “АВРМ” и “Кардиотенз” (“Медитех” Венгрия), BR-102 (“Шиллер”, Швейцария) с использованием интервалов измерения – 15 минут днем и 30 минут ночью. Наряду с общепринятыми, рассчитывались и показатели СМАД за периоды, соответствующие таковым при исследовании диуреза.

Проведенный корреляционный анализ между соответствующими суточными параметрами диуреза и АД, позволил разработать новый показатель взаимоотношения диуреза и АД, получивший название “диурез-тензионное соотношение” (ДТС). ДТС является комплексным дробным показателем, содержащим в числителе диурез в % (соотношение выделенной мочи к потребленной жидкости), в знаменателе – среднюю величину систолического АД за период времени (t) измерения диуреза ($\text{ДТС}_t = \frac{\text{диурез}_\%}{\text{ср.АД}_{\text{сист.мм.рт.ст.}}}$). У здоровых лиц нормальные значения ДТС колебались в диапазонах 75-90% / 120-135 мм.рт.ст. ДТС определялось за суточный, дневной, ночной и выделенные дневные периоды, что позволило оценить изменения диуреза и АД в течение различных периодов суток.

Исследование проводилось как в стационарных, так и амбулаторных условиях при ограничении чрезмерных водных, алкогольных, физических и метеорологических воздействий.

Диуретические реакции и динамика АД оценивались исходно на фоне базисной антигипертензивной терапии, исключавшей в течение 1 недели прием

Таблица 2

Распределение критериев рандомизации в группах больных, леченных диуретическими препаратами

Критерии	ГХТ	Фуросемид	Торасемид
Количество больных	14	17	16
Мужской пол	8	13	11
Возраст > 70 лет	9	11	12
АГ I-II ст.	14	14	14
Функц. класс ХСН II / III	5/9	4/11	4/12
Застойные хрипы в легких	11	14	13
Отеки ног	12	16	14
Терапия: иАПФ	13	15	15
БАБ	4	5	3
БКК	3	2	4

диуретиков и коротко-действующих вазодилататоров. У 47 больных мониторирование диуреза и АД проводилось после однократного и курсового приема тиазидного диуретика — гидрохлортиазида (ГХТ) и петлевых диуретиков: фуросемида и торасемида, соответственно, в стартовых однократных дозировках: ГХТ — 100 мг (для лечения отеков), фуросемид — 20 мг и торасемид — 5 мг.

Формирование сопоставимых групп больных осуществлялось с помощью стратификационной рандомизации. В табл. 2 показано распределение выделенных критериев сравнения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью электронных таблиц “Microsoft Excel” и пакета прикладных программ “Statistica”, v. 6.0. Количественные признаки описывались в виде $M \pm m$, достоверность различий определяли с помощью критерия t-Стьюдента, достоверным считали различия при $p < 0,05$. При корреляционном анализе использовался корреляционный критерий r Пирсона для количественных величин.

Результаты и обсуждение

Ранее нами были опубликованы данные по комбинированному суточному мониторированию диуреза и АД (КСМДАД) с различными (1,3 и 6-7 часовыми) временными интервалами [4]. Проведенное исследование выявило тесную корреляционную зави-

симость между показателями диуреза и АД, а также показало, что у больных с АГ и ХСН отмечается дневная задержка жидкости с активацией ночного диуреза, являющегося недостаточным у больных с АГ II степени и отечным синдромом. Наличие, по данным КСМДАД, водного дисбаланса рассматривается в качестве объективного критерия назначения и регулирования диуретической терапии.

Сравнительный анализ показал, что более предпочтительным для применения на практике является вариант КСМДАД с 3-х часовыми и функциональными (утренний, полуденный, вечерний, дневной, ночной и суточный) периодами оценки показателей а также то, что для выявления задержки воды в организме, более информативным методом является предложенное С.С. Зимницким измерение диуреза процентным соотношением выделенной и потребленной жидкости [3].

Результаты КСМДАД, проводившегося в соответствии с приведенными выше методическими подходами, свидетельствуют о большой значимости этого исследования для оценки почечного механизма формирования АГ и сердечной недостаточности, а также определения показаний к назначению диуретической терапии и подбору индивидуального лечения. В табл. 5 представлено выявленное у обследованных больных суточное распределение потребления и выделения жидкости (диуреза), а также изменение артериально-

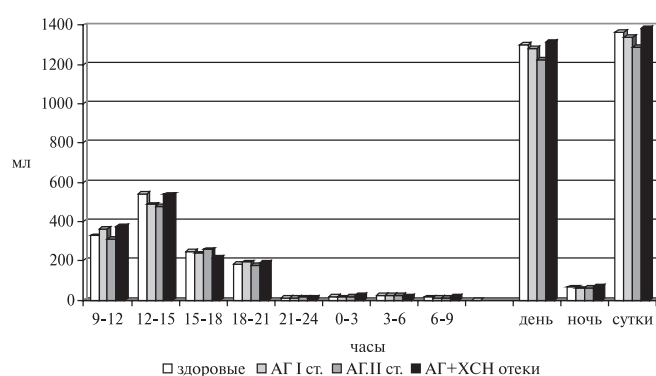


Рис. 1. Распределение потребления жидкости больными АГ и ХСН.

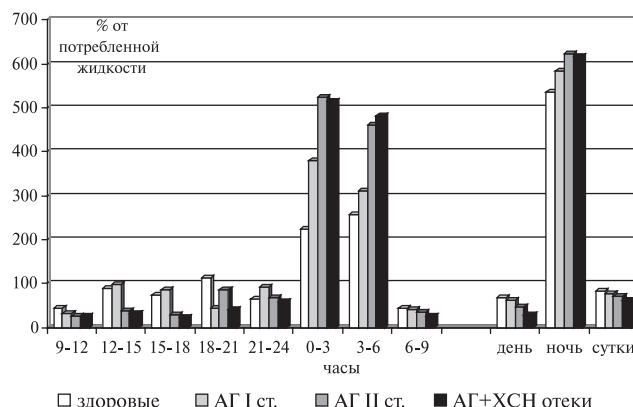


Рис. 2. Распределение диуреза у больных АГ и ХСН при мониторировании с 3-х часовыми интервалами.

Таблица 3

Суточная динамика потребления жидкости (ПЖ) и диурез-тензионного соотношения (ДТС) у здоровых лиц, больных АГ и ХСН

Время суток (часы)	Здоровые (n=17)		АГ I ст. (n=21)		АГ II ст. (n=19)		АГ I-II ст. + ХСН отеки (n=23)	
	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.	ПЖ мл	ДТС % / мм.рт.ст.
09-12	327±46	44 ± 8 123±5,4	364±47	33 ± 9 145±6,1*	312±58	26 ± 9 151±4,4*	376±37	25 ± 5* 154±4,1
12-15	542±53	89 ± 11 126±6,2	486±49	99 ± 9* 144±4,8*	479±67	37 ± 6* 150±4,9*	537±39	32 ± 9* 148±5,3*
15-18	249±33	74 ± 10 137±7,4	237±37	86 ± 6 148±5,2*	256±31	30 ± 8* 158±6,3*	213±27	22 ± 5* 158±4,2 *
18-21	182±27	112±7 124±8,3	192±26	45±10* 141±5,3*	178±24	86±12* 146±7,2*	189±19	41±9 148±6,8*
09-21 День	1300±51	68±12 128±4,6	1279±47	63±9 144±6,2*	1225±53	47±7* 151±7,3*	1315±49	28±14* 153±8,4*
21-00	12±14	66±10 116±6,8	9±11	92±9* 136±6,4*	14±9	68±8* 142±8,4*	11±13	58±6 141±7,4*
00-03	17±12	225±26 121±9,6	13±13	381±64 128±7,5	15±11	523±57* 131±5,5	21±9	514±43* 138±9,1
03-06	22±18	256±34 117±8,4	24±19	312±46 126±7,9	24±13	462±65* 127±7,0	17±9	482±65* 132±9,6
06-09	14±11	43±6 133±10,3	12±9	41±10 145±8,4	9±12	34±7 158±6,8*	19±15	26±8* 162±7,5*
21-09 Ночь	65±22	536±25 121±5,8	58±42	584±32 133±7,1*	62±34	623±45* 140±8,5*	68±29	614±43* 143±9,1*
09-09 Сутки	1365±37	84±11 125±5,6	1337±43	77±14 138±7,1	1287±49	72±17 146±8,5*	1383±52	62±9* 148±9,1*

Обозначение: * – достоверное (p<0,05) изменение показателя относительно такового у здоровых лиц.

го давления в виде диурез-тензионного соотношения (ДТС).

Проведенное исследование не выявило существенных различий в водной нагрузке обследованных больных. Наибольшее количество жидкости потреблялось в полуденном и утреннем периодах с незначительным уменьшением суточного потребления воды больными АГ (табл.3, рис.1).

О необходимости ограничения приема жидкости больные были информированы лишь в самых общих чертах, и по этой причине недостаточно контролировали объем водной нагрузки и мочеиспускания.

Комбинированное суточное мониторирование

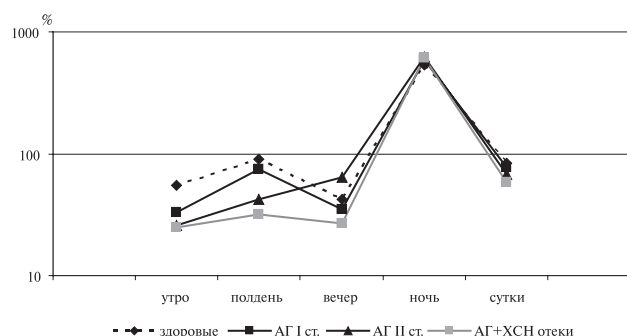


Рис. 3. Суточное распределение диуреза у больных АГ и ХСН при мониторировании с функциональными интервалами.

диуреза и АД (КСМДАД) позволило выявить у больных АГ, особенно II степени, – с ХСН и отечным синдромом – задержку жидкости в дневное время суток с активацией диуреза ночью. Выявленная закономерность отмечалась как при мониторингировании диуреза с 3-х часовыми, так и функциональными интервалами (табл.3, рис. 2,3).

Изменение диуретической реакции в утренние, дневные периоды сопровождалось у больных АГ и ХСН повышением АД (табл.3, рис.4). Корреляционный анализ показал наличие достаточно высокой прямой зависимости между АД и диурезом. В связи с увеличением интервалов монитори-

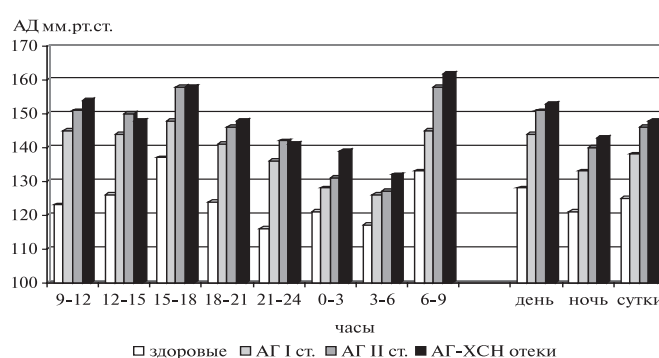


Рис. 4. Суточная динамика АД_{сист.} у больных АГ и ХСН при мониторировании с 3-часовыми интервалами.

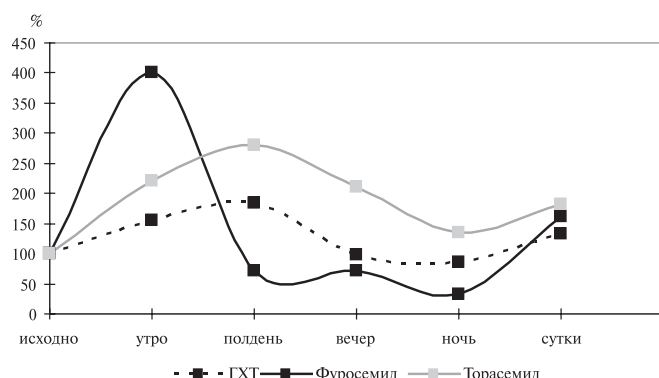


Рис. 5. Изменение (%) диуреза при приеме диуретиков.

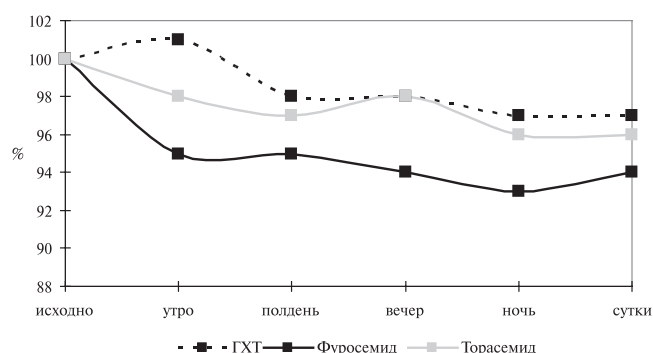


Рис. 6. Изменение (%) систолического АД при приеме диуретиков

вания до 3-х и более часов соответствующие коэффициенты корреляции были несколько ниже таковых (0,5-0,75) при почасовом мониторировании [4] и варьировали в выделенных группах в диапазоне 0,4-0,65. Наличие более высокой корреляции при смещенном почасовом варианте анализа АД и диуреза подтверждает важную роль АД в регуляции водообмена и целесообразность учета тензионной реакции при оценке диуреза в виде разработанного показателя “диурез-тензионного соотношения”.

У больных АГ и ХСН с периферическими отеками компенсаторная активация диуреза была недостаточной и потребовала назначения диуретической терапии (рис. 2, 3). Проведенный анализ клинических данных и показателей КСМДАД позволил предложить в качестве дополнительного показателя к назначению диуретической терапии использовать величину ДТС (диурез-тензионного соотношения), в частности — снижение показателя суточного диуреза менее 65%, а увеличение среднего дневного систолического АД более 135 мм рт.ст. и ночного — более 120 мм рт.ст. являлось показанием к коррекции антигипертензивной терапии.

Применение КСМДАД позволило подтвердить особенности действия диуретических препаратов и показало перспективность применения ДТС для индивидуального подбора диуретической терапии.

В трех группах больных, рандомизированных по полу, возрасту, функциональному классу ХСН и базисной терапии, применение гидрохлортиазида (ГХТ), фуросемида и торасемида, соответственно, в дозировках 100 мг, 20 мг и 5 мг, вызывало развитие диуретических реакций, соответствовавших фармакокинетике исследованных препаратов (рис.5) [5].

Наименее выраженная и замедленная диуретическая реакция отмечалась при приеме ГХТ. Фуросемид вызывал наиболее интенсивное, но кратковременное увеличение диуреза. Диуретическая реакция при приеме торасемида отличалась как плавностью развития, так и значительно большей продолжительностью по времени. По этой причине суточ-

ный диуретический эффект торасемида превышал таковой фуросемида (рис.5). ГХТ и фуросемид снижали интенсивность ночного диуреза, однако уже даже после однократного приема фуросемида отмечалось увеличение потребления жидкости. Практически по всем показателям суточного мониторирования диуреза и АД торасемид выгодно отличался от ГХТ и фуросемида. Более плавное и, вместе с тем, длительное и интенсивное диуретическое воздействие торасемида сопровождалось более выраженным снижением АД, чем при приеме ГХТ, и меньшим, чем при приеме фуросемида (рис.6).

С помощью КСМАДД был наглядно подтвержден “агрессивный” характер действия фуросемида, сопровождавшийся быстрой и мощной, но кратковременной, диуретической реакцией, приводившей к артериальной гипотонии и последующему увеличению потребления жидкости. Выявленная диуретическая реакция позволяет объяснить те нежелательные побочные эффекты, возникающие при лечении больных, которые связаны с транзиторной гиповолемией, симпатической, ангиотензиновой, альдостероновой гиперактивацией. На фоне применения торасемида отмечалась менее выраженная гипотензивная реакция и лучшая переносимость лечения. Более плавным и стойким как диуретическим, так и антигипертензивным действием, могут быть объяснены известные положительные эффекты торасемида, связанные со снижением смертности больных с ХСН, уменьшением частоты их госпитализации и улучшением функционального состояния, что было показано в многоцентровых исследованиях, в частности, в исследовании TORIC [3, 4, 10].

На практике исследование диуреза проводится традиционно с помощью оценки суточного, дневного и ночного объем выпитой жидкости и выделенной мочи. Интегральный характер определяющихся показателей не позволяет оценивать водный баланс в течение дневного периода суток и выявлять наиболее проблемные интервалы времени, в которые происходит задержка жидкости и развитие гипертензивной реакции.

Применение комбинированного варианта суточного мониторингирования диуреза и АД дало возможность реально оценить взаимоотношения между АД и диурезом. Анализ полученных данных показал, что расчет диуреза должен производиться в виде процентного соотношения между выпитой и выделенной жидкостью, что более точно отражает суть исследования.

Проведенное исследование показало, что КСМДАД с функциональными интервалами (утренний — адаптационный, дневной — физической активности, вечерний — отдыха, ночной — сна) является более доступным и предпочтительным к применению на практике. Предложенный новый диагностический показатель — диурез-тензионное соотношение (ДТС), отражающий величину диуреза в процентах от выпитой жидкости, соотнесенную к средним величинам АД за конкретно выделенный период, позволяет выявлять наличие водного дисбаланса, определять суточные временные периоды его формирования, определять необходимость применения и осуществлять подбор диуретической и антигипертензивной терапии.

Литература

1. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии ЕОГ и ЕОК. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертонии // Рац. фармакотер. кардиол. 2008; 4(1–2): приложение: 2–76.
2. Рабочая группа ЕОК Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года // Рац. фармакотер. кардиол. 2009; 3:95–122.
3. Зимницкий С.С. В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? Казанский медицинский университет, 1921.
4. Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др. Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертонии и сердечной недостаточности // Кардиоваск. терапия и профилактика 2009; 1:56–62.
5. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. 1995; 57(6): 601–609.
6. J. Cosin, J. Diez on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Failure. 4 (2002) 507–513.

Abstract

Based on the data from 17 healthy volunteers and 110 patients with arterial hypertension (AH) and chronic heart failure (CHF), who underwent combined 24-hour monitoring of diuresis and blood pressure (BP), with three-hour and functional intervals (morning, midday, evening, night-time, and circadian) assessed, a complex parameter “diuresis — tension ratio” (DTR) was developed. This parameter reflects the ratio between diuresis (percentage of excreted to consumed water) and mean systolic BP (SBP) during the time (t) of diuresis measurement ($DTR_t = \text{diuresis, \%} / \text{mean SBP, mm Hg}$). In healthy people, normal DTR values were in the range of 75–90% / 120–135 mm Hg. In AH patients, fluid retention and BP increase in morning, midday, and, to a lesser extent, evening intervals were observed. Compensatory increase in night-time diuresis was inadequate in patients with CHF, being associated with circadian diuresis reduction to <65% and oedema development. The latter was an indication for diuretic therapy. The assessment of circadian DTR dynamics demonstrated the benefits of loop diuretic torasemide (5 mg), which had stronger, more even and long-lasting effect, comparing to hydrochlorothiazide (100 mg) and furosemide (20 mg). DTR assessment could be recommended for diagnostics of fluid metabolism disturbances and the choice of the optimal diuretic therapy regimen.

Key words: Arterial hypertension, heart failure, 24-hour monitoring, diuresis, diuretics.

Поступила 23/10-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: mpsavenkov@mail.ru

[Савенков М.П. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой клинической диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии, Кириченко А.В. — профессор, Иванов С.Н. — к.м.н., доцент, Борщевская М.В. — к.м.н., доцент, Соломонова Л.А. — к.м.н., доцент, Савенкова А.М. — ассистент].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КАРДИОЦИТОПРОТЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИБС

Шостак Н.А.^{1*}, Смоленская О.Г.², Панов А.В.³, Клименко А.А.¹, Андрияшкина Д.Ю.¹, Твердова Н.А.¹

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава¹, Москва; кафедра внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПР УГМА Росздрава², Екатеринбург; ФГУ ФЦСКИЭ им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий³, Санкт-Петербург

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения триметазидина МВ при комплексном лечении больных со стабильной стенокардией. Обследовано 90 человек — 57 женщин и 33 мужчины в возрасте от 48 до 70 лет (средний возраст — $61,4 \pm 6,03$ года). Всем больным назначался триметазидин МВ (Депренорм МВ) по 35 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес. На фоне лечения отмечено уменьшение количества приступов стенокардии, значительное снижение числа таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, а также уменьшение функционального класса (ФК) стенокардии.

Заключение. Депренорм МВ может применяться для комплексного лечения больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардии напряжения в сочетании со стандартной антиангинальной терапией.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, цитопroteкция, триметазидин МВ.

В настоящее время во всех развитых странах мира на смену инфекционным заболеваниям как основной причины смертности населения пришли неинфекционные заболевания, доля которых составляет 90% всех смертей. В Российской Федерации (РФ) наиболее значимыми причинами смерти являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (54%), внешние причины (17%) и онкологические заболевания (14%) [1, 2].

По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) в 2003 г. в РФ составила 5232 случая на 100 000 взрослого населения и по сравнению с 1993г. (3913 случаев на 100 000 взрослого населения) увеличилась на 33,7% [2, 3]. В 2002 г. в РФ насчитывалось 8,1 млн человек с четкими признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), из которых 3,4 млн имели терминальный, III–IV ФК заболевания. Показано, что у 4/5 пациентов это состояние ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ), а у 2/3 — с ИБС. Именно ИБС стойко занимает первое место в структуре смертности от ССЗ. В России среди мужчин возраста 35–64 лет количество смертей от ИБС составляет 56,6% общего числа смертей от ССЗ, у женщин тот же показатель составляет 40,4% [1].

Известно, что ИБС — это заболевание, обусловленное несоответствием между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, приводящим к нарушению функции сердца.

В настоящее время одним из доказанных факторов патогенеза болезни наряду с ишемией, гипоксией миокарда является избыточное образование свободных радикалов в процессе окислительного стресса. Именно феномен окислительного стресса и связанное с ним окисление жирных кислот приводят к повреждению

клеточных мембран и гибели клеток (апоптозу). Эти данные явились обоснованием метаболической терапии ИБС и ХСН, в основе которой лежит цитопroteкторная защита миокарда, позволяющая улучшить сократительную функцию миокарда, уменьшить период миокардиальной депрессии на фоне реперфузионных нарушений, нормализовать электрический метаболизм клетки.

Одним из классических представителей цитопroteкторов является триметазидин, существенные кардиопroteкторные свойства которого продемонстрированы европейским мультицентровым исследованием TEMS [4].

Цель исследования — изучить эффективность и переносимость препарата Депренорм МВ 35 мг в сочетании с базовой терапией без применения препаратов, влияющих на метаболизм миокарда, у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

Многоцентровое исследование проведено на следующих клинических базах: кафедра внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПР УГМА Росздрава, г. Екатеринбург (руководитель — проф. О.Г. Смоленская); кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва (зав. кафедрой — проф. Н.А. Шостак); ФГУ ФЦСКИЭ им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий, г. Санкт-Петербург (руководитель НКО ИБС — проф. А.В. Панов).

В исследование включали пациентов с ИБС обоего пола с верифицированным диагнозом стабильная стенокардия II–III ФК в возрасте от 35 до 70 лет.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ИБС

Функциональный класс стенокардии	Число больных, n	Пол		Средний возраст, лет
		муж.	жен.	
II	56	12	44	60,5
III	34	21	13	63,2
Всего	90	33	57	61,4

Критериями включения в исследование были:

- стабильное состояние больных в течение последнего месяца;
- удовлетворительная сократительная способность левого желудочка (фракция выброса более 40 %);
- положительные результаты пробы с физической нагрузкой на ВЭМ (развитие типичного приступа стенокардии, сопровождающегося появлением горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной более 1 мм на расстоянии 80 мс от точки f) и хорошая воспроизводимость результатов физической нагрузки;
- стабильный прием базовой терапии ИБС;
- способность посещать амбулаторную клинику;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: тяжелая или злокачественная артериальная гипертензия (АГ) (АД > 200/115 мм рт. ст.); прогрессирование АГ в течение последнего месяца; сердечно-сосудистая катастрофа в течение 3 мес до начала исследования; тяжелая сердечная недостаточность (III-IV ФК по NYHA); аритмии с выраженным расстройством гемодинамики, постоянная форма фибрилляции предсердий; клинически значимые заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы; заболевания почек (креатинин сыворотки > 160 мкмоль/л) и системы кроветворения, требующие медикаментозного лечения или могущие значительно повлиять на оценку исследуемых параметров; злокачественные или аутоиммунные заболевания; тяжелые эндокрин-

ные заболевания (кроме компенсированного сахарного диабета— СД 2-го типа); известная повышенная чувствительность к триметазидину.

Было обследовано 90 человек — 57 женщин и 33 мужчины в возрасте от 48 до 70 лет (средний возраст — $61,4 \pm 6,03$ лет) (табл. 1). Продолжительность ИБС составляла от 2 до 15 лет. У всех больных в соответствии с критериями включения была подтверждена стенокардия напряжения, II функциональный класс стенокардии диагностирован у 56 больных, а III функциональный класс — у 34 пациентов (рис. 1).

Среди сопутствующих заболеваний в 52 случаях выявлена АГ, в 9 случаях — постинфарктный кардиосклероз, в 11 — СД. В анамнезе 8 пациентов имели хирургическую реваскуляризацию миокарда: 4 человека перенесли чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику и 4 — аортокоронарное шунтирование.

В качестве базовой терапии ИБС у обследованных пациентов использовались препараты из следующих групп:

- 1) β -блокаторы — 82 человека;
- 2) антагонисты кальция — 14 человек;
- 3) статины — 46 человек;
- 4) ИАПФ — 53 человека;
- 5) антиагреганты — 87 человек.

Кроме того, во время текущего исследования допускался прием больными сахароснижающих препаратов для лечения сопутствующего СД.

Всем пациентам, помимо базовой терапии, назначался Депренорм МВ 35 мг (производства ЗАО “Канонфарма продакшн”, Россия) 2 раза в сутки ежедневно. Длительность периода лечения составляла 2 мес.

Оценку клинических показателей проводили перед исследованием, спустя 1 мес от начала исследования и после завершения исследования. Пациенты посещали исследовательский центр 3 раза, где проходили физикальный осмотр с определением частоты сердечных сокращений, уровня АД, ФК стенокардии и сердечной недостаточности, параметров ЭКГ покоя. Также на основании “Дневника пациента” подсчитывали

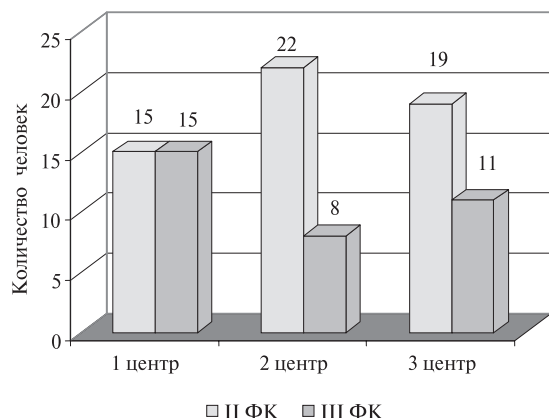


Рис. 1. Распределение обследованных больных ИБС в соответствии с функциональным классом стенокардии.

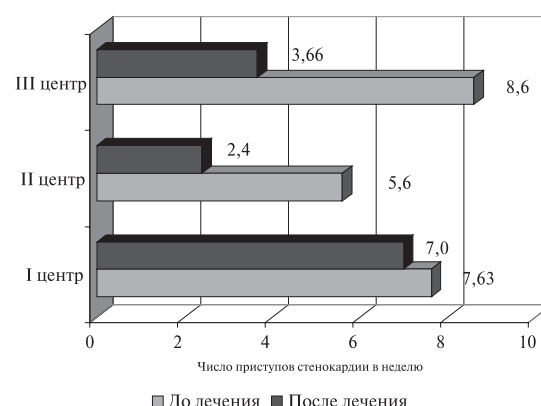


Рис. 2. Оценка частоты приступов стенокардии до и после лечения препаратом Депренорм МВ.

число приступов стенокардии за неделю, устанавливали количество принятых таблеток (нитроглицерина, изосорбида динитрата) для купирования этих приступов, определяли общее состояние пациента (как врачом, так и больным) в соответствии со следующей градацией: плохое, удовлетворительное, хорошее. Во время каждого визита проводили оценку возможных побочных эффектов, регистрировали все нежелательные явления.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе анализа частоты приступов стенокардии напряжения в неделю отмечено значимое их уменьшение в процессе лечения больных. Так, на момент первого визита больных среднее количество приступов стенокардии до назначения препарата Депренорм МВ составляло $7,3 \pm 1,3$, а через 2 мес комплексной терапии с использованием данного препарата отмечено достоверное уменьшение числа случаев стенокардии напряжения — $4,4 \pm 1,6$ ($p < 0,05$).

При сравнительной оценке число приступов стенокардии на I этапе, через 4 нед лечения Депренормом МВ, снизилось по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,07$). Частота возникновения стенокардических приступов через 8 нед терапии (II этап оценки) достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась по сравнению с данными I этапа, что свидетельствует о накоплении отсроченного антиангинального эффекта препарата (рис. 2).

В результате лечения Депренормом МВ отмечено также достоверное уменьшение количества таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии с 5,7 до 1,7 ($p < 0,01$) (рис. 3).

Уменьшение числа приступов стенокардии, сокращение случаев использования изосорбида динитрата отмечалось к концу наблюдения у 64 (71,1%) пациентов с ИБС.

В процессе лечения как врачом, так и пациентом, была произведена оценка общего состояния до лечения и после окончания терапии Депренормом МВ.

Так, по мнению пациентов, состояние улучшилось в среднем с 2,1 до 2,3 балла, а по мнению врача — с 2,2 до 2,5 балла при сравнении показателей до лечения и через 2 мес терапии.

Исследование включало в себя также прицельную интерпретацию изменений ЭКГ. Так, на визите включения при проведении ЭКГ патологические изменения в виде отрицательного/сглаженного зубца Т и/или депрессии сегмента ST зафиксированы у 17 пациентов, предсердная/желудочковая экстрасистолия — у 2, отсутствие патологических признаков коронарной недостаточности — у 11 человек (табл. 2).

При оценке ЭКГ через 2 мес. лечения отмечалась положительная динамика у 10 (33,3%) пациентов в виде увеличения амплитуды сглаженного зубца Т и возвраще-

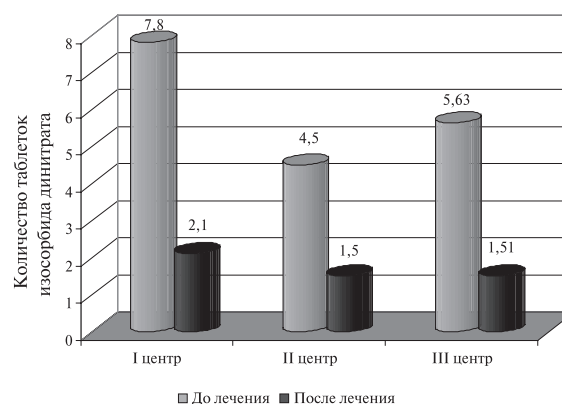


Рис. 3. Количество таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, до и после лечения препаратом Депренорм МВ.

ния ST к изолинии. Признаки изменения конечной части комплекса QRS, выражающегося в сглаживании зубца Т, зафиксированы у 7 пациентов (6 человек имели эти признаки в начале исследования и у 1 они появились при динамическом наблюдении). У 15 пациентов на ЭКГ динамики не отмечено. Выраженных патологических изменений в виде горизонтальной, косонисходящей или косовосходящей депрессии RS-T более 1 мм после окончания терапии Депренормом МВ не было отмечено ни в одном случае.

При анализе динамики изменения ФК стенокардии у обследованных больных через 8 нед лечения выявлено уменьшение класса стенокардии: с III до II — у 11 (12,2%) пациентов, со II до I — у 7 (7,8%).

Также необходимо отметить, что у 27 (30%) человек к концу лечения уменьшились жалобы на головокружение, снижение внимания, что может являться косвенным признаком улучшения мозгового кровообращения.

В процессе лечения лишь у одного больного (1,1%) зарегистрирован побочный эффект в виде головной боли средней степени выраженности на третий день терапии, что потребовало отмены препарата.

Обсуждение

К настоящему времени, помимо традиционной лекарственной формы триметазидина 20 мг, создана лекарственная форма с замедленным контролируемым высвобождением действующего вещества — триметазидин МВ (модифицированное высвобождение). Каждая таблетка новой лекарственной формы содержит 35 мг триметазидина, препарат принимают 2 раза в сутки. Проведенные исследования продемонстрировали, что триметазидин МВ биоэквивалентен триметазидину 20 мг, однако при применении таблеток с МВ достигаются значительные клинические преимущества. При назначении таблеток с МВ содержание препарата в плазме крови менее подвержено колебаниям, а равновесная концентрация триметазидина сохраняется в течение более длительного времени, чем при использовании таблеток с немедленным высвобождением, при этом минималь-

ная концентрация действующего вещества увеличивает почти на треть.

При анализе данных трех независимых центров по изучению эффективности и безопасности применения Депренорма МВ при лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения отмечено достоверное снижение частоты ангинозных приступов, потребности в приеме нитратов. Полученные результаты не противостоят данным других исследований, показавших, что антиангинальная эффективность триметазидина сопровождается улучшением функции эндотелия за счет нормализации соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазорелаксирующими факторами [4, 9–12]. При комбинированном лечении стенокардии отмечают потенцирование терапевтической эффективности, которое связано с наличием принципиальных отличий молекулярных механизмов и сопровождается синергизмом влияния препаратов. Несмотря на то, что все обследованные пациенты принимали стандартную терапию ИБС, частота ангинозных приступов до лечения составляла максимально 9 в неделю, что значительно снижало качество жизни пациентов. Добавление к проводимой терапии Депренорма МВ позволило уменьшить частоту приступов стенокардии в среднем до 4. Полученные результаты согласуются с данными исследования TRIMPOL-I, в котором показано, что при продолжительной антиангинальной терапии нитратами, β-адреноблокаторами и/или антагонистами кальция

дополнительное назначение триметазидина повышает антиангинальную эффективность базисной терапии [10]. В исследовании TRIMPOL-II было доказано, что комбинированная терапия β-адреноблокаторами и триметазидином обеспечивает дополнительное повышение толерантности к нагрузке, увеличение времени достижения пика депрессии сегмента ST по сравнению с монотерапией β-адреноблокаторами [11].

Заключение

Таким образом, в процессе лечения Депренормом МВ отмечаются достоверное уменьшение числа приступов стенокардии, значительное снижение количества таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования этих приступов, а также уменьшение ФК стенокардии, что подтверждает хорошую клиническую эффективность препарата Депренорм МВ на фоне высокой степени безопасности.

Приведенный опыт клинического исследования препарата Депренорм МВ позволяет рекомендовать его использование в сочетании со стандартной антиангинальной терапией для комплексного лечения больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения.

Таким образом, новая лекарственная форма обеспечивает более надежный антиишемический и антиангинальный контроль в течение 24 ч. Кроме того, уменьшение кратности приема до 2 раз в сутки позволяет улучшить степень приверженности больных лечению.

Литература

1. Болезни сердца. Руководство для врачей/ Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. М.; 2006.
2. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern)// Кардиология 2003;(5):9–15.
3. Всероссийский форум “Здоровье нации — основа процветания России”. Available from: <http://www.znopr.ru/atlas/healthmap/>
4. Detry J.M., Leclercq P.J. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic// Amb 1995;76(6):8B–11B.
5. Detry J., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol with stable angina// Br J Clin Pharmacol 1994;37:279–88.
6. Cross H.R. Trimetazidine for stable angina pectoris// Expert Opin Pharmacother 2001;2(5): 857–75.
7. Little M., Johnstone C. Guidelines for the management of acute coronary syndromes 2006// Med J Aust 2007;187(6):372.
8. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; Eur Heart J. 2006;27(11):1341–81.
9. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease// Am J Cardiol 1998;82:898–901.
10. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1// Cardiovasc Drugs Ther 1999;13(3):217–22.
11. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, doubleblind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMPOL in Poland// Eur Heart J. 2001;22(24):2267–74.
12. Vitale C., Wajnganten M., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients With coronary artery disease// Eur Heart J. 2004; 25:1814–1821.

Abstract

Aim. To investigate effectiveness and safety of trimetazidine MB in the complex treatment of stable angina. In total, 90 patients were examined — 57 women and 33 men aged 48–70 years (mean age $61,4 \pm 6,03$ years). All participants received trimetazidine MB (Deprenorm MB) for 3 months (35 mg twice per day). The treatment was associated with reduced angina attack incidence and decreased dose of isosorbide dinitrate, taken during angina attacks. Functional class (FC) of angina was also reduced.

Conclusion. Deprenorm MB could be recommended for complex treatment of the patients with coronary heart disease and stable effort angina, who already receive standard anti-anginal therapy.

Key words: Stable angina, cytoprotection, trimetazidine MB

Поступила 09/10 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: rsmu@rsmu.ru

[Шостак Н.А. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой, Смоленская О.Г. — сотрудник кафедры, Панов А.В. — врач-кардиолог, Клименко А.А. — к.м.н., ассистент, Андрияшкина Д.Ю. — к.м.н., ассистент, Твердова Н.А. — к.м.н., ассистент].

РОЛЬ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Сарманов Ф.А.
Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к поражению органов-мишеней и высокой сердечно-сосудистой смертности. По данным некоторых источников, в западных странах АГ страдает 15-20 %, в США — 30,3 % взрослого населения [10]. В ходе выполнения российской научно-практической программы “АРГУС” установлено повышение АД у лиц старше 55 лет более чем в 70 % наблюдений [2]. В литературе утвердилось мнение, что наиболее жизнеопасными являются цереброваскулярные осложнения АГ (ЦВО), среди которых различают острые (церебральный инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия) и хронические формы (начальные проявления неполноценности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия). При этом необходимо отметить, что большинство исследований, включая многоцентровые, посвящены острым ЦВО. Хронические ЦВО освещены значительно беднее и содержат много нерешенных и спорных аспектов. В частности, в МКБ — X нет нозологии “дисциркуляторная энцефалопатия”, но есть “гипертензивная энцефалопатия” и “атеросклеротическая энцефалопатия”. В русскоязычной литературе [3,5,6,] сочетание гипертонической энцефалопатии с признаками атеросклероза сосудов головного мозга обозначается как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Неоднозначны и результаты исследований, посвященных применению гипотензивных препаратов у больных ДЭ. Так, данные о влиянии антигипертензивной терапии на перфузию головного мозга, нервно-психические функции носят противоречивый характер [1,7]. Существует опасение, что снижение артериального давления при антигипертензивной терапии может способствовать ухудшению кровотока в бассейне измененных сосудов и нарастанию ишемии головного мозга. Много спорного и в выборе гипотензивных средств для лечения хронических ЦВО. В более ранних исследованиях приводятся результаты использования диуретиков, а затем бета-адреноблокаторов. Позже стали изучаться антагонисты кальция (АК) и ингибиторы АПФ. Не умаляя достоинства подобных исследований, можно отметить, что нынешняя доктрина терапии АГ является многокомпонентной. В связи с этим актуальной является разработка комбинаций антигипертензивной терапии, способствующей достижению целевого уровня АД, при котором угроза риска прогрессирования цереброваскулярных осложнений будет сведена к минимуму [4,9,11].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилась оценка динамики цереброваскулярных осложнений у больных АГ на фоне различных вариантов сочетанной гипотензивной терапии.

Материал и методы

Обследовали 180 больных АГ с признаками ДЭ в возрасте от 25 до 74 лет. Из них было: мужчин 121 (67,2 %), женщин — 59 (32,7 %). Для сравнительного анализа больные по возрасту были разделены на 3 группы (гр.): 25-44 лет (I гр.) — 37 (20,6 %) больных; 45-59 лет (II гр.) — 110 лиц (61,1 %); и в возрасте от 60 до 74 лет (III гр.) — 33 пациента (18,3 %). Диагноз и степень АГ устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ МОАГ (2003 г.). В частности, изучались показатели электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и суточного мониторирования АД (СМАД). У 40 пациентов (22,2 %) выявлена АГ I степени, у 66 (36,7%) — II степени, и у 74 больных (41,1%) — III степени.

Для диагностики ДЭ и изучения эффективности лечения использовали клинические, а также нейрофизиологические исследования: эхоэнцефалоскопия (ЭхоЭС), реоэнцефалография (РЕГ), электроэнцефалография (ЭЭГ). При необходимости проводилась КТ или МРТ головного мозга. В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью выше II класса, со стенокардией напряжения с III и IV функциональным классом, мерцательной аритмией, сахарным диабетом, а также перенесших церебральный инсульт.

Все больные в качестве базисной терапии принимали бета-блокатор бисопролол (в дозе 2,5-5 мг/сут.) и диуретик индапамид (Индап в дозе 2,5 мг/сут.). Далее по дополнительно принимаемым гипотензивным препаратам пациентов разделили на 4 группы: I группа больных получала эпросартан (Теветен), 600 мг/сут. (n=45); II группа — моксонидин (Физиотенз), 4 мг/сут. (n=45); III группа — амлодипин, 10 мг/сут. (n=52); IV группа — нифедипин пролонгированного действия (Нифекард XL), 30 мг/сут (n=38). Длительность гипотензивного лечения составляла 3 месяца. В качестве нейротропной терапии все больные получали актовегин (в инъекциях по 5 мл внутривенно № 10, затем в таблетках по 200 мг 2 раза в сутки) в течение 1 месяца. Процентные соотношения по возрасту, полу и выраженности ДЭ были близкими друг к другу во всех четырех группах.

Полученные данные обработаны методами вариационной (с вычислением t-критерия Стьюдента)

и непараметрической (χ^2) статистики в целом по контингенту, сравнительно по группам лечения, по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение

Из числа обследованных нами больных АГ, дисциркуляторная энцефалопатия I стадии была установлена у 75 (41,6 %), дисциркуляторная энцефалопатия II стадии — у 68 (37,8%) и дисциркуляторная энцефалопатия III стадии — у 37 (20,5 %) пациентов.

Исходно проведенное СМАД у пациентов с ЦВО зарегистрировало статистически значимые более высокие показатели среднедневного и средненочного САД ($170,4 \pm 17,0$ и $154,5 \pm 16,2$) и ДАД ($101,4 \pm 8,40$ и $95,7 \pm 9,5$), а также индексов времени повышенного дневного САД ($87,6 \pm 11,3$ %), ДАД ($84,2 \pm 14,7$ %) и ночного САД ($78,3 \pm 19,6$ %) и ДАД ($75,4 \pm 21,71$ %). У этой категории пациентов отмечались повышенные показатели вариабельности АД, преимущественно в дневное время ($18,4$ мм рт. ст.). У 144 (80%) пациентов с развившимися осложнениями наблюдалось исходное нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного ночного снижения АД. Наиболее часто пациенты жаловались на головную боль (95,6 %), головокружение (81,1 %), нарушение сна (61,1 %), шум в ушах (52,2 %). Кроме этого, 48,9 % пациентов отмечали фотопсии, 37,8 % — снижение умственной работоспособности, 36,7 % — эмоциональную лабильность и 32,2 % больных — ухудшение памяти.

При объективном исследовании неврологического статуса наиболее часто выявлялась патология со стороны VII (86,1%) и/или XII пары ЧМН. Определенные трудности возникали при оценке функции обонятельного и зрительного нервов из-за частых риносинуситов и возрастных изменений зрительного аппарата. Так, если снижение остроты зрения было выявлено менее чем у половины больных, то изменения со стороны глазного дна (признаки ангиопатии и/или ангиосклероза) — более чем у 60% больных. Более чем у половины больных отмечалась различной степени выраженности инъеция сосудов склер, нередко сочетающаяся со снижением конъюнктивального и, с меньшей частотой, корнеального рефлексов с одной стороны, что свидетельствовало о вовлечении тройничного нерва. Патология со стороны глазодвигательных нервов была установлена у 13,2 % обследованных.

В наших более ранних исследованиях [8] было показано, что специальных исследований требуют выявление кохлео-вестибулярных нарушений. Так, снижение слуха в наших исследованиях, по данным теста “шёпотная речь”, выявлялось лишь у 10-15 % обследованных, спонтанный нистагм определялся с ещё меньшей частотой. В то же время аудиометрические и калориметрические исследования позволи-

ли выявить патологию VIII пары ЧМН почти у 1/3 больных АГ.

Посистемный анализ неврологической симптоматики показал, что достоверно часто у больных АГ с ДЭ отмечается дисфункция деятельности пирамидной системы. Об этом свидетельствовал тот факт, что сухожильная анизорефлексия и рефлексы орального автоматизма, выявленные у 68,9 % обследованных, сочетались с парезом VII и/или XII пары ЧМН. Для сравнения отметим, что неточность при выполнении координаторных проб выявлялась у 41,7 % больных. Еще реже встречались признаки нарушения чувствительной сферы и функции тазовых органов. В то же время психовегетативная симптоматика выявлялась у 94,4 % обследованных.

Частота встречаемости и степень выраженности очаговых неврологических симптомов зависела от стадии ДЭ. Так, для больных ДЭ I стадии была характерна легкая, рассеянная микросимптоматика сочетающаяся в большей части с психовегетативными расстройствами.

При ДЭ II стадии очаговые симптомы становились более отчетливыми и, в отличие от ДЭ I стадии, их динамика не была связана с уровнем АД. Для больных с ДЭ III стадии было характерно формирование не только очерченного пирамидного синдрома, но и дискоординаторного и/или паркинсонического. У большинства больных этой клинической категории выявлялись выраженные когнитивные нарушения, а у сравнительно меньшего количества больных — и псевдобульбарная симптоматика.

Неврологический дефицит, спровоцированный несоответствием метаболических потребностей головного мозга и их гемодинамическим обеспечением, требовал проведения нейрофизиологических исследований, способных пролить свет на вопросы причинно-следственных взаимоотношений.

Так, регистрация СМАД и РЭГ позволила верифицировать как тенденцию вазоспастического процесса иметь системный характер, так и его “церебральный” компонент.

Визуальный анализ реоэнцефалограмм выявил повышение тонуса артерий головного мозга у подавляющего числа обследованных (94,4 % лиц; лишь в 5,6 % случаев у больных была зарегистрирована нормальная реоэнцефалограмма). Гипертонический тип РЭГ был классифицирован на следующие подтипы: дистонический (нетотальный) — 5,6 %, лёгкий — 20,6 %, умеренный — 35,5 % и выраженный — 32,8 %.

Следует отметить, что по мере увеличения возрастного ценза форма реоволны претерпевала некоторые качественные изменения. Так, её вершина, становясь бедной в плане выраженности составных частей, теряла амплитуду, всё более уступая место округлённым очертаниям, что согласуется и со стороны геронтологических позиций.

Нарушения в приносящем звене кровотока соответственно сопровождались венозной дисциркуляцией, которая возрастала по частоте встречаемости пропорционально градации дисгемии в артериальном русле: затруднения венозного оттока (ЗВО) из полос-ти черепа в целом выявились у 2/3 больных.

Количественный подсчёт показателей РЭГ полностью подтвердил данные визуального анализа и верную направленность клинических суждений.

Так, реографический индекс (РИ), равный по усреднённому расчёту $0,68 \pm 0,03$ условной единице (у.е.), наглядно свидетельствовал о резком снижении пульсового кровенаполнения сосудов головного мозга (ПКН, при норме 1,0 у.е.).

Такое предположение подкреплялось и вычислением дикротического индекса (ДИ), подъём которого достигал $140,3 \pm 3,25$ % (при нормативных значениях до 70 %; $p < 0,05$), свидетельствуя о значительном сопротивлении кровотоку. Дефицит кровоснабжения усугублялся и показателем разницы сторон: коэффициент межполушарной асимметрии возрос до 20-процентной отметки, что в комплексе ставит под сомнение полноценное гемодинамическое обеспечение слаженности двухсторонних эфферентных влияний, в известной степени относящееся и к проявлениям гемисимптоматики.

Дисбаланс притока и оттока вызвал патогенетически ожидаемые изменения и в ликворообращении — различной степени выраженности повышение внутричерепного давления, что, по данным ЭхоЭС, было выявлено у 55,6 % больных ГБ.

Подобное состояние гемо- и ликвородинамики не могло не отразиться на функциональной активности головного мозга. По данным ЭЭГ, изменения биоэлектрической активности (БЭА) носили преимущественно общемозговой характер, являясь логическим следствием диффузного поражения сосудистой системы главного “органа-мишени” АГ и аналогично варьировали в пределах от лёгкой до выраженной степени. Они были зарегистрированы у 94,4 % лиц, страдающих повышением артериального давления, редко уступая место очаговым нарушениям (5,6 %).

Проведённые нейровизуальные (ЯМР, КТ) исследования позволили выявить прижизненные морфологические изменения в головном мозге больных АГ, обуславливающие клинические проявления ЦВО. Наши данные подтвердили литературные сведения о том, что наиболее ранними и часто развивающимися структурными изменениями являются расширение желудочковой системы и расположенные перивентрикулярно множественные ишемические очажки, именуемые как “картина сосудистой энцефалопатии” [1]. Причём со временем, наряду с прогрессированием АГ, эти изменения могут приобрести более выраженный характер. Вместе с тем следует отметить, что на этот морфологический процесс влияет не толь-

ко стадия ГБ и степень выраженности АГ, но и возраст. Так, у больных старших возрастных групп появляются признаки старческих изменений, в частности — атрофической гидроцефалии, атрофии коры и др.

Обобщая изменения нейрофизиологических показателей в целом, следует отметить параллелизм исходной степени выраженности параклинических маркеров с тяжестью клинического статуса и возраста больных АГ с ЦВЗ.

Сравнительный анализ динамики общего клинического и нервно-психического статуса больных АГ с ДЭ на фоне различных вариантов трехмесячной антигипертензивной терапии выявил некоторые их отличительные особенности. Так, в I лечебной группе, т. е. при сочетанной терапии эпросартаном, на первой неделе лечения достигалось достоверное снижение АД на 12 % (от исходного уровня). К концу курса 3-месячной терапии достигнуто целевое снижение АД у большинства больных. При этом более оптимальное значение АД было достигнуто в лучшей степени во II и III возрастных группах ($p < 0,05$). В особенности это касается преобладания изолированной систолической гипертензии.

Со стороны субъективной неврологической симптоматики отмечались значительные сдвиги: уменьшение интенсивности или полной редукции цефалгии почти у 70 % больных, головокружения и нарушений сна — у 2/3 больных, шума в ушах и фотопсии — у половины пациентов; каждый четвёртый больной отмечал улучшение памяти и уменьшение раздражительности ($p < 0,03$).

Из числа объективных неврологических симптомов полностью регрессировали признаки выраженной инъекции сосудов склер, снижения конъюнктивального и корнеального рефлексов. У большинства больных наблюдалось снижение степени выраженности сухожильных рефлексов и патологических рефлексов орального автоматизма. Более чем у одной трети больных отмечена положительная динамика в психовегетативном статусе и при выполнении координаторных проб. Отмеченные позитивные изменения наблюдались, в основном, у больных с ДЭ I стадии и меньше — у больных ДЭ II стадии. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [5], выявивших положительное влияние антагонистов АТ1 рецепторов ангиотензина II на цереброваскулярные осложнения АГ.

Во II лечебной группе — с включением моксонидина — антигипертензивная эффективность оказалась примерно одинаковой во всех трех возрастных группах. У большинства больных снижение АД на 10 % от исходного наступало на 2–3-и сутки, а ко 2-й неделе были достигнуты оптимальные и стабильные значения АД, лишь у двух больных была необходимость в увеличении дозы моксонидина до 6 мг/сут. Регресс субъективной неврологической симптомати-

ки в целом по группе отмечался у 90,6 % больных ($p < 0,005$). В частности, уменьшение интенсивности или редукция цефалгии произошла у 67,8 % больных, головокружения — у 75, шума в ушах — у 79,4 %. Налаживание сна отметили 80 %, улучшение памяти — 73,9 % пациентов. Жалобы по поводу фотопсий регрессировали в 67,8 % наблюдений, а эмоциональной лабильности — в 78,9 %.

Существенная динамика объективной неврологической симптоматики также наблюдалась, в основном, у больных с ДЭ I стадии. Однако нарушения в психовегетативной сфере были регрессированы более чем у двух третей больных ($p < 0,01$). Эпизоды диэнцефальных кризов и панических атак не повторялись. Причём, это касалось больных не только с ДЭ I стадии, но и с ДЭ II стадии и, частично — с ДЭ III стадии. Такая позитивная динамика вегетососудистой симптоматики подтверждает механизм реализации эффекта моксонидина через лимбико-ретикулярный комплекс.

Результаты в III и IV лечебных группах с применением амлодипина и нифедипина продленного действия (Нифекард XL) были близкими. В обеих группах отмечалась положительная динамика уровня АД с достижением целевых значений АД в 91,6 % случаев ($p < 0,05$). У подавляющего большинства больных регрессировали субъективные симптомы. Так, уменьшение интенсивности или редукции цефалгии отмечалось у 93,2 %, шума в ушах — у 88,9 % и головокружений — у 85 % больных. Прекращение фотопсий отметили 87,8 %, бессонницы — 84,4 % пролеченных. Эмоциональная лабильность устранилась в 76,6 %, а улучшение памяти произошло в 75 % случаев.

Что касается объективной симптоматики, то ее положительная динамика происходила, прежде всего, в пирамидной сфере: обратное развитие признаков центрального пареза двигательных черепно-мозговых нервов, устранение сухожильной анизорефлексии и умеренных признаков симптомов орального автоматизма у больных с ДЭ I и ДЭ II стадий. Кроме того, отмечена положительная динамика дискоординаторных и когнитивных расстройств, в том числе у больных с ДЭ III стадии. Следует подчеркнуть, что, в отличие от других препаратов, под воздействием АК происходило значительное уменьшение депрессивных явлений. Такой факт подтверждают литературные сведения [11] о том, что АК являются нормотимическими (т. е. гармонизирующими настроение) средствами. Данное обстоятельство открывает широкие просторы для применения АК у больных АД, так как колебания уровня АД зачастую связаны с лабильностью нервно-психической сферы.

Анализ динамики нейрофизиологических показателей подтвердил высокую эффективность примененных гипотензивных средств. В частности, качественные и количественные данные РЭГ свидетельс-

твовали о значительном улучшении мозгового кровотока. Так, индикатор повышения сосудистого тонуса ДИ снизился до $93,8 \pm 3,34$ % (против исходных $140,3 \pm 3,25$), пульсовое кровенаполнение церебральных артерий, по данным РИ, возросло до $0,83 \pm 0,27$ у.е. (против $0,68 \pm 0,03$ в исходном состоянии, $p < 0,05$ для всех значений). Иными словами, в основе увеличения ПКН находится снижение тонуса сосудов. При этом эпросартан оказывал преимущественное влияние на признаки выраженного повышения тонуса артериальных сосудов мозга и частично — на умеренные. В то же время под влиянием моксонидина регрессировали как выраженные, так и умеренные признаки, что, по-видимому, объясняется его центральным вегетостабилизирующим действием. Антагонисты кальция в меньшей степени, чем эпросартан и моксонидин, оказывали воздействие на сосудистый тонус, в то же время именно в этих группах больных (как было указано выше) достигался наибольший регресс органической неврологической симптоматики. В этой связи следует полагать, что позитивные изменения в деятельности ЦНС связаны не только с возрастанием уровня мозгового кровотока, но и с улучшением метаболических процессов. Вместе с тем показатели ЗВО имели лучшие характеристики под влиянием моксонидина и эпросартана, нежели под влиянием АК.

Соответственно, признаки повышенного ВЧД снижались быстрее и у большего количества больных в группе лечения моксонидином и эпросартаном, нежели при применении антагонистов кальция ($p < 0,05$).

Своеобразной выглядела динамика и ЭЭГ показателей, которая была более полноценной под влиянием антагонистов кальция, что связано с нейропротективными свойствами этих препаратов. Что касается анализа нейрофизиологической динамики в возрастном разрезе, то она соответствовала динамике клинических показателей. Улучшение церебрального кровотока и функциональной активности головного мозга с большей частотой наблюдалось у лиц молодого и среднего возраста, чем у пожилых ($p < 0,03$).

Следует отметить большую значимость в улучшении клинко-нейрофизиологических показателей и базисных препаратов. Ранее при изучении нами индапамида (Индапа) в режиме монотерапии было показано его существенное влияние на состояние внутричерепного давления, а бета-блокаторов — на мозговой кровоток. Аналогичные данные были получены и другими исследователями [12].

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать заключение, что гипотензивные препараты в целом оказывают благоприятное влияние на ЦВО. Причем, различные варианты

комбинированной гипотензивной терапии оказывают преимущественное влияние на те или иные функции ЦНС, что необходимо учитывать при определении тактики лечения больных АГ с ДЭ. В частности, эпросартан предпочтительно назначать больным старших возрастных групп при изолированной систолической АГ, наличии выраженных РЭГ признаков нарушения мозгового кровотока.

Моксонидин рекомендуется больным АГ всех возрастных групп, особенно с выраженной вегетативной дисфункцией, вариабельностью АД.

Амлодипин или нифедипин пролонгированного действия также рекомендуется включать в комплекс

антигипертензивной терапии больным всех возрастных групп и, особенно, при признаках прогрессирования ДЭ. Амлодипин также может быть использован у больных с клинко-нейрофизиологическими признаками диффузного цереброангиоспазма и/или цефалгического синдрома.

Обязательным условием следует считать использование данных препаратов в комбинации с базисными гипотензивными средствами: бета-адреноблокаторами и диуретиками, особенно с индапамидом (Индапом). Последний снижает внутричерепное давление, которое отмечается у большинства больных АГ с ЦВО.

Литература

1. Ефимова И.Ю., Астапина И.А., Колодина М.В. Церебральная микроциркуляция и структурные изменения головного мозга при эссенциальной гипертензии // Клиническая медицина. 2004., № 12, с. 12-15.
2. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Слижкова Л. А. и др. Первые результаты научно-практической российской программы АРГУС // Кардиология. 2000, № 40(12), с. 68-72.
3. Курбанов Р.Д. Руководство по кардиологии. Ташкент, 2007, глава 15, с. 392-417.
4. Ощепкова Е.В. Гипертензивная энцефалопатия: принципы профилактики и лечения // Consilium medicum. 2004, №4, с. 45-46.
5. Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов М.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения (обзор) // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2006, №11, с. 60-61.
6. Сорокоумов В.А., Тимофеева А.А., Богатенкова Ю.Д. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения // Артериальная гипертензия. 2003, том 9, №5.
7. Толпыгина С. Н., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я. Мозговой кровоток при артериальной гипертензии // Кардиология, 2001, №2, с. 71-76.
8. Хакимов А.М., Ходжаев А.И., Ахунджанов Н.О. Состояние вестибулярной функции у больных с доинсультными формами цереброваскулярных расстройств на фоне АГ // Ж. отоларингологии и логопатологии, 2002, №3, с. 63.
9. Blann A. D., Nadar S., Lip GYH. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension // Hypertension, 2003; 42; 1-7.
10. Fields L. E., Burt V. L., Cutler J. A. et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide // Hypertension. 2004; 44(4): 398-404.
11. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // BMJ 2003; 326: 1427.
12. Parati G., Valentini M. Prognostic relevance of blood pressure variability // Hypertension. 2006; 47: 137-138.

Поступила 13/07 – 2009

ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРАМИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Хлебодаров Ф.Е.², Тюриков П.Ю.², Михин В.П.^{1*}

¹Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, Курск; ²ФГУЗ – Медсанчасть УВД по Курской области, Курск

Резюме

Проведена сравнительная оценка влияния кардиоцитопротекторов (милдронат, триметазидин) на функциональную активность сосудистого эндотелия, а также, соответственно, физическую толерантность и суточный профиль АД у больных артериальной гипертонией (60 человек) и стабильной стенокардией (82 человека) на фоне антиангинальной терапии бета-адреноблокаторами, нитратами либо гипотензивной терапией эналаприлом. Установлено, что включение кардиопротекторов в состав комплексной терапии увеличивает степень эндотелий-зависимой вазодилатации, снижает выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, способствует уменьшению величины комплекса интима-медиа, что сочетается с приростом физической толерантности у больных стенокардией и улучшением суточного профиля АД при артериальной гипертонии. Установлено, что большая способность милдроната улучшать морфо-функциональные параметры сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: ИБС, стабильная стенокардия, гипертоническая болезнь, кардиоцитопротекторы, эндотелиальная дисфункция, триметазидин, милдронат.

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смерти в Российской Федерации и в мире. В 2001 году сердечно-сосудистые заболевания явились причиной 35,9% смертей среди мужчин и 38,2% — среди женщин. Показатели смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний в несколько раз выше аналогичных показателей в индустриально развитых странах [8,9].

В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (78%) и мозговой инсульт (27%) — основные осложнения артериальной гипертензии. Вклад артериальной гипертензии в смертность от болезней системы кровообращения у лиц среднего возраста составляет 40% [2, 8, 11, 13].

Существенное значение в патогенезе как артериальной гипертензии, так и ишемической болезни сердца играет эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся дисбалансом между синтезом вазопрессорных и вазодилатирующих субстанций, снижением биодоступности последних, в частности эндотелийзависимого фактора релаксации — оксида азота, играющего ведущую роль в реализации функциональной активности сосудистой стенки. Структурно-функциональные нарушения активности эндотелия сопровождаются как активацией свободнорадикальных процессов, так и нарушением внутриклеточного энергетического баланса клетки и определяют развитие ангиопатий и формирование атеросклеротических бляшек [3, 4, 7, 12].

В последнее время широкое распространение в кардиологической практике получили цитопро-

текторы милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) и триметазидин (1-[(2,3,4-триметоксифенил) метил] пиперазина дигидрохлорид). Фармакодинамика цитопротекторов связана с переключением энергообмена клетки с окисления жирных кислот на преимущественную утилизацию глюкозы — более выгодный, с точки зрения экономии кислорода, вариант метаболизма. С одной стороны, оптимизация клеточного энергообмена, сама по себе, способна оказать позитивное влияние на функцию эндотелия. С другой стороны, цитопротекторы обладают умеренными антиоксидантными свойствами, что может позволить уменьшить негативное воздействие оксидативного стресса на эндотелий сосудистой стенки [1, 5, 6, 10].

Цель исследования — определение возможности коррекции дисфункции сосудистого эндотелия для оптимизации традиционной терапии стабильной стенокардии напряжения и артериальной гипертензии путем применения цитопротекторов.

Материал и методы

Оценка эффективности милдроната и триметазидина как корректоров дисфункции сосудистого эндотелия, проводили у больных стабильной стенокардией напряжения и больных артериальной гипертонией.

В исследование было включено 82 пациента в возрасте от 40 до 60 лет с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения II-III функциональный класс (классификация Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний), подтвержденным клинически (характерный болевой

Таблица 1

Влияние терапии милдронатом и триметазидином на частоту ангинозных приступов и суточную потребность в нитроглицерине у больных стабильной стенокардией напряжения ($M \pm m$)

Этап лечения	Милдронат		Триметазидин	
	Приступов в сутки	Таблеток нитроглицерина в сутки	Приступов в сутки	Таблеток нитроглицерина в сутки
До лечения	3,14±0,23	2,14±0,39	2,88±0,41	2,34±0,24
1-й месяц лечения	1,12±0,32*	1,3±0,45	1,72±0,35	1,93±0,43
2-й месяц лечения	0,52±0,18*	0,67±0,27*	0,72±0,36*	0,56±0,3*
1-й месяц отмены	1,41±0,31*	0,91±0,29*	1,2±0,29*	1,1±0,34*
2-й месяц отмены	2,33±0,34	1,68±0,35	2,5±0,4	1,91±0,37

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с исходными показателями.

синдром) и данными парных ВЭМ (депрессия сегмента ST>1мм продолжительностью более 0,08сек от точки J до изолинии), подписавших добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Все пациенты с ИБС были рандомизированы в 2 группы. Рандомизация осуществлялась групповым методом. Критериями рандомизации служили возраст обследуемых больных, функциональный класс стенокардии, тяжесть эндотелиальной дисфункции, устанавливаемой по уровню дилатации плечевой артерии в манжеточной пробе.

Пациентам первой группы (41 человек) был назначен Милдронат (АО “Гриндекс”, Латвия) в суточной дозировке 750 мг в течение 2 месяцев. Пациентам второй группы – триметазидин (предуктал МВ, Servier, Франция) – 70 мг в сутки. Все больные до начала терапии милдронатом и триметазидином получали препараты базисного лечения ИБС: кардиоселективные β -адреноблокаторы и/или пролонгированные нитраты и аспирин не менее 4 месяцев. При этом каждому пациенту вначале осуществляли подбор дозы β -блокатора и только в случае его неэффективности назначались пролонгированные нитраты (изосорбида-5-мононитрат). Прием других классов антиангинальных средств, кроме нитроглицерина сублингвально, исключался.

После двух месяцев комбинированной терапии триметазидин и милдронат отменяли, и пациенты получали только препараты базисной терапии в течение двух месяцев. После периода отмывки производили ротацию пациентов: группе, получавших раннее милдронат, назначали триметазидин и наоборот, с последующей отмывкой.

На следующем этапе работы нами была исследована возможность оптимизации гипотензивной терапии путем сочетанного применения цитопротекторов милдроната и триметазидина с эналаприлом. Поскольку фармакодинамические свойства эналаприла реализуются, в том числе, через рецепторный аппарат эндотелия и систему оксида азота, можно было ожидать позитивного воздей-

ствия цитопротекторов на его эффективность.

В исследование было включено 60 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте от 39 до 63 лет, умеренной и тяжелой степени с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка, не принимавших до начала наблюдения регулярно гипотензивных препаратов и давших добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Пациенты были рандомизированы на три группы по 20 человек. Критериями рандомизации были возраст и степень тяжести артериальной гипертензии. В течение первых десяти суток у всех больных проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции артериального давления (АД). С 11-х суток в первой группе назначался милдронат 750 мг в сутки перорально, во второй – триметазидин (предуктал МВ) по 70 мг в сутки перорально. Цитопротекторы отменяли на 6-й месяц исследования, но продолжали прием эналаприла. В третьей группе (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом.

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 8 месяцев после начала лечения у пациентов исследовалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, измерялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на сонной артерии, выполнялось суточное мониторирование АД.

У больных как ИБС, так и артериальной гипертензией, исследовалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией методом доплерографии; у больных гипертензией сонографически определялась толщина комплекса интим-медиа (КИМ) на сонной артерии, а у больных ИБС регистрировалась частота ангинозных приступов, потребность в нитроглицерине и физическая толерантность путем оценки пороговой мощности при парной велоэргометрической пробе. У больных артериальной гипертензией указанные исследования проводились в момент включения, на 1мес,

Таблица 2

Распределение больных стабильной стенокардией напряжения в зависимости от степени тяжести эндотелиальной дисфункции по результатам манжеточной пробы до начала лечения милдронатом и триметазидином ($M \pm m$ в %)

Тяжесть эндотелиальной дисфункции	Степень дилатации плечевой артерии в манжеточной пробе	Количество пациентов	
		Милдронат	Триметазидин
0	$\geq 9\%$	4	4
I	9%-7,5%	30	32
II	7,5%-3,0%	27	29
III	3,0%-2,0%	15	12
IV	$< 2,0\%$ или констрикция	6	5

Таблица 3

Степень прироста диаметра плечевой артерии в манжеточной пробе у больных стабильной стенокардией напряжения с I-II степенью эндотелиальной дисфункции на фоне терапии милдронатом и триметазидином ($M \pm m$, в %)

Этап исследования	Милдронат	Триметазидин
До лечения	$7,7 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,5$
1-й месяц лечения	$8,5 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,4$
2-й месяц лечения	$9,4 \pm 0,3^*$	$8,2 \pm 0,3^*$
1-й месяц отмены	$9,1 \pm 0,3^*$	$7,3 \pm 0,3$
2-й месяц отмены	$8,9 \pm 0,6$	$7,1 \pm 0,4$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с исходными показателями.

6 мес и 8 мес. терапии, у больных стенокардией – ежемесячно в период лечения и в течение 2-х мес. после отмены кардиопротекторов.

Результаты и обсуждение

Применение милдроната и триметазидина привело к достоверному урежению частоты приступов стенокардии и, соответственно, потребности в приеме нитроглицерина (табл. 1). Частота ангинозных приступов при применении милдроната снизилась на 64,3% к 1 месяцу исследования и на 83,4% – ко 2 месяцу ($p < 0,05$). Уменьшение частоты ангинозных приступов на фоне лечения триметазидином наблюдалось лишь по окончании полного курса терапии и составило 75%. Потребность в нитроглицерине уменьшилась ко 2-му месяцу лечения на 68,7% при использовании милдроната и на 76,1% – триметазидина. Эффективность обоих цитопротекторов по отношению к частоте ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине сохранялась и в течение

первого месяца после их отмены.

По результатам манжеточной пробы все пациенты были рандомизированы на 4 группы (табл. 2). Критерием рандомизации являлась степень тяжести эндотелиальной дисфункции, которая определялась по уровню эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. В исследуемых группах преобладали пациенты с I-II степенью эндотелиальной дисфункции. В дальнейшем больные были разделены на две группы. В первую вошли пациенты с I и II степенью тяжести эндотелиальной дисфункции, во вторую – с III и IV степенью.

Прирост диаметра плечевой артерии достоверно увеличился только к окончанию лечения у больных с I-II степенью тяжести эндотелиальной дисфункции с $7,7 \pm 0,5\%$ до $9,4 \pm 0,4\%$ при использовании милдроната и с $7,4 \pm 0,5\%$ до $8,2 \pm 0,3\%$ – триметазидина (табл. 3). Прирост диаметра плечевой артерии на фоне терапии милдронатом сохранял достоверные отличия через 1 месяц после отмены

Таблица 4

Степень прироста диаметра плечевой артерии в манжеточной пробе у больных стабильной стенокардией напряжения с III-IV степенью эндотелиальной дисфункции на фоне терапии милдронатом и триметазидином

Этап исследования	Милдронат	Триметазидин
До лечения	$2,4 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$
1-й месяц лечения	$2,6 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,3$
2-й месяц лечения	$2,7 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$
1-й месяц отмены	$2,7 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$
2-й месяц отмены	$2,5 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,3$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с исходными показателями.

препарата. На 2-й месяц терапии степень дилатации плечевой артерии была больше при применении милдроната, чем триметазидина на 12,8%.

У больных с тяжелой дисфункцией эндотелия ни милдронат, ни триметазидин не влияли на степень дилатации плечевой артерии, что свидетельствует о декомпенсации эндотелиальной дисфункции у этих пациентов (табл. 4).

Одним из интегральных показателей эндотелиальной дисфункции является коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига. Этот показатель можно определить как величину прямо пропорциональную степени изменения диаметра плечевой артерии и обратно пропорциональную степени изменения напряжения сдвига, действующего на эндотелий.

Милдронат и триметазидин к исходу двухмесячной терапии увеличивали чувствительность эндотелия плечевой артерии к напряжению сдвига у больных с легкой и средней степенью тяжести эндотелиальной дисфункции с $0,08 \pm 0,16$ у.е. до $0,22 \pm 0,035$ у.е. и с $0,09 \pm 0,015$ у.е. до $0,14 \pm 0,017$ у.е., соответственно ($p < 0,05$), (рис. 1). Милдронат, в отличие от триметазидина, увеличивал коэффициент чувствительности плечевой артерии уже на 1 месяц терапии и сохранял свою эффективность через 1 месяц после отмены. Кроме того, в группе больных, получавших милдронат, значение параметра через 2 месяца терапии было на 36,4% выше, чем в группе, где проводили терапию триметазидином. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции эндотелия оба препарата оказались неэффективными в отношении данного показателя.

Была выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии в манжеточной пробе с уровнем пороговой нагрузки при выполнении ВЭМ пробы ($r = 0,756$, $p < 0,05$) и обратная его корреляция с частотой ангинозных приступов ($r = -0,683$, $p < 0,05$) и потребностью больных в нитроглицерине ($r = -0,694$, $p < 0,05$).

Таким образом, милдронат и триметазидин способствовали нормализации эндотелиальной дисфункции, что сопровождалось ростом толерантности к физической нагрузке и снижением потребности в нитроглицерине у больных стабильной стенокардией напряжения. При этом милдронат продемонстрировал большую эффективность, чем триметазидин. Однако при значительных исходных нарушениях функции эндотелия эффективность как милдроната так и триметазидина снижались. Полученные результаты следует учитывать при выборе тактики терапии больных стабильной стенокардией напряжения.

Результаты исследования состояния параметров ЭЗВД у больных артериальной гипертонией

Таблица 5
Изменение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью на фоне лечения

	До лечения			1-й месяц			6-й месяц			8-й месяц		
	энalapрил и милдронат	энalapрил и триметазидин	энalapрил	энalapрил и милдронат	энalapрил и триметазидин	энalapрил	энalapрил и милдронат	энalapрил и триметазидин	энalapрил	энalapрил и милдронат	энalapрил и триметазидин	энalapрил
ЭЗВД (%)	5,5±1,9	5,4±1,4	5,5±2,0	12,0±1,80***	9,5±1,4***	9,6±2,0**	13,2±1,8***	10,8±1,5***	10,9±2,1***	13,3±1,7***	11,4±1,3***	11,1±2,0***
Толщина КИМ (мм)	0,96±0,07	0,97±0,03	0,96±0,02	0,93±0,06	0,95±0,03	0,94±0,02	0,81±0,05***	0,88±0,02***	0,87±0,02***	0,79±0,05***	0,87±0,02***	0,86±0,02***
САД (мм рт. ст.)	158,96±5,14	159,62±6,43	160,8±11,2	135,68±1,90***	141,43±2,62***	140,8±5,2***	122,10±2,00***	129,12±2,02***	129,2±7,6***	126,20±1,77***	128,60±3,35***	129,2±9,9***
ДАД (мм рт. ст.)	102,37±4,58	100,86±3,72	101,9±10,9	89,55±1,91***	91,84±3,27**	90,5±10,2*	79,42±2,54***	82,78±3,02***	84,4±7,4***	82,81±2,63***	84,09±3,41***	83,6±7,6***
ИБСАД (%)	89,52±5,55	90,99±4,73	93,9±10,7	56,99±6,02***	69,66±7,42***	70,1±15,8***	16,73±4,38***	36,95±8,03***	37,0±21,4***	28,79±5,98***	32,26±10,44***	37,5±30,1***
ИБДАД (%)	85,62±8,17	86,79±5,65	86,0±15,8	64,52±6,51***	72,57±9,25*	65,5±29,9*	30,20±8,75***	44,51±11,41***	50,0±22,1***	45,71±9,87***	43,64±11,65***	46,6±26,1***
ИПСАД (мм рт. ст.)	26,94±5,13	27,44±6,18	28,4±11,4	6,78±1,41***	10,60±1,92***	10,8±3,9***	1,25±0,39***	3,91±1,21***	4,1±3,0***	2,63±0,95***	3,91±1,58***	4,4±4,5***
ИПДАД (мм рт. ст.)	18,42±4,10	17,97±3,20	17,6±10,1	6,92±1,23***	9,80±2,45***	9,6±7,0**	2,21±1,08***	5,11±2,12***	4,9±3,5***	3,94±1,45***	4,56±1,99***	4,2±4,0***
Достоверность отличий по сравнению с исходными показателями: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.												

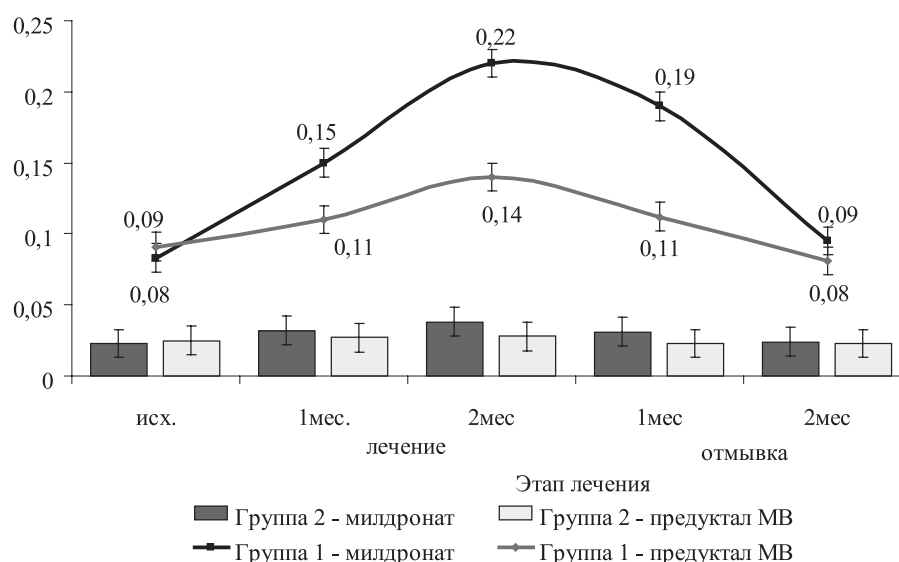


Рис. 1. Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных стабильной стенокардией на фоне терапии милдронатом и триметазидином.

показали во всех группах наличие увеличения ЭЗВД плечевой артерии, отмечавшееся с 1-го месяца лечения, причем у больных, получавших эналаприл с милдронатом, регистрировалось более выраженное увеличение прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, чем у пациентов, принимавших только эналаприл или эналаприл с триметазидином. Отмена цитопротекторов не вызвала увеличения ЭЗВД плечевой артерии (табл. 5).

Толщина КИМ общей сонной артерии уменьшилась во всех группах к 6-му месяцу лечения. Наиболее выраженное уменьшение размеров КИМ общей сонной артерии было выявлено у пациентов, получавших эналаприл с милдронатом. Отмена цитопротекторов в основных группах не повлияло на толщину КИМ общей сонной артерии (табл. 5).

К 1-му месяцу во всех группах лечения было выявлено снижение среднесуточных показателей систолического и диастолического АД. Наиболее выраженное уменьшение параметров отмечалось у пациентов, принимавших эналаприл в сочетании с милдронатом, менее выраженное — у больных, получавших эналаприл и триметазидин или только эналаприл. После отмены цитопротекторов регистрировалось увеличение среднесуточных показателей систолического и диастолического АД у пациентов, принимавших эналаприл и милдронат, и их выравнивание с аналогичными параметрами в группах, где проводилось лечение эналаприлом и триметазидином или монотерапия эналаприлом (табл. 5).

Уменьшение суточных индексов времени и площади АД во всех группах отмечалось с 1-го месяца лечения, что свидетельствовало об эффективнос-

ти гипотензивной терапии. У больных, получавших вместе с эналаприлом, милдронат было выявлено более выраженное снижение индексов. Отмена цитопротекторов способствовало увеличению показателей нагрузки АД в группах, где применялись цитопротекторы.

Таким образом, милдронат оказывал позитивное воздействие на эффективность эналаприла у пациентов с гипертонической болезнью, что проявлялось восстановлением функции эндотелия, деремоделированием сосудистой стенки и нормализацией суточного профиля АД. При этом положительное влияние милдроната на сосудистый эндотелий и толщину комплекса интима-медиа сохранялось и после отмены препарата. Поскольку милдронат не обладает непосредственными гипотензивными свойствами, полученные результаты можно объяснить антиоксидантными эффектами препарата и его позитивным воздействием на энергетический обмен эндотелия, что способствует нормализации эндотелиальной функции и повышению эффективности эналаприла, фармакодинамика которого связана с воздействием на рецепторный аппарат эндотелия. Триметазидин на фоне приема эналаприла не оказал существенного влияния на состояние сосудистой стенки и суточный профиль АД, что можно объяснить низкой антиоксидантной активностью препарата и его фармакодинамикой, приводящей к накоплению активированных жирных кислот в митохондриях.

Применение цитопротектора милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией представляется целесообразным, поскольку позволяет повысить эффективность антиангинальной и гипотензивной терапии за счет коррекции эндотелиальной функции.

Литература

1. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6. — Ч.2. — С. 66–74.
2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Русский медицинский журнал. — 1997. — №5. — С 551–558.
3. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. — 2001. — №3. — С. 9–14.
4. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 4–19.
5. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Бойцов С.А. и др. Мексикор® — новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Агрокурорт (Научно-практический журнал). — 2006. — №2(24). — С. 20–32.
6. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Российский кардиологический журнал. — 2009. — №1. — С. 49 – 56.
7. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом—ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т.10, №1. — С. 28–32.
8. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — №6. — Часть 1. — С. 15–24.
9. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — №6. — Часть 1. — С. 15–24.
10. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. — 2003. — №4. — С. 70–74.
11. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки): Автореф. дис. ... докт. мед. наук: (14.00.06.) ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава. — М., 1999. — 46 с.
12. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 2. — С. 45–49.
13. Kannel, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment // JAMA. — Vol. 275(20). — P. 1571–1576.

Abstract

The study compared the effects of cardiocytoprotectors (mildronate, trimetazidine) on endothelial function, physical stress tolerability, and circadian blood pressure (BP) profile in patients with arterial hypertension (AH; n=60) and stable angina (n=82), receiving anti-anginal therapy (beta-adrenoblockers, nitrates) or antihypertensive therapy (enalapril). Adding cardiocytoprotectors to the complex therapy improved endothelium-dependent vasodilatation and circadian BP profile, as well as reduced endothelial dysfunction severity and intima-media thickness in AH patients. Mildronate was more effective in improving endothelial structure and function.

Key words: Coronary heart disease, stable angina, arterial hypertension, cardiocytoprotectors, endothelial dysfunction, trimetazidine, mildronate.

Поступила 30/11-2009

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К.

Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Как известно, различают пароксизмальную, персистирующую и постоянную формы фибрилляции предсердий (ФП). Первые две клинические формы отличаются от постоянной формы ФП возможностью восстановления синусового ритма самостоятельно, либо с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии, а также склонностью к повторным приступам — рецидивам ФП [1,2].

При отсутствии профилактической антиаритмической терапии в течение 12 месяцев после восстановления синусового ритма рецидив ФП наблюдается в 44-85 % случаев [3]. Результаты электрофизиологических методов лечения рецидивирующих форм ФП отличаются неоднозначностью послеоперационной эффективности и отсутствием данных по отдаленному прогнозу [4]. Немаловажным сдерживающим фактором широкого их использования является и экономическая сторона вопроса. Поэтому проблема фармакологической профилактики рецидивов ФП остается весьма актуальной. При рецидивирующих формах ФП профилактическую терапию целесообразно назначать как при наличии частых, так и при редких, но субъективно тяжело протекающих или угрожающих жизни приступах ФП [1,5]. При редких, хорошо переносимых рецидивах, длительный профилактический прием антиаритмического препарата (ААП) не требуется, а приступ купируется разовым приемом нагрузочных доз ААП — стратегия “таблетка в кармане” [1].

Общеизвестна высокая эффективность антиаритмических препаратов IС класса в лечении ФП. ААП IС класса — пропafenон — сочетает в себе некоторые свойства антиаритмических препаратов 2-го, 4-го и даже 3-го класса, отличающих его от типичных представителей 1-го класса. В связи с высокой эффективностью и безопасностью пропafenон является препаратом первого выбора для купирования и профилактики пароксизмов ФП у больных без выраженных органических заболеваний сердца [1].

Вышеописанный профиль безопасности, высокая купирующая и противорецидивная эффективность пропafenона, подтвержденная также и при лечении других видов наджелудочковых тахикардий [6], стали для нас еще более привлекательными при появлении пропafenона на фармацевтическом рынке Узбекистана под торговым названием “Пропанорм”, (PRO. MED. CS Praha a.s. Республика Чехия).

Целью данной работы явилось изучение профи-

лактической эффективности и безопасности антиаритмического препарата I С класса — пропafenона у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

В исследование включено 52 больных (38 мужчин и 14 женщин в возрасте от 32 до 74 лет (средний возраст — $54,21 \pm 12,2$ лет) с рецидивирующими формами ФП и восстановленным синусовым ритмом на фоне купирующих доз пропafenона [7]. В зависимости от продолжительности последнего эпизода ФП у 45 (86,5 %) из них диагностирована пароксизмальная и у 7 (13,5 %) — персистирующая форма ФП.

Критериями включения пациентов в исследование были: гемодинамически стабильные эпизоды ФП продолжительностью последнего эпизода не менее 6 часов и восстановленный синусовый ритм; возраст от 18 до 70 лет; согласие больного, сохраненная систолическая функция левого желудочка (ФВ ≥ 50 %), толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) менее 14 мм (по данным трансторакальной эхокардиографии).

Этиологическими причинами ФП явились: ИБС — у 7 больных (13,4 %), гипертоническая болезнь (ГБ) — у 9 (17,3 %), ИБС в сочетании с ГБ — у 22 (42,3 %), постмиокардитический кардиосклероз — у 9 (17,3 %) и идиопатическая форма ФП — у 5 (9,7 %) больных. Продолжительность последнего приступа при пароксизмальной форме составила $1,14 \pm 1,07$ дня, при этом частота пароксизмов колебалась от нескольких раз в день до 2 раз в 3 месяца. При персистирующей форме последний приступ продолжался, в среднем, $42,5 \pm 44,5$ дня. Установленный анамнез (длительность) ФП составили $4,5 \pm 5,0$ лет при пароксизмальной и $2,0 \pm 2,1$ года — при персистирующей форме.

Критерии исключения из исследования: нестабильная стенокардия; ОИМ или коронарная ангиопластика в течение последних 3 месяцев, недостаточность кровообращения III -IV степени по NYHA, перенесенные операции на сердце, клапанные дефекты, требующие хирургической коррекции, искусственный водитель ритма, QT > 420 мс, предшествующий СССРУ, предшествовавшие эпизоды стойкой желудочковой аритмии, остановки сердца, артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), брадикардия (ЧСС ниже 60 уд. в мин.),

увеличение размеров левого предсердия более 45 мм, выраженная дисфункция печени и почек, тяжелая легочная недостаточность, АВ блокада II-III ст., тромб левого предсердия, гормонально подтвержденная дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет в стадии декомпенсации, предшествующая неэффективность или непереносимость пропанорона.

Исходное обследование включало: общеклинические исследования, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, трансторакальную ЭхоКГ, ХМЭКГ, при необходимости определялось содержание гормонов щитовидной железы (ТЗ, Т4, ТТГ).

ЭхоКГ проводили в М и В режимах на аппарате En Visor C (фирма "PHILIPS", Голландия) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества (Henry W.L. et al., 1980). При этом определялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ) левого желудочка. Конечно-диастолические (КДО) и конечно-систолические (КСО) объемы вычислялись по формуле "площадь — длина". Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux и согласно конвенции Penn (Devereux R.B. et al., 1986; Devereux R.B. et al 1993).

После восстановления синусового ритма на фоне базисной терапии основного заболевания с профилактической целью назначался пропанорм в дозе 450-600 мг/сут. (в зависимости от массы тела) в течение 6 месяцев. Эффективность противорецидивной терапии оценивалась по субъективным ощущениям и данным ЭКГ и ХМ ЭКГ через 1, 3 и 6 месяцев приема пропанорма.

Согласно протоколу исследования, при появлении характерных симптомов ФП больные вызвали "скорую помощь" или обращались к врачу, где им электрокардиографически документировали пароксизм ФП. При продолжительности ФП более 10 минут больные купировали пароксизм дополнительным приемом пропанорма в дозе 300-600 мг.

При полном (100 %) предупреждении рецидивов ФП за наблюдаемый период профилактический эффект пропанорма расценивался как абсолютный, при уменьшении частоты рецидивов на 70 % и более — как относительный положительный эффект. В случаях снижения частоты рецидивов менее 70% противорецидивная эффективность препарата расценивалась как отрицательная, и пациенту подбирался другой ААП.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$. Различия считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

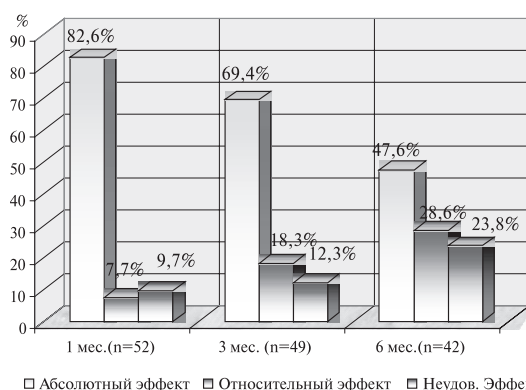


Рис. 1. Результаты профилактической терапии пропанормом за 6 месяцев наблюдения

Результаты и обсуждение

По различным причинам, информация о противорецидивной эффективности препарата через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения имела соответственно по 52, 49 и 42 пациентам.

В зависимости от результатов оценки противорецидивной эффективности на каждом этапе больные были распределены на 2 группы. В I группу вошли пациенты с положительным противорецидивным эффектом препарата (сумма случаев абсолютных и относительных ААЭ), составившие соответственно 47, 43, и 32 больных к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения. II группу образовали больные с отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма на различных этапах. Количество больных в этой группе составило 5 (из них 4 — с пароксизмальной ФП), 6 (из них 4 — с пароксизмальной ФП) и 10 (из них 8 — с пароксизмальной ФП) соответственно к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения.

Как видно из рис.1, положительный профилактический эффект пропанорма отмечен у 90,3 %, 87,7 % и 76,2 % больных через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно.

При этом, несмотря на высокий противорецидивный эффект Пропанорма в целом, установлено, что по мере увеличения продолжительности наблюдения уменьшается доля больных с полным противорецидивным эффектом (с 82,6 % до 47,6 %) на фоне увеличения доли больных с относительным противорецидивным эффектом (с 7,7 % до 28,6 %).

Всего за весь период наблюдения отрицательный профилактический эффект отмечен у 2 (28,5 %) больных с персистирующей и у 8 (17,7 %) — с пароксизмальной формой ФП.

В результате анализа случаев относительного положительного противорецидивного эффекта препарата было установлено, что чаще всего рецидивы развивались на фоне значительного улучшения клинических проявлений ФП, приведших к несоблюдению больными предписанных рекомендаций по физической и психоэмоциональной активности.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик больных в группах с положительным и отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма

Показа-тели	1 мес. (n=52)			3 мес. (n=49)			6 мес. (n=42)		
	Полож. эффект	Отриц. эффект	p	Полож. эффект	Отриц. эффект	p	Полож. эффект	Отриц. эффект	p
n	47 (90,3%)	5 (9,7%)		43 (87,7%)	6 (12,3%)		32 (76,2%)	10 (23,8%)	
ЛП (мм)	34,4±5,3	39,4±2,8	0,04	33,7±5,3	39,3±2,5	0,01	34,1±5,6	37,5±4,5	0,08
КДО ЛП (мл)	48,9±19,8	76,32±2,4	0,03	44,8±18,9	69,6±13,4	0,03	45,5±19,3	69,3±11,6	0,01
ФВ (%)	65,5±8,8	64,4±15,17	0,8	65,5±8,4	65,0±13,7	0,9	65,1±8,8	66,1±11,3	0,76
МЖП (мм)	10,7±2,3	12,3±1,5	0,13	10,4±2,4	12,3±1,3	0,06	10,3±2,2	11,9±2,6	0,06
ЗСЛЖ (мм)	10,6±1,6	11,0±1,8	0,6	10,5±1,6	11,2±1,7	0,32	10,6±1,4	11,2±2,1	0,3
КСР (мм)	32,4±4,5	32,0±5,1	0,85	32,3±4,6	32,3±4,6	0,98	32,5±4,5	32,0±5,2	0,76
КДР (мм)	51,1±5,0	50,7±7,8	0,87	51,0±4,9	51,4±7,2	0,86	51,1±4,7	51,3±7,0	0,91
КДО (мл)	125,0±29,1	125,1±45,2	0,99	125,6±27,2	128,9±41,4	0,8	125,8±26,7	128,6±39,7	0,79
КСО (мл)	41,6±14,3	42,2±15,5	0,93	43,3±14,1	43,1±14,0	0,97	43,9±14,0	42,6±15,7	0,80
ММЛЖ (гр)	208,3±54,3	236,3±87,8	0,3	202,7±49,9	243,9±80,7	0,08	201,2±47,1	237,1±79,0	0,08

Так, чрезмерные физические и/или психоэмоциональные нагрузки как причина рецидива ФП установлена у 25 %, 33,3 %, 33,3 % из числа лиц с относительным антиаритмическим эффектом пропанорма к 1, 3, и 6 месяцам соответственно. Наиболее частой причиной рецидивов у лиц с относительной ААЭ оказались случаи обострения основного заболевания, составившие соответственно 50 %, 44,5 %, 41,7 % случаев к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения. У 25 %, 22,2 %, 25 % больных установлены другие причины рецидивов ФП.

Вместе с тем, у 9,7 %, 12,3 % и 23,8 % наблюдавшихся пропанорм был заменен другими ААП из-за неудовлетворенности профилактическим эффектом препарата соответственно к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения.

Сравнительный анализ исходных клинико-анамнестических характеристик больных в группах с положительным и отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма в различные сроки наблюдения показал, что для больных с отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма характерны более старший возраст (62,0±6,8 против 54,2±12,2 лет на 1 этапе (p=0,1); 62,6±6,3 против 54,1±12,1 лет на 2 этапе (p=0,1); 61,8±8,0 против 54,7±10,8 лет на 3 этапе (p=0,06)) и большая продолжительность последнего эпизода ФП (p>0,05). Не выявлены какие-либо межгрупповые различия также по половому признаку и характеру основного заболевания во все сроки наблюдения.

В то же время в группе больных с отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма на 1, 3 и 6 месяцах наблюдения выявлены более высокие исходные значения ЛП (39,4±2,8 против 34,4±5,3 мм (p=0,04); 39,3±2,55 против 33,7±5,3 мм (p=0,01); 37,5±4,5 против 34,1±5,6 мм (p=0,08) соответственно). Группа больных с отрицательным профилактическим эффектом препарата к 1, 3 и 6 месяцу наблю-

дения отличалась также достоверно большими исходными значениями объема ЛП: 76,3±2,4 против 48,9±19,8 мл (p=0,03); 69,6±13,4 против 44,8±18,9 мл (p=0,03); 69,3±11,6 против 45,5±19,3 мл (p=0,001) соответственно.

В тоже время сравнительный анализ исходных ЭхоКГ показателей не выявил существенных межгрупповых различий по таким параметрам, как КДР, КСР, КДО, КСО и ФВ (табл. 1).

У больных с отрицательным профилактическим эффектом пропанорма к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения выявлены более высокие исходные значения ММЛЖ, превышающие соответствующие показатели в 1-й группе на 13,4 %, (p=0,3), 20, 2 % (p=0,08) и 17,8 % (p=0,08) соответственно. Следует отметить, что значение исходной гипертрофии миокарда, как предиктора неудовлетворительной профилактической эффективности пропанорма, становится более выраженным после 1 месяца наблюдения. При этом исходные межгрупповые различия по ММЛЖ, близкие к достоверным, к 1, 3 и 6 месяцу наблюдения обеспечены преимущественно исходной гипертрофией МЖП в группе больных с отрицательным профилактическим эффектом пропанорма, существенно превышающим аналогичные показатели в группе сравнения в эти сроки (p=0,06).

Следует отметить, что выявленные межгрупповые различия ввиду немногочисленности сравниваемых групп требуют дальнейшего продолжения исследования.

Наряду с оценкой противорецидивной эффективности 6-месячной терапии пропанормом анализировалась и частота развития побочных эффектов препарата. На фоне длительного приема пропанорма в дозах 450–600 мг/сут. за период наблюдения в 4 (7,6 %) случаях выявлены кардиальные побочные эффекты в виде снижения систолического артериального давления до 90 мм рт.ст. у 2 (3,8 %) больных, еще в 2

(3,8 %) случаях отмечено урежение ЧСС до 54-56 уд. в мин. Транзиторные некардиальные побочные эффекты препарата наблюдались у 3 (5,7 %) пациентов: в двух случаях (3,8 %) они проявлялись в виде тошноты, еще в одном (1,9 %) случае имело место легкое головокружение.

При этом как кардиальные, так и некардиальные побочные эффекты не сопровождались существенным ухудшением самочувствия больных и не требовали отмены препарата.

Обсуждение

В нашем исследовании через 1, 3 и 6 месяцев профилактического приема пропанорма полное предупреждение рецидивов ФП отмечено у 82,6 %, 69,4 % и 47,6 % больных. Полученные нами данные по противорецидивному эффекту пропанорма в целом сопоставимы с данными российского многоцентрового исследования “Прометей”, в котором противорецидивная эффективность пропанорма составляла 74 %, 60 % и 45 % соответственно, через 1, 3 и 9 месяцев наблюдения [5]. При этом российские авторы расценили противорецидивный эффект в первые 3 месяца как хороший, а через 9 месяцев — как удовлетворительный. Вместе с тем, А. Dogan et al. сообщали о большом профилактическом эффекте пропанорма, составившем 61 % в течение 15 месяцев [8].

Согласно литературным данным, полное исчезновение или значительное урежение числа эпизодов ФП при лечении пропafenоном за период от 8 до 30 месяцев наблюдалось в 38-80 % случаев [9,10]. Такой разброс профилактической эффективности препарата, по-видимому, объясняется различиями не только в критериях отбора больных и продолжительности наблюдения, но также и в методах оценки эффекта ААП. При этом ряд авторов предлагает расценивать развитие любого рецидива ФП на фоне курсового приема ААП как отсутствие профилактического эффекта [5]. Так, согласно протоколу исследования “ПРОМЕТЕЙ” от 2006 г., при возникновении любого эпизода ФП лечение пропafenоном отменялось, и больные исключались из дальнейшего исследования вследствие констатации, так называемой “конечной точки”. Естественно, что при таком подходе речь идет о “полном” или “абсолютном” противорецидивном эффекте препарата.

На наш взгляд, подобная тактика оценки противорецидивного эффекта является несколько формальной и не позволяет представить все клинические преимущества изучаемого препарата. Более практичной и реальной представляется оценка профилактической эффективности ААП, использованная в ряде исследований (Канорский и соавт., 1997; Giuseppe B. et al., 1997). Согласно этим авторам, не только полное предупреждение, но и случаи значительного урежения количества (на 50-70 % и более) и продолжитель-

ности пароксизмов могут быть квалифицированы как “частичный” или “относительный” профилактический эффект препарата. При этом авторы подчеркивают значительное улучшение качества жизни больных, несмотря на отсутствие абсолютного противорецидивного эффекта. Именно это обстоятельство (значительное уменьшение количества и продолжительности рецидивов ФП, сопровождающееся их лучшей переносимостью) обеспечивало хорошую приверженность больных в приеме ААП.

В нашем исследовании в целом рецидивы различной выраженности развивались у 9 (17,3 %), 15 (30,6 %), 22 (52,3 %) больных к 1, 3 и 6 месяцу наблюдения, однако лишь в 5 (9,7 %), 6 (12,2 %) и 10 (23,8 %) случаях соответственно, пропанорм не оказал значимого профилактического влияния на частоту рецидивов ФП, и требовалась замена ААП.

Согласно действующим рекомендациям, пропанорм может быть назначен больным без выраженных органических заболеваний сердца. При этом в числе основных противопоказаний фигурируют гипертрофия ЛЖ > 14 мм и снижение сократительной способности ЛЖ < 50 %. Как показали наши результаты, противорецидивная эффективность пропанорма оказалась меньшей в группе больных, имевших исходно большие значения переднезаднего размера и объема ЛП. По нашим результатам, исходная гипертрофия ЛЖ (даже если она < 14 мм) и, прежде всего, МЖП может служить предиктором недостаточной профилактической эффективности пропанорма в течение 6 месяцев. При этом значимость данного показателя усиливается по мере увеличения срока наблюдения. Нами также установлена возможная прогностически неблагоприятная роль более старшего возраста больных и продолжительности последнего эпизода пароксизма в рецидивировании ФП. Полученные нами результаты по такой прогностически неблагоприятной роли, как гипертрофия левого желудочка и увеличение объема ЛП, согласуются с данными Фрамингемского исследования, определившего их самостоятельную роль в формировании ФП (Kannel W.B. et al., 1983).

Выявленная в нашем исследовании тенденция по снижению профилактической эффективности пропанорма, по мере увеличения срока наблюдения, в целом согласуется с имеющимися данными [5,8,11,12,13]. На наш взгляд, это обстоятельство может быть объяснено сочетанием нескольких факторов, основными среди которых, по нашим данным, являются чрезмерные для данного пациента физические и/или психоэмоциональные нагрузки, а также дестабилизация основного заболевания (подъем АД или прогрессирование стенокардии), что согласуется с результатами других исследователей (Giuseppe B. et al., 1997). Таким образом, можно предположить, что эффективная профилактика

рецидивов ФП обеспечивается не только назначением специфических ААП, но и адекватным лечением основной патологии и соблюдением адекватного режима физических и психоэмоциональных нагрузок.

Помимо высокой профилактической эффективности пропанорма, нами выявлено практическое отсутствие побочных эффектов, не требовавших прекращения приема препарата, что согласуется с результатами других авторов [10,14,15].

Выводы

1. Пероральный прием пропанорма в дозе 450-600 мг/сут. обеспечивает положительный противорецидивный эффект у 90,3 %, 87,7 % и 76,2 % больных с рецидивирующими формами ФП через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно.

Литература

1. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary// Eur. Heart. J. 2006;27:1979-2030.
2. Курбанов Р.Д. Фибрилляция предсердий: диагностика и лечение. Ташкент, 2006, С.7-8.
3. Терешенко С.Н., Н.Г. Чуич, П.С. Галактионов. Новые возможности профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006; 5(8).
4. Etienne A., Jeremy N. Ruskin. Controversies in ablation of atrial fibrillation// Eur Heart J 2008; 10: 32-54.
5. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. "ПРОМЕТЕЙ" — открытое мультицентровое исследование в РФ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2006; №1, С. 37-40.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Пропафенон: основы, клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях// Российский кардиологический журнал. 2001, №6 (32), С. 81-86.
7. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. и др. Опыт применения пропафенона в купировании пароксизмальной и персистирующих форм фибрилляции предсердий // Кардиология Узбекистана 2006; №2; С.16-17.
8. Dogan A., Ergene O., Nazli S. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset of persistent

2. Вероятность отрицательного профилактического эффекта пропанорма выше у пациентов с большими значениями переднезаднего размера ЛП, объема ЛП, МЖП, ММЛЖ, а также по мере увеличения возраста больных и продолжительности последнего эпизода ФП.

3. У больных с рецидивирующими формами ФП эффективность 6-месячного профилактического приема пропафенона увеличивается при строгом выполнении пациентами рекомендаций по приему ААП, адекватном лечении основной патологии и соблюдении режима физической и психоэмоциональной активности.

4. Длительный прием антиаритмического препарата I С класса — пропанорма — является эффективным и безопасным способом поддержания синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий.

- atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study// Acta Cardiol. 2004;59(3): 255-61.
9. Wyse D.G. The AFFIRM trial; main trial and substudies — what can we expect? //J. Interv. Cardiac. Electrophys. 2000; 4: 171-6.
10. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) // СПб: ИКФ "Фолиант", 1999 г. С.176.
11. Татарский Б.А. Альтернативные подходы к лечению пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Вестник Российской АМН, 2007; №4, С. 3-24.
12. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда// Российский кардиологический журнал, №3 (35)/ 2002, С. 41-45.
13. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.I et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses// Chest., 2004 Feb, vol 125(2), p.377-383.
14. Capucci A. Villiani G., Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multisited study //Int. J. Cardiol., 1999; 68: 187-196.
15. Кошумбаева К.М., Белокопит И.Н., Маханов Д.И. и др. Профилактическая эффективность Пропафенона, его влияние на сердце при длительном лечении больных с пароксизмальными атриовентрикулярными тахикардиями// Кардиология (KARDIOLOGIA). 2006, №11: С.63-65.

Поступила 06/08 — 2009

АФОБАЗОЛ И ПИРАЗИДОЛ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОМОРБИДНЫМИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Минаков Э.В.^{*}, Кудашова Е.А.

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

Резюме

В статье рассмотрены аспекты коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) и тревожно-депрессивных расстройств; особенности влияния психо-эмоциональных нарушений на качество жизни таких пациентов, обращено внимание на необходимость комплексной терапии с обязательным и селективным назначением психотропных препаратов пациентам с данной коморбидной патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, тревожно-депрессивные расстройства, лечение, афобазол, пиразидол.

Сочетание ИБС и тревожно-депрессивных расстройств является достаточно известным в клинической практике фактом и подтверждено многими популяционными исследованиями.

Нельзя игнорировать показанное многими авторами влияние тревожно-депрессивных расстройств на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в общей популяции, так же как и влияние этой патологии на качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Очевидно, что терапия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей аффективной патологией без применения психотропных средств недостаточно эффективна и не может быть признана рациональной, а факт верной диагностики тревожно-депрессивных расстройств и рациональной их коррекции у пациента с соматической патологией может определять успешность всей терапии основного заболевания [2, 3, 11]. При изменении системы помощи больным, страдающим тревожными расстройствами и депрессиями в обычных непсихотических формах, лечение может осуществляться в медицинских учреждениях общего типа [5].

За рубежом, а в последние годы и в нашей стране, тревожно-депрессивные расстройства легкой и средней степени тяжести у кардиологических больных успешно лечат кардиологи или врачи общей практики [1, 4, 6, 7, 12]. Это стало реальным благодаря внедрению в клиническую практику качественно новых психотропных средств, лишенных отрицательных побочных эффектов, из-за которых использование препаратов этой группы у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями было невозможно.

Современная ситуация в области терапии тревожно-депрессивных расстройств, характеризующаяся все увеличивающимся набором лекарственных средств, с одной стороны, расширяет возможности выбора препарата, с другой же — свидетельствует о сохраняющихся сложностях достижения желательного терапевтического результата вследствие отсутствия

ясных и четких указаний по применению этих препаратов у пациентов с соматическими заболеваниями.

А так как медицинская помощь пациентам с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами оказывается в учреждениях общесоматической сети и преимущественно интернистами, методика психофармакотерапии должна быть максимально простой [10].

Таким образом, очевидной представляется необходимость усовершенствования комплексных схем диагностики и лечения пациентов с ИБС и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Цель исследования: повышение эффективности терапии пациентов с ИБС и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Материал и методы

Основой работы явились наблюдения и исследования, выполненные на кафедре госпитальной терапии с курсом ревматологии и профпатологии ИПМО Воронежской Государственной Медицинской Академии им. Н.Н. Бурденко. Работа проведена в условиях клинической практики на базе кардиологического отделения Воронежской областной клинической больницы №1.

В исследование включались пациенты обоего пола с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК II — III.

Для корректного подбора респондентов были использованы следующие критерии исключения: нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 3-х месяцев; кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе давностью менее 3-х месяцев; клинически значимые нарушения ритма сердца; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца; злокачественная и неуправляемая гипертония; искусственный водитель ритма; тяжелые сопутствующие заболевания; органическое поражение ЦНС; злоупотребление алкоголем или наркотиками;

отказ от участия в исследовании или неготовность к сотрудничеству. Для исключения тяжелых психических расстройств все пациенты на предварительном этапе консультированы психиатром.

Обследовано 188 пациентов с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК II – III. Верификация соматического диагноза и формирование представления об объективном состоянии пациентов производились с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов: электрокардиографии (регистрация ЭКГ в 12 отведениях с последующим анализом нарушений ритма и расчетом продолжительности основных кардиоинтервалов, в том числе суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру), эхокардиографии, коронароангиографии.

Степень выраженности и структуру тревожно-депрессивных расстройств пациентов изучали с помощью следующих опросников и психометрических шкал: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала депрессий центра эпидемиологических исследований (CES-D), опросник Спилбергера – Ханина для оценки уровня личностной и ситуационной тревожности, – валидность и надежность которых не вызывает сомнений и обработка которых не требует специальной подготовки по психиатрии.

Для оценки динамики качества жизни (КЖ) пациентов использовали общий опросник MOS SF-36, признанный международным инструментом изучения качества жизни.

Обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Значения представлены как $M \pm m$. Для оценки достоверности различий показателей применяли *t*-критерий Стьюдента, критерий Фишера, для альтернативных признаков – *f*-критерий. Корреляционный анализ осуществляли с помощью коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Использовали встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel, реализованный на PC IBM Pentium IV.

Результаты и обсуждение

Из обследованных 188 пациентов с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК II – III, по результатам шкалы HADS, тревожно-депрессивные расстройства регистрировались у 48% (90 пациентов). Преобладание тревожного компонента в структуре расстройств было выявлено в 55% случаев, депрессивного – в 25%. У 80% обследованных больных диагностированы субклинические проявления тревоги, у 75% – субклинические проявления депрессии.

Полученные данные согласуются с результатами завершившегося исследования “КОМПАС”, которые

свидетельствуют, что расстройства депрессивного спектра (депрессивные, тревожно-депрессивные, невротические состояния) отмечаются у 57% больных ИБС, выраженная депрессия имеет место у каждого третьего пациента – 33% больных ИБС [8, 9], а также с результатами исследования “КООРДИНАТА”, в котором выявлено, что депрессивные расстройства регистрируются у 31% больных ИБС [3].

Задачами следующего этапа были: во-первых, сравнение исходных морфофункциональных параметров сердца, состояния гемодинамики и КЖ пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами с преобладанием тревожного или депрессивного компонента или без явного преобладания какого-либо радикала в структуре аффективных расстройств; во-вторых, сравнение исходных морфофункциональных параметров сердца, состояния гемодинамики и КЖ пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и без таковых.

Для решения поставленных задач было сформировано четыре группы пациентов. Первую группу составили 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин), средний возраст – $58,86 \pm 0,45$ лет, с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами с преобладанием тревожного компонента в структуре расстройств (ИБС+ТР). Вторую группу составили 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин), средний возраст – $58,55 \pm 0,68$ лет, с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами с преобладанием депрессивного компонента (ИБС+ДР). Третью группу составили 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин), средний возраст – $59,53 \pm 0,76$ лет, с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами без явного преобладания какого-либо радикала в структуре аффективных расстройств (ИБС+ТДР). Четвертую группу составили 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) с ИБС без признаков тревожно-депрессивных расстройств (ИБС без ТДР). Средний возраст больных составил $60,35 \pm 0,86$ лет. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести стенокардии, сопутствующей патологии.

Исходно при анализе морфофункциональных и кардиогемодинамических параметров сердца достоверных различий между группами не выявлено.

В группе пациентов с ИБС и тревожно-депрессивным расстройством (ИБС+ТДР) КЖ по данным общего опросника MOS SF-36 оказалось достоверно ниже, чем у больных без тревоги и депрессии. Это связано со снижением уровня качества жизни на фоне имеющихся нарушений психоэмоциональной сферы у обследованных лиц этой группы. Наиболее выраженные и достоверные различия были выявлены по следующим шкалам опросника SF-36: шкале физического функционирования, шкале интенсивности боли, шкале жизненной активности и шкале психического здоровья.

Кроме того, у пациентов с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами отмечена тесная корреляционная зависимость между уровнем качества жизни по опроснику SF-36 и средним баллом по шкале HADS ($r=-0,32$, $p<0,05$).

КЖ пациентов трех групп (ИБС+ТР, ИБС+ДР, ИБС+ТДР) исходно достоверно не различалось. Этот факт, установленный впервые в нашем исследовании, представляет несомненный интерес: наличие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ИБС идентично сказывается на качестве жизни вне зависимости от преобладания аффективного радикала. Тем не менее, ситуация коморбидности ИБС и тревожно-депрессивных расстройств требует исключительно селективного подхода к назначению психотропных средств.

Поэтому на следующем этапе исследования была поставлена задача изучить влияние селективной психофармакотерапии, с включением афобазола или пиразидола, на состояние пациентов с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами с целью разработки рациональной и эффективной схемы комплексного лечения таких больных.

Для этого оценивалась эффективность и безопасность применения селективного анксиолитика афобазола и антидепрессанта пиразидола.

Афобазол назначался пациентам с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами с выраженным тревожным компонентом (ИБС+ТР) в дозировке 10 мг 3 раза в день. Курс приема селективного анксиолитика составил 28 дней, контроль в этой точке позволял оценить эффективность афобазола.

Пиразидол назначался пациентам с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами с выраженным депрессивным компонентом (ИБС+ДР) в дозировке 25 мг 2 раза в день с постепенным увеличением дозы до 150 мг в 3 приема, достигнутой в среднем к 3-ей неделе, и применявшейся на протяжении еще 2-х недель. Контроль в этой точке (через 4 недели применения) позволял оценить эффективность применения пиразидола. Затем с постепенным снижением дозы препарат отменяли.

Ответившими на лечение афобазолом и пиразидолом к концу курса терапии оказались 89% и 78% пациентов соответственно. Побочных эффектов, потребовавших отмены препаратов, не наблюдалось.

По данным психометрических шкал к 28 дню наблюдения в группах пациентов, получавших селективную психотропную терапию, показатели тревоги и депрессии снизились до показателей субклинических проявлений, близких к нормальным значениям (по данным шкалы HADS к 28 дню наблюдения в группе афобазола средний балл по шкале тревоги снизился на 44,15% ($p<0,05$), по шкале депрессии — на 10,55%; в группе пиразидола — на 4,66% и на 46,64% ($p<0,05$) по шкалам

тревоги и депрессии соответственно). Показатели аффективной симптоматики в группах приема психотропных средств достоверно отличались от таковых в группе контроля (ИБС+ТДР+базисная терапия).

По результатам опросника MOS-SF 36 к 28 дню наблюдения в 1 группе (ИБС+ТР+афобазол) итоговый показатель КЖ достоверно улучшился на 20,25%. Наиболее значимые и достоверные ($p<0,05$) изменения у пациентов 1 (ИБС+ТР+афобазол) группы отмечались по шкалам физического функционирования (30,25%), жизненной активности (27,19%) и психического здоровья (27,67%). Важно отметить, что выраженные изменения ролевого функционирования связаны больше с нормализацией эмоционального состояния, чем физического (изменение на 44,44% и 3,8% соответственно). Во 2 группе наблюдения (ИБС+ДР+пиразидол) к 28 дню наблюдения итоговый показатель КЖ достоверно улучшился на 18,49%.

Полученные показатели КЖ пациентов, принимавших афобазол или пиразидол по показаниям, приближаются к показателям КЖ пациентов с ИБС, условно здоровых по аффективной симптоматике, и достоверно отличаются от показателей КЖ пациентов группы контроля (ИБС+ТДР+базисная терапия) ($p<0,05$).

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, позволяют рекомендовать включение анксиолитика афобазола и антидепрессанта пиразидола, с использованием селективного подхода к их назначению, в комплексную схему лечения пациентов с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами.

Выводы

1. Качество жизни пациентов с ИБС при наличии коморбидных тревожно-депрессивных расстройств достоверно хуже, чем у пациентов с ИБС, условно здоровых по аффективной симптоматике, причем уровень качества жизни коррелирует со степенью выраженности аффективной симптоматики.

2. Наличие тревожно-депрессивных расстройств у больных ИБС с преобладанием тревожного или депрессивного радикала, а также смешанной природы, в равной степени ухудшает качество жизни пациентов с ИБС.

3. Улучшение итогового показателя качества жизни пациентов, принимавших афобазол в случае преобладания тревожного радикала в структуре аффективных расстройств и пиразидола — в случае более выраженного депрессивного компонента, а также достоверное уменьшение выраженности психо-эмоциональных нарушений позволяет рекомендовать включение афобазола и пиразидола в комплексную схему лечения пациентов с ИБС и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Литература

1. Бевз И.А. Формализованная система диагностики психических расстройств в общей медицинской практике // Врач.-Прил.-2000.-С.143-158.
2. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Диагностика и лечение депрессий при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. — М., 2006. — 58 с.
3. Чазов Е.И. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 11. — С. 4-10.
4. Козырев В.Н. Организация психиатрической помощи больным психическими расстройствами в учреждениях общей медицинской сети // Врач.-2000.-Прилож.-С. 120-129.
5. Краснов В.Н. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями в условиях территориальной поликлиники. — М. — Минздрав России, 2000. — 32 с.
6. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике // Русский мед. ж.-2002-№25.-С1187-1191.
7. Незнамов Г.Г. Расстройства тревожно-депрессивного спектра в практике семейного врача: проблемы диагностики и терапии // Consilium Medicum.-2003-№13.-С18.
8. Оганов Р.Г. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология.-2004.-№1.-С.48-54.
9. Оганов Р.Г. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология.-2005.-№8.-С.38-44.
10. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике М., 2000. — 160 с.
11. Koenig H.G. Depression in hospitalized older patient with congestive heart fail use // Gen. Hosp. Psychiatry. — 1998. — Vol. 20. — P. 29-43.
12. Falcao L.M., Zwieten P.A. Current diagnosis and treatment in heart failure — London: LIDER, 2001. — 349 p.

Abstract

The paper focuses on the co-morbidity of coronary heart disease (CHD) and anxiety and depressive disorders. The effects of psycho-emotional pathology on quality of life are discussed. The importance of complex treatment, including selective psychotropic therapy, is emphasised.

Key words: Coronary heart disease, anxiety and depressive disorders, treatment, aphobazolum, pyrazidol.

Поступила 11/11 — 2009

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИКОРА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Стаценко М.Е.^{*}, Туркина С.В., Евтерева Е.Д.

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Резюме

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45–65 лет, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса в раннем постинфарктном периоде и метаболическим синдромом (МС). Больные рандомизированы на две группы по 30 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен мексикор в дозе 0,4 г/сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель. Показано, что цитопротектор мексикор в составе комплексной терапии ХСН у больных с МС способствует снижению степени выраженности сердечной недостаточности, обладает антиангинальным эффектом и улучшает качество жизни пациентов. Включение мексикора в комбинированную терапию ХСН на фоне МС повышает сократимость миокарда, благоприятно влияет на диастолическую функцию, улучшает автономную регуляцию сердечной деятельности, уменьшает количество больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, оказывает положительное влияние на липидный и углеводный обмен, достоверно уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, мексикор, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмен.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5–2,0%, а среди лиц старше 65 лет она достигает 6–10 % [18]. По данным эпидемиологических исследований, в 2002 году в России насчитывалось 8,1 миллиона человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 миллиона имели терминальный, III–IV функциональный класс заболевания, а однолетняя смертность больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью в России достигает 26–29% [2].

Основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) или без нее [2]. Однако, фактором риска, существенно ухудшающим течение и прогноз хронической сердечной недостаточности, несомненно, является и метаболический синдром (МС), распространенность которого в два раза превышает распространенность сахарного диабета [26], а компоненты МС (инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия) могут служить прогностическими маркерами развития практически всех сердечно-сосудистых заболеваний вообще и хронической сердечной недостаточности в частности [22].

Абдоминальное ожирение, являющееся основным проявлением МС, достоверно связано с повышением риска развития ХСН по мере нарастания индекса массы тела как у мужчин, так и у женщин, а увеличение глюкозы крови всего на 1 % ассоциировано с увеличением риска развития ХСН в 2–4 раза [24].

Инсулинорезистентность, определяющая развитие МС, рассматривается в настоящее время как пер-

вичный этиологический фактор развития сердечной недостаточности неишемического генеза [25]. Показано, что в основе патогенеза развития “инсулинорезистентной кардиомиопатии” лежит нарушение энергетического метаболизма миокарда, опосредованное формированием синдрома липотоксичности [17], симпатической дисрегуляции [19], оксидативного стресса [15] и воспаления [16], что проявляется преобладанием в нем процессов β -окисления жирных кислот и резким подавлением окисления глюкозы.

Важное значение при этом приобретает накопление промежуточных продуктов β -окисления СЖК — ацил — КоА, ацилкарнитина и др. В миокарде больных с МС обнаруживают диффузно-очаговый инфильтративный фиброз, гипертрофию кардиомиоцитов и жировую инфильтрацию [14]. Как следствие, происходит снижение сократительной активности сердечной мышцы, возникает риск развития аритмий, прогрессирование ХСН.

Метаболический синдром провоцирует развитие прогрессирующих нарушений функционального состояния почек у пациентов [21], что усугубляет тяжесть проявления ХСН в свете формирования кардиоренальных взаимоотношений. В свою очередь, развитие микроальбуминурии у больных с МС ассоциировано с повышенным риском развития как сердечно — сосудистых заболеваний, так и сердечно-сосудистой смерти [23].

Таким образом, особенностью лечения пациентов с ХСН в сочетании с МС может быть использование цитопротекторов, механизм действия которых направлен на повышение эффективности работы миокарда не за счет прямого инотропного эффекта, а за счет оптимизации синтеза аденозинтрифосфата

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все пациенты	Основная группа – базисная терапия + мексикор (n=30)	Контрольная группа – базисная терапия (n=30)
Число больных	60	30	30
Мужчины	42 (70 %)	21	21
Женщины	18 (30 %)	9	9
Средний возраст, лет	55,7 ± 5,01	55 ± 4,7	56,4 ± 5
ИМ с з. Q	29 (48,3%)	17	12
ИМ без з. Q	31 (51,7%)	13	18
Ожирение	43 (71,6%)	20 (66%)	23 (76%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	32,4 ± 2,6	32,2 ± 2,6	32,5 ± 2,7
Стенокардия напряжения II ФК	46 человек (76,7 %)	24	22
Стенокардия напряжения III ФК	14 человек (23,3 %)	6	8
Наличие экстрасистолии	17 человек (28,3%)	8	9
Сердечная недостаточность II ФК	36 человек (60 %)	19	17
Сердечная недостаточность III ФК	24 человека (40%)	11	13

в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода [7, 12].

Среди новых миокардиальных цитопротекторов особый интерес представляет препарат из группы производных 3-оксипиридина – мексикор (“ЭкоФармИнвест”, Россия), для которого характерно сочетание двух фармакологических свойств – антигипоксического и антиоксидантного. В качестве антигипоксанта мексикор активирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что уменьшает кислородоемкий процесс окисления жирных кислот (продукция того же количества АТФ при меньшем потреблении O₂). В качестве антиоксиданта мексикор снижает концентрацию липопероксидов в крови. Последние ускоряют деградацию NO и усугубляют эндотелиальную дисфункцию, что способствует снижению коронарного кровотока. Таким образом, терапия мексикором опосредовано приводит к улучшению коронарного кровотока. Гиполипидемическое действие мексикора проявляется снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [10].

Благодаря своим уникальным фармакологическим свойствам, мексикор оказывает влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с гипоксическими состояниями и процессами свободно-радикального окисления. Это и объясняет широту его терапевтического действия. Уже проведены исследования, которые продемонстрировали эффективность и безопасность дополнительного применения мексикора при лечении хронической сердечной недостаточности [11], ишемической болезни сердца [5], стабильной стенокардии [6], нарушениях углеводного обмена [9]. Однако данных о возможности применения мексикора у пациентов с ХСН и МС с точки зрения воздействия как на МС, так и ХСН, в доступной литературе мы не встретили.

Цель нашего исследования состояла в оценке эффективности мексикора при комбинированной терапии ХСН в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Исследование носило проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет, ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда). Все включенные в исследование пациенты имели клинико – лабораторные проявления МС [8]. Все пациенты получали базисную терапию ХСН – бисопролол в средней дозе 6,8±1,7 мг/сут, эналаприл в средней дозе 16,3±2,7 мг/сут, аспирин 125 мг/сут, симvastатин 23,2±3,4 мг/сут, при необходимости назначались диуретики и пролонгированные нитраты.

После проведенной рандомизации на две группы, пациентам 1-й основной группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии назначался мексикор в дозе 0,4 г/сутки перорально. Продолжительность исследования составила 12 недель. Основная и контрольная (2-я) группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозировки препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группе достоверно не различались. Исходная характеристика групп больных представлена в табл.1.

Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), которые определялись исходно и через 12 недель лечения. Качество жизни (КЖ) больных оценивали с помощью Миннесотского опросника “Качество жизни с сердечной недостаточностью” (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) и Сиэтлского опросника (КЖ больных со стенокардией) [4].

Таблица 2

Влияние сочетанной с мексикором базисной терапии хронической сердечной недостаточности на клиническое состояние и структурно-функциональные параметры сердца у больных с метаболическим синдромом (М±m)

Показатель	Основная группа – базисная терапия + мексикор (n=30)			Контрольная группа – базисная терапия (n=30)		
	исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
Кол-во приступов стенокардии в нед.	3.5	3	-14,3	3.4	3.2	-5,9
Кол-во таб. N _i в нед.	3.5	2.9	-17,1	3.32	3.15	-5,1
ФК	2.83±0.09	2.37±0.09	-16,3	2.78±0.09	2.56±0.09	-7,9
ТШХ, м	319,3±35,6	383,3±26,3*	20	323,7±39,4	347,1±38,0*	7,2
ФВ	54,3±5,6	57,0 ±4,7	5	53,4± 6,3	55,1± 4,5	3,2
КДР ЛЖ, мм	55,6±5,3	53,96±3,8	-2,9	55,3±5,2	54,1±4,9	-2,2
КСР ЛЖ, мм	39,17±4,3	38,03±3,8	-2,9	39,0±5,07	38,07±4,7	-2,4
Е/А	0,96±1,04	1,04±0,3	8,3	1,09±0,2	1,1±0,2	0,9 #
DT, мсек	239,7±49,0	231,8±38,3	-3,3	239,3±29,5	232,0±22,1	-3,1
IVRT, мс	136,6±35,7	132,7±35,2	-2,9	137,3±18,5	133,6±18,1	-2,7

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); # – достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Изучение морфофункционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии на аппарате SONOLINE G 50 (Германия). Систolicескую функцию левого желудочка оценивали по фракции выброса (ФВ ЛЖ), а диastolicескую – по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления трансмитрального потока (DT). Нарушением диastolicеской функции считали изменения следующих показателей: IVRT>105мс, Е/А<0,5 и DT>280мс [13]. Кроме того, определяли конечный систolicеский и диastolicеский размеры (КСР и КДР) левого желудочка, размер левого предсердия (РЛП).

Исследование вариабельности ритма сердца (BPC) 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) [4]. Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения используемой системы PC IBM Pentium-III. Учитывали следующие показатели BPC: 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 вариабельности в % от суммарной мощности колебаний [10].

Для оценки функционального состояния почек исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина. Функциональный почечный резерв (ФПР) определяли как степень увеличения базальной СКФ после стимуляции мясным белком, выраженную в процен-

тах. Экскрецию альбуминов от 30 до 300 мг/сут считали микроальбуминурией (МАУ).

Изучали ряд метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, глюкозотолерантный тест, базальный уровень инсулина с расчетом НОМА-индекса), липидного (общий холестерин и его фракции, триглицериды) и пуринового обмена (уровень мочевины, кислоты сыворотки крови).

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

Результаты и обсуждение

Добавление цитопротектора мексикора к базисной терапии пациентов с ХСН и МС сопровождалось улучшением клинического состояния: повышением толерантности к физической нагрузке, существенным урежением приступов стенокардии, требующих приема нитропрепаратов ($p < 0,1$) (табл.2). В группе пациентов, дополнительно получавших мексикор, результаты ТШХ улучшились на 20% vs 7,2% в контрольной группе. Различие между группами к 12 неделе было достоверным. Антиангинальный эффект мексикора может быть обусловлен антиоксидантным действием препарата, нивелирующим патологическое действие гиперкатехоламинемии, вызванной активацией перекисного окисления липидов.

Терапия ХСН у больных с МС в обеих группах сопровождалась уменьшением выраженности диastolicеской дисфункции и увеличением ФВ ЛЖ. Однако лучшая динамика изученных параметров наблюдалась у больных, дополнительно принимавших мексикор.

Таблица 3

Влияние базисной терапии с включением мексикора на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом (M+m)

Параметр	Основная группа – базисная терапия+мексикор (n=30)			Контрольная группа – базисная терапия (n=30)		
	Исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
Креатинин крови, мкмоль/л	104,97±8,7	98,9±9,3	-5,8	105,4±8,4	101,4±6,9	-3,8
СКФ, мл/мин /1,73 м ²	66.5± 32.7	74.3 ±14.2	11.7	67.1 ±26.8	69.6±15.8	3.7
%б-х со сниженной СКФ	56	13*	-77	50	36	-28#
% больных с истощенным ФПР	36	23	-36.1	30	23	-23.3
МАУ, мг/сут	125.0±34.8	115.0±24.7	-8	126.1±23.1	123.2±20.0	-2.3

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,05); # – достоверность различий между группами (p<0,05).

Включение мексикора в базисную терапию ХСН у больных с метаболическим синдромом достоверно уменьшало выраженность диастолической дисфункции, о чем свидетельствует увеличение соотношения Е/А на 8,3% в сравнении с 0,9% в группе контроля.

В обеих группах по завершении исследования отмечалось уменьшение полостных размеров сердца (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и РЛП) (табл. 2). Однако полученные результаты как в основной, так и в контрольной группе, были недостоверны.

Дополнительное назначение мексикора привело к более выраженным изменениям качества жизни. На это указывает достоверное уменьшение среднего балла по результатам Миннесотского опросника (КЖ больных с ХСН) на 32,5% по сравнению с показателями до лечения vs 14% в группе базисной терапии. По данным Сизтлского опросника (КЖ больных со стенокардией) сочетание мексикора с базисной терапией ХСН ассоциировалось с более значительным увеличением среднего балла – на 29,2% в 1-й группе, составив 62,4 балла, и на 14,4% во 2-й группе, составив 56,5 балла. Различие между группами на уровне тенденции (p<0,1).

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]. Также отмечено повышение SI индекса, что свидетельствует о напряжении регуляторных систем. В первой группе показатель SI составил 393,2± 64,7 у.е, во второй – 406,3± 64,4 у.е., что говорит об умеренной симпатикотонии у пациентов обеих групп.

В 1-й группе на фоне базисной терапии с мексикором больных ХСН и МС через 12 недель наблюдения отмечалось увеличение среднего квадратического отклонения (SDNN) на 29,9% (с 33,13 мс до 43,3 мс; p<0,05) и уменьшение индекса напряжения

(SI) регуляторных систем на 5,4% (p<0,05) по сравнению с исходными значениями. У больных 2-й группы SDNN увеличилось на 28,8%, а SI уменьшился на 1,7 % по сравнению с исходными значениями, так и не достигнув нормальных значений (уровня вегетативного равновесия) в обеих группах. Различия между группами недостоверны. У всех пациентов с ХСН и МС, включенных в исследование, выявлено более высокое значение индекса централизации (6,13± 1,2 vs 6,84± 2,19), что свидетельствует о преобладании активности центрального контура регуляции над автономным. В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. Прием мексикора в составе базисной терапии ХСН у пациентов с МС к концу периода наблюдения сопровождался достоверным (p<0,05) увеличением HF компонента спектра по сравнению с группой контроля (с 23,7±4,7 у.е до 30±5,2 у.е vs 25,6 ±5,4 у.е до 27,4 ±6,2), что говорит об усилении парасимпатических воздействий на синусовый узел. Таким образом, терапия мексикором способствовала улучшению нарушенной автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности. В первой группе процентное содержание LF составило 30,5 ± 4,3 %, во второй – 30,2 ± 5,1 %. Показатель LF, отражающий активность симпатических центров, в конце 12 недели терапии возрос на 8,9 % (p< 0,05) и 3,0 % соответственно для 1-й и 2-й группы.

Включение мексикора в схему лечения ХСН у больных с МС улучшило функциональное состояние почек: клиренс креатинина увеличился на 11,7% по завершении 12 недель лечения, в то время как в контрольной группе СКФ возросла на 3,7% (табл. 3). Количество

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови на фоне включения мексикора в базисную терапию ХСН у больных с метаболическим синдромом

Параметр	Основная группа – базисная терапия + мексикор (n=30)			Контрольная группа – базисная терапия (n=30)		
	Исходно	12 недель	Δ, %	исходно	12 недель	Δ, %
Калий, ммоль/л	4,61±0,33	4,62±0,28	0,22	4,63±0,30	4,61±0,32	-0,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	418.9±73.0	417.0±58.4	-0.5	417.6±87.0	417.0±76.8	-0.14
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5.36± 0.4	5.14 ±0.3	-4	5.37 ±0.4	5.32± 0.3	-0.9
Глюкоза крови ч/з 2 часа после приема 75 гр. Glu, ммоль/л	7.45 ±0.6	7.31±0.7	-3.1	7.47± 0.9	7.33 ±0.6	-1.9
Базальн. уровень инсулина	14.82 ±2.9	13.83± 3.2	-6.7	14.73± 3.2	14.67 ±2.1	-0.4
Индекс Нома	3.54 ±0.8	3.17± 0.8	-10.5*	3.55± 0.6	3.49 ±0.6	-1.7 [#]
Холестерин, ммоль/л	5.26±0.88	4.9±0.6	-6.8	5.3±0.8	4.98±0.7	-6.03
Триглицериды, ммоль/л	1.57±0,45	1.27±0.35	-19	1.56±0,39	1.47±0,34	-5.8 [#]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.08 ±0.7	2.5± 0.5	-19	3.05± 0.9	2.9 ±0.8	-5 [#]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.05 ± 0.2	1.23± 0.2	17	1.04± 0.2	1.17± 0.2	12.5
ИА	4.4 ±1.4	3.1 ±0.6	-30	4.3± 1.1	3.5 ±0.6	-18.6

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); # – достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

пациентов со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) достоверно уменьшилось в первой группе на 77 % ($p < 0,05$) vs 28 % по сравнению с контрольной группой. Различие между двумя сравниваемыми группами было статистически значимо. Медикаментозная коррекция ХСН у больных с МС при включении мексикора сопровождалась положительным влиянием на состояние внутриклубочковой гемодинамики. К концу 12-недельного периода наблюдения в двух группах уменьшилось количество больных с истощённым ФПР: в основной группе – на 36,1%, по сравнению с группой базисной терапии – на 23,3%. В обеих сравниваемых группах по окончании курса терапии отмечалось снижение уровня микроальбуминурии (Δ , % 8% в основной группе vs Δ , % 2,3 в контрольной группе). Обнаруженный нами нефропротективный эффект может быть обусловлен ранее установленными фактами улучшения реологических свойств крови [7] и уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции при лечении мексикором [9].

Выявлено благоприятное влияние мексикора на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл. 4). К 12-й неделе исследования уровень глюкозы крови натощак у пациентов, получающих мексикор, снизился на 4%, по сравнению с таковым в контрольной группе (на 0,9%).

У пациентов с ХСН и МС в основной группе базальный уровень инсулина снизился на 6,7%. В контрольной группе отмечено снижение базального уровня инсулина на 0,9%. Различия между

группами на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$).

В основной группе отмечалось достоверное снижение степени выраженности инсулинорезистентности (ИР). Индекс Нома в группе пациентов, дополнительно принимавших мексикор, достоверно снизился на 10,5%, в контрольной группе этот показатель уменьшился только на 1,7% (различие между группами статистически значимо). Известно, что в качестве антиоксиданта мексикор снижает концентрацию липопероксидов в крови, активируя процессы липолиза в жировых депо, т. е. восстанавливает чувствительность адипоцитов к инсулину. Таким образом, разывается порочный круг, обусловленный, с одной стороны, феноменом инсулинорезистентности, способствующим усиленному поступлению в кровь свободных жирных кислот, блокирующих оксигенирование и транспорт глюкозы, ухудшающих действие инсулина на печеночные и мышечные клетки. С другой стороны, повышенное содержание свободных жирных кислот в крови способствует усилению продукции в печени липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) с последующим повышением концентрации в плазме крови триглицеридов, аполипотеина В и снижением содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), усугубляющих степень выраженности ИР.

Возможность коррекции мексикором состояния углеводного обмена, выявленная в данной работе, подтвердила выводы, полученные в исследовании эффективности этого препарата у больных ХСН

в сочетании с СД 2 типа, проведенном на базе кафедры эндокринологии ФППО в ММА им. И. М. Сеченова и Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН [9], что приводит к уменьшению степени выраженности инсулинорезистентности.

Положительное влияние мексикора в составе комбинированного лечения ХСН у пациентов с МС на липидный профиль, прежде всего, выразалось в снижении уровня триглицеридов (ТГ) и ЛПНП. Отмечено достоверное уменьшение уровня ТГ крови на 19% и ЛПНП — на 19% у пациентов основной группы. В контрольной группе эти показатели снизились лишь на 5,8% и 5% соответственно. В обеих группах отмечено снижение индекса атерогенности. Изменение других показателей липидного спектра (повышение уровня ЛПВП) было недостоверным как в основной, так и в контрольной группе.

Таким образом, применение мексикора в составе комбинированного лечения ХСН у пациентов с сопутствующим МС оказывает положительное влияние на липидный профиль за счет снижения уровня атерогенных фракций холестерина — липопротеидов низкой плотности, триглицеридов. Отмеченный эффект мексикора, по-видимому, опосредован активацией процессов липолиза в жировых депо, вследствие чего отмечается снижение уровня триглицеридов крови. Показатели пуринового и электролитного обмена (калий) значимо не менялись в процессе лечения.

Литература

- Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексотонических тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2004; 9: 34–41.
- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность 2004; 5 (1): 4–7.
- Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаев Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер, 2002. — 112с.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. Медиа Медика, 2000. — 266с.
- Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Тер. архив 2004; 4: 60–65.
- Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения // Агрокурорт 2005; 2: 13–20.
- Голиков А.Л., Полумисков В.Ю., Михин В.Л. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 6: 66–74.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6 приложение 2, 28 с.
- Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Кремская В.М. и др. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом // Тер. архив 2006; 8: 67–70.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных эхокардиографических систем (анализ “коротких” записей) — М., 2001. — 48 с.
- Михин В.П., Савельева В.В., Григорьева Т.В. Эффективность кардиоцитопротектора мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Медицинский академ. ж. 2006; 1: 7.
- Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда. — М.-РМАПО. — 2004.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Второй пересмотр. Сб. “Национальные клинические рекомендации” // М, “Силищев-Полиграф”. — 2008. — 146–236.
- Соколов Е.И., Симоненко В.Б., Зикова А.А. и др. Патогенез гипоксии миокарда у больных с метаболическим синдромом // Кардиология 2009; 10: 35–40.
- Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review // Cardiovasc Toxicol 2001; 1: 181–193.
- Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial // Circulation 2003; 107: 3133–3140.
- Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications // Endocr Rev 2004; 25: 543–567.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure, ESC 2005.
- Guido Grassi, Gino Seravalle, Fosca Quarti-Trevano et al. Excessive Sympathetic Activation in Heart Failure With Obesity and Metabolic Syndrome Characteristics and Mechanisms Hypertension. 2007; 49: 535–541.

Выводы

1. У больных с ХСН в сочетании с метаболическим синдромом добавление к базисной терапии цитопротектора мексикора улучшает клиническое состояние пациентов, уменьшает ФК ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке.

2. Применение мексикора у пациентов с ХСН и МС сопровождается антиангинальным эффектом, увеличением сократимости миокарда и уменьшением выраженности диастолической дисфункции.

3. Применение мексикора в составе комплексной терапии ХСН и МС приводит к достоверному увеличению показателя среднеквадратического отклонения и уменьшению индекса напряжения регуляторных систем, что свидетельствует об улучшении автономной регуляции сердечной деятельности.

4. Применение в составе комбинированной терапии мексикора способствует улучшению функционального состояния почек, увеличению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению количества пациентов со сниженной СКФ, оказывает антипротеинурический эффект.

5. Цитопротектор мексикор в составе комплексной терапии ХСН оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, снижает выраженность инсулинорезистентности, что имеет важное значение для больных ХСН с метаболическим синдромом.

20. Hiroaki Shimokawa. Role of Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Chronic Heart Failure // J. Card. Failure V.13, Is. 6, Suppl. 1, August 2007, Page S14.
21. Hung-Yuan Chen, Tze-Wah Kao, Jenq-Wen Huang et al. Correlation of Metabolic Syndrome with Residual Renal Function, Solute Transport Rate and Peritoneal Solute Clearance in Chronic Peritoneal Dialysis Patients // Blood Purif. 2008;26:138-144.
22. Ingelsson E., Årnlov J., Lin L. et al. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men Heart 2006; 92:1409-1413. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome // Diabetes Care April 2001 vol. 24 no. 4. 683-689.
23. Klausen K P, Parving H-H, Scharling H et al. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality// J. inter. med. 2007;262(4):470-8.
24. Thrainsdottira I.S., Aspelundb T., Gudnasonb V. et al. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure Experience from the Reykjavak Study // Eur. J. Heart Failure 2007 9(10):1051-1057.
25. Ronald M. Witteles, MD* and Michael B. Fowler, MB. Insulin-Resistant Cardiomyopathy Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options FACCJ // Am Coll Cardiol, 2008; 51:93-102.
26. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabetic med. 2003;20(9):693-702.

Abstract

In total, the study included 60 45-64-year-old patients in early post-infarction phase, with chronic heart failure (CHF), Functional Class II-III, and metabolic syndrome (MS). The patients were randomised into two groups (n=30 in each group). In the main group, standard CHF therapy was extended by adding mexicor (0,4 g/d). The study lasted for 12 weeks. Cytoprotector mexicor, as a part of complex CHF therapy, reduced HF severity, improved quality of life, and demonstrated anti-anginal effects.

In MS patients, mexicor improved myocardial contractibility, diastolic function, autonomous control of heart function, glomerular filtration rate, lipid and carbohydrate metabolism, and insulin sensitivity.

Key words: Metabolic syndrome, chronic heart failure, mexicor, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism.

Поступила 06/11 – 2009

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя*

БЛОКАДА ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

*Барт Б.Я., Ларина В.Н.**

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра поликлинической терапии л/ф, Москва

Нарушения проводимости сердца являются частыми и серьёзными осложнениями хронической сердечной недостаточности (ХСН). Важное клиническое значение отводится нарушению внутрижелудочковой проводимости с уширением комплекса QRS, в частности, полной блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), не только ухудшающей течение основного заболевания, но и негативно влияющей на прогноз у этих больных [1, 2]. Встречаемость БЛНПГ в общей популяции в возрасте старше 40 лет достаточно низка и составляет 0,6% [3], к 50 годам она достигает 1,2%, а к 80 годам — 17% [33]. У больных сердечной недостаточностью частота БЛНПГ возрастает и выявляется приблизительно у 10 — 37% больных [4, 5, 6, 7]. Эта вариабельность зависит от обследуемой популяции: по данным F. Tabrizi et al. [8] БЛНПГ регистрировалась у 20% госпитализированных больных, а по данным A. Clark — у 34 % амбулаторных больных ХСН [9].

Особенности проводящей системы сердца

Каждая клетка проводящей системы сердца способна самостоятельно генерировать возбуждение, т. к. любая из них обладает автоматизмом. В самих клетках этой системы, между ними и в рабочем миокарде имеется большое количество тесных межклеточных контактов — нексусов, являющихся местом перехода возбуждения с одной клетки на другую, благодаря которым миокард работает как единое целое, представляя собой функциональный синцитий. Скорость распространения возбуждения в предсердно-желудочковом пучке и диффузно расположенных сердечных проводящих миоцитах в 5 раз больше скорости распространения возбуждения по рабочему миокарду. Вследствие этого клетки миокарда желудочков вовлекаются в сокращение почти одновременно. Синхронность сокращения клеток повышает мощность миокарда и эффективность нагнетательной функции желудочков. Если бы возбуждение проводилось по предсердно-желудочковому пучку (пучок Гиса), а распространялось по клеткам рабочего миокарда, то период асинхронного сокращения продолжался значительно дольше, клетки миокарда вовле-

кались бы в сокращение постепенно и желудочки теряли бы до 50% своей мощности. Таким образом, наличие проводящей системы обеспечивает ряд важных физиологических свойств сердца: ритмическую генерацию импульса, необходимую координацию сокращений предсердий и желудочков и синхронное вовлечение в процесс клеток миокарда желудочков, что способствует эффективности систолы [10].

Существует несколько типов БЛНПГ и механический эффект их зависит от локализации блока. Согласно результатам A. Auricchio et al. [11], БЛНПГ является комплексным электромеханическим проявлением заболевания, развивающемся в результате замедления проводимости, локализованного на нескольких анатомических уровнях. В своей работе они показали последовательность активации левого желудочка (ЛЖ) у больных ХСН, имеющих БЛНПГ. Она начинается в области верхушки, распространяется через нижнюю стенку к боковой и заднебоковой стенкам и заканчивается в базальной области ЛЖ в непосредственной близости от кольца митрального клапана. Авторами исследования был сделан вывод о том, что для большинства больных с ХСН при БЛНПГ характерна специфическая “U-образная” активация импульса, вращающаяся вокруг верхушки и нижней стенки ЛЖ.

Волокна левой ножки пучка Гиса отходят от атриоventрикулярного пучка почти перпендикулярно. Положение начальной, самой узкой её части, неблагоприятно, т. к. она лежит впереди перепончатой части МЖП в субаортальной септальной области, покрытой эндокардом. С увеличением возраста эти структуры уплотняются, и из-за механической компрессии или кальциноза аортального клапана может возникнуть блокада. Далее левая ножка пучка Гиса располагается на гребне мышечной части перегородки и с увеличением возраста в результате склерозирования возможно её повреждение. Левая ножка делится на переднюю и заднюю ветви, волокна которой, отходящие в заднюю папиллярную мышцу, снабжаются кровью из двух венечных артерий. Двойное кровоснабжение, большая ширина ветви и короткий переход от перегородки к задней стенке,

а также более раннее отхождение от левой ножки, отсутствие неблагоприятных связей с перегородкой и аортальным клапаном оберегают заднюю ветвь ЛНПГ от различных повреждений. Левая передняя ветвь отходит от левой ножки дистальнее задней ветви и направляется к передней папиллярной мышце. Начальный её сегмент проходит в непосредственной близости к аортальному клапану, следующий сегмент лежит на передней септальной поверхности слева, а последний проходит под эндокардом к папиллярной мышце [12].

Наиболее часто БЛНПГ возникает вследствие фиброзирующего процесса при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, сопровождающихся повреждением передней части перегородки или передней стенки ЛЖ. Нередко она обусловлена миокардитом различной этиологии, дилатационной кардиомиопатией, особенно у лиц молодого возраста [13, 14].

Типы диссинхронии

Нарушения проведения импульса способствуют диссинхронии, представляющей собой патофизиологический процесс, ухудшающий не только функцию желудочков, но и способствующий ремоделированию миокарда и развитию ХСН [15]. Диссинхрония проявляется неодновременным сокращением желудочков, систолической и диастолической дисфункцией, митральной и трикуспидальной регургитацией [16].

В здоровом сердце диссинхрония желудочков также наблюдается в той или иной степени и реализуется в виде электрической диссинхронизации, связанной с замедлением внутри- и межжелудочковой проводимости, что проявляется БЛНПГ [17]. Кроме того, отмечаются структурная диссинхрония, связанная с повреждением миокардиального коллагенового матрикса, что ведёт к ослаблению электрического проведения, и механическая диссинхрония, проявляющаяся нарушениями локальной сократимости стенки сердца с дальнейшим увеличением миокардиального стресса, изменяющих желудочковую механику [18].

Механические особенности нарушения проводимости

При БЛНПГ достоверно увеличивается период напряжения миокарда и время изгнания [19]. При эхокардиографическом исследовании отмечается раннее быстрое систолическое смещение межжелудочковой перегородки вниз и назад через 0,01-0,04 с после начала комплекса QRS. Затем в течение 0,03-0,04 с она смещается вверх и вперёд и далее продолжает пологое движение вверх или вперёд либо горизонтально. Объясняется это диссинергией желудочков с колебаниями межжелудочкового градиента давления в различные фазы сердечного цикла. Изменения фазовой структуры систолы ЛЖ при БЛНПГ связы-

вают с различной локализацией блока: при высокой проксимальной локализации сегментарная сократимость миокарда ЛЖ нарушена в меньшей степени вследствие более регулярной активации миокарда ЛЖ, тогда как при дистальном расположении блока из-за асинхронной активации миокарда ЛЖ электро-механические и гемодинамические нарушения оказываются значительно более выраженными. В результате диссинхронии возникают значимые локальные и общие метаболические, а также энергетические последствия [19, 20, 21].

Диагностика механической диссинхронии

Установлена корреляция между широким комплексом QRS, особенно при наличии БЛНПГ, с диссинхронизмом ЛЖ. Однако электрическая диссинхрония не всегда сопутствует механической диссинхронии [22]. Даже при наличии нормального комплекса QRS (120 мс) у 51% больных сердечной недостаточностью выявляется диссинхронное сокращение ЛЖ в режиме доплеровской визуализации тканей [23]. Это свидетельствует о том, что исходный диссинхронизм ЛЖ может наблюдаться при нормальной проводимости и не выявляться при стандартной регистрации ЭКГ.

Существуют различные виды механической диссинхронии, роль которых сейчас активно обсуждается, особенно в связи с внедрением интервенционного метода лечения ХСН — сердечной ресинхронизирующей терапии [24]. С целью диагностики механической диссинхронии ЛЖ может использоваться информация, получаемая как с помощью доступных методов (М-режим, импульсно-волновая доплерография), включая нагрузочные фармакологические тесты [25], так и применения недавних достижений электронной техники [16].

На сегодняшний день разработан ряд индексов с использованием новых технологий, позволяющих улучшить диагностику диссинхронии [26, 27]. Следует согласиться с мнением J. Sanderson [28], который предлагает ввести “индекс диссинхронии”, позволяющий не только определять диссинхронию, но и улучшать отбор больных для кардиоресинхронизирующей терапии.

Изменение гемодинамики при БЛНПГ

Работы ряда авторов [29, 30, 18] подтвердили существование нарушений систолической и диастолической функции сердца у лиц с изолированной БЛНПГ, что проявлялось укорочением диастолы ЛЖ и диссинхронным движением межжелудочковой перегородки с тенденцией к снижению локальной и глобальной ФВ. Аналогичные данные были получены у больных сердечной недостаточностью с БЛНПГ [31]. При БЛНПГ начальное движение перегородки часто сопровождается латеральным реципрокным

сокращением. До закрытия митрального клапана происходит раннее укорочение основной части перегородки, т. к. ЛЖ не способен вырабатывать достаточного давления для изменения трансклапанного градиента в случае, если противоположная стенка находится в расслабленном состоянии и не может сократиться. Поэтому в момент закрытия митрального клапана и начала изоволюмического сокращения диастола удлиняется, а систола возникает позже путём диссинхронного сокращения. Когда латеральная стенка начинает сокращаться, она должна с большим давлением противостоять стрессу, но и может при этом терять энергию за счёт сокращения ранее активируемой перегородки, которая начинает расслабляться. В результате снижается резерв насосной функции и возникает неэффективность синхронной работы камер сердца [20].

У 65-70% больных с БЛНПГ снижение амплитуды и скорости диастолического прикрытия передней створки митрального клапана в середине диастолы возможно обусловлено повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ и одновременным замедлением расслабления миокарда ЛЖ. Раннее систолическое парадоксальное движение межжелудочковой перегородки создаёт эффект механического препятствия выброса крови в аорту, а более позднее парадоксальное или сглаженное движение перегородки свидетельствует о недостаточном её участии в сокращении ЛЖ, что снижает эффективность систолы и создаёт дополнительную нагрузку на миокард. Всё это способствует снижению объёмной скорости поступления крови в ЛЖ, увеличивая риск развития лёгочной гипертензии и, в конечном итоге, может приводить к истощению резервов миокарда и сердечной декомпенсации [19, 20]. Нельзя не отметить и роль повышенного давления наполнения ЛЖ при патологии сердца, приводящего к формированию субэндокардиальной ишемии с последующим развитием субэндокардиального фиброза и нарушения проводимости, что подтверждается существующей корреляцией между фиброзом и уширенным комплексом QRS [32, 33]. Последний также взаимосвязан с повышенным конечно-диастолическим и конечно-систолическим объёмами ЛЖ, что свидетельствует о прогрессирующем ремоделировании сердца у больных этой группы [34].

Клинико-прогностическая значимость БЛНПГ при ХСН

Сердечная недостаточность может сама по себе усугублять уже имеющиеся нарушения проводимости до возникновения блокады [34]. У 10,9% больных после постановки диагноза ХСН в течение года появляется БЛНПГ [9]. Установлено, что изменения гемодинамики ассоциируют с декомпенсацией нейрогуморальных механизмов, которые первоначально рассматриваются как адаптивные, а со временем способ-

ствуют формированию гипертрофии миоцитов и патогенетического ремоделирования миокарда левого желудочка. Ремоделирование и дилатация радикально изменяют форму и размер ЛЖ. По мнению D. Kass [20], изменённая геометрия и дилатация сердца при ХСН способствуют хаотичному разобщению рано- и поздноактивируемых участков миокарда, что, в свою очередь, усугубляет нарушение проводимости, которое уже существует в результате имеющегося фиброза, ослабляя сократимость и замедляя скорость проведения импульса. Эти морфологические изменения могут быть причиной электрофизиологических отклонений и формирования нарушений внутрижелудочковой проводимости [20, 35]. Диссинхронная активация ЛЖ провоцирует развитие хронической дилатации и ассиметричной гипертрофии: поздноактивируемая задняя стенка становится толще по сравнению с раноактивируемой межжелудочковой перегородкой. Ассиметричная гипертрофия ЛЖ нередко встречается у больных с БЛНПГ. В свою очередь, гипертрофия и дилатация ЛЖ увеличивают диссинхронию, модифицируя пути проведения.

Суммируя всё вышесказанное, можно сделать вывод о том, что ремоделирование сердца при сердечной недостаточности способствует формированию так называемого “порочного круга” в стенке ЛЖ, который впоследствии прогрессивно ухудшает функцию проводимости в этом отделе сердца [32].

По данным Фрамингемского исследования, у 27,4% лиц с БЛНПГ развивается клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность через 3,3 года от момента возникновения блокады [36]. У лиц без БЛНПГ, частота развития сердечной недостаточности составляет 17%. В работе R. Dhinra et al. [30] установлена статистически значимая связь между уширенным комплексом QRS и риском возникновения ХСН.

Блокада ножек пучка Гиса имеет немаловажное значение у больных ХСН как со сниженной, так и с сохранённой ФВЛЖ. Доказана также статистически значимая обратная взаимосвязь между ФВЛЖ и длительностью комплекса QRS [37, 38]. Уширенный комплекс QRS наряду с патологическим зубцом Q, изменениями зубца Т, глубоким зубцом S в отведении V1, высоким зубцом R в отведениях V5/V6 (но не их сумма), нарушениями проводимости и частотой сердечных сокращений независимо ассоциирует с тяжёлой систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ у больных ХСН [37]. В то же время имеются противоречивые данные относительно распространённости БЛНПГ у больных ХСН со сниженной и с сохранённой ФВЛЖ: при первой БЛНПГ встречается чаще, чем при второй. У больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ чаще встречается БЛНПГ, а блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) чаще выявляется у больных ХСН с сохранённой систоли-

ческой функцией ЛЖ [22]. В исследовании IN-CHF registry [39] было показано, что именно БЛНПГ, а не БПНПГ, является независимым предиктором смерти у больных ХСН в течение года.

Больные с ХСН при БЛНПГ часто умирают внезапно: 11,9% больных умирает в течение года, из них 46,4% — внезапно [38, 40]. Возможными механизмами, объясняющими взаимосвязь удлинения комплекса QRS с высокой смертностью, являются аритмия (желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков) и недостаточная насосная функция сердца. Высокий риск внезапно возникающих жизнеугрожающих желудочковых тахикардий объясняется удлинением фазы реполяризации и повышенной частотой преждевременных сокращений желудочков [41]. Повышенный риск развития внезапной смерти у больных с БЛНПГ, перенесших инфаркт миокарда, связан именно с возникновением тахикардий, а не брадикардий [40].

Прогноз больных с БЛНПГ ухудшают сердечная недостаточность, особенно средне-тяжёлого и тяжёлого течения, старческий возраст, кардиомегалия, стенокардия, мерцательная аритмия, отклонение ЭОС влево. При ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ уширение комплекса QRS помогает выявлять лиц с высоким риском смерти [42, 43]. Уширение комплекса QRS более 120 мс рассматривают как проявление электрического асинхронизма. Выживаемость в группе больных с широким комплексом QRS к 18 месяцам составила 56%, с узким — 64% ($p < 0,05$), а к концу 3 года наблюдения — 25% и 45% соответственно ($p < 0,05$) [44].

При проспективном анализе более 20 тысяч госпитализированных больных с ХСН наиболее высокая смертность отмечалась среди больных с БЛНПГ по сравнению с теми, у кого она не выявлялась. При более детальном анализе было выявлено, что сама по себе БЛНПГ не ассоциировалась с высокой смертностью у этих больных. Авторами был сделан вывод о том, что смертность больных ХСН, нуждавшихся в госпитализации, обусловлена их тяжёлым клиническим состоянием и миокардиальной дисфункцией [8]. Высокая смертность в течение года у больных с острым инфарктом миокарда и БЛНПГ также объяснялась не столько наличием блокады, сколько тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких) и дисфункцией ЛЖ [45, 9]. Однако не было обнаружено разницы в прогнозе у больных с БЛНПГ и с ФВЛЖ более или менее 40% [46].

Всё вышесказанное делает обоснованным проведение электрокардиографического (ЭКГ) исследования больным с целью более раннего выявления нарушения проводимости. Согласно Рекомендациям Европейского Общества Кардиологов, Националь-

ного Института Клинических Исследований (Великобритания), Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, всем больным ХСН рекомендовано в обязательные диагностические процедуры включать и регистрацию ЭКГ [24, 47]. Эти рекомендации поддерживаются тем, что ЭКГ остаётся доступным, недорогим неинвазивным методом, позволяющим в большинстве случаев определить характер нарушения проводимости и частоту сердечных сокращений, что необходимо при выборе терапии — медикаментозной или механической (device therapy). Диагностическая значимость ЭКГ возрастает при наличии клинических проявлений ХСН и, особенно, эхокардиографических показателей дисфункции миокарда ЛЖ.

Современные подходы к ведению больных ХСН с БЛНПГ

В последние годы возрос интерес к поиску лечения непосредственно самого нарушения проводимости для предотвращения его негативного воздействия на функцию и структуру сердца. Учитывая, что БЛНПГ является проявлением прогрессирующего дегенеративного поражения сердца, затрагивающего не только проводящую систему, но и миокард, необходимо уделять внимание лечению основных заболеваний (артериальной гипертензии, ИБС и сахарного диабета), приводящих к развитию ХСН и нарушений проводимости [41].

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов, как известно, оказывающих позитивное воздействие на изменение геометрии ЛЖ, повысило интерес к антиремоделирующим эффектам, которые проявляются повышением ФВЛЖ, восстановлением диастолического резерва и уменьшением выраженности митральной регургитации и миокардиального стресса. Практически все современные препараты для лечения сердечной недостаточности влияют на нейрогуморальный статус и могут приводить не только к обратимому ремоделированию архитектоники ткани (уменьшение объёмов сердца и гипертрофии ЛЖ), но и к электрическому обратимому ремоделированию с последующим восстановлением нормальной проводимости [48]. Однако, несмотря на оптимистичные прогнозы и длительное применение современных нейромодуляторов в лечении ХСН, комплекс QRS имеет тенденцию к увеличению. Отмечено, что у больных ХСН при приёме бета-адреноблокаторов комплекс QRS становится уже, чем при применении ингибиторов АПФ, спиронолактона и дигоксина. Также показано, что ремоделирование зависит от длительности симптомов ХСН и терапии бета-адреноблокаторами [49].

Таким образом, эффективных медикаментозных методов воздействия на БЛНПГ пока не существует.

Очевидно, в перспективе определённое место в решении этой проблемы наряду с медикаментозным лечением займёт кардиоресинхронизирующая терапия, уменьшающая степень желудочковой диссинхронии, что должно способствовать процессу обратного ремоделирования с уменьшением степени митральной регургитации и улучшению клини-

ческой картины заболевания [21, 22, 50]. В этой связи актуальность проблемы БЛНПГ у больных ХСН не вызывает сомнений, что обусловлено её высокой распространённостью, неблагоприятным прогнозом, высокой частотой развития тяжёлых расстройств гемодинамики и неоднозначным выбором лечебной тактики.

Литература

1. Недоступ А.В. Некоторые особенности подхода к лечению аритмий сердца в амбулаторной практике // Тер архив 2006, 8: 5-13.
2. Гуревич М.А. Нарушения сердечного ритма при ХСН (предикторы, методы коррекции) // Кардиология 2003, 11: 76-79.
3. Imanishi R., Seto S., Ichimaru S. et al. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period // Am J Cardiol 2006, 98: 644-8.
4. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure // Am Heart J 2002, 143 (3):398-405.
5. Shenkman H., Pampati V., Khandelwal A., et al. Congestive heart failure and QRS duration: Establishing prognosis study // Chest 2002; 122: 528-534.
6. Khan K., Good K., Cleland J. et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge // Eur J Heart Failure 2007; 9:491-501.
7. Butter C., Hindricks G. Cardiac resynchronization therapy: haemodynamic background and perspectives // Eur Heart J Suppl 2007; 9 (Suppl 1):187-193.
8. Tabrizi F., Englund A., Rosenqvist M. et al. Influence of left bundle-branch block on long-term mortality in a population with heart failure // Eur Heart J 2007; 28, 2449-2455.
9. Clark A., Goode K., Cleland G. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure // Eur J Heart Fail 2008, 10: 696-702.
10. Косицкий Г.И. Физиология человека // Москва "Медицина" 1985: С. 243.
11. Auricchio A., Fantoni C., Regoli F. Et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block // Circulation 2004; 109:1133-9.
12. Янушкевичус З.И., Бредис Ю.Ю., Лукошавичюте А.Й., Забела П.В. Нарушения ритма и проводимости сердца // "Медицина", Москва, 1984.
13. Miri S., Jalali S., Karimi P. Prediction of left ventricular dysfunction in basis of ventricular depolarisation time and electrical axis in patients with left bundle branch block S.M // Eur J Heart Failure Suppl 2006; Vol. 5 (1):164.
14. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей, 3-е изд. Фолиант, 2004.
15. Vardas P., Auricchio A., Blanc J., Daubert J. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur Heart J 2007, 28:2256-2295.
16. Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. Москва 2007; 128 С..
17. Manolis A. The Deleterious Consequences of Right Ventricular Apical Pacing: Time to Seek Alternate Site Pacing // Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29 (3):298-315.
18. Tavazzi L. Ventricular pacing: a promising new therapeutic strategy in heart failure. For whom? // Eur Heart J 2000; 21:1211-14.
19. Маев И.В., Воробьев Л.П., Любимов И.Б. и др. Изменение гемодинамики при нарушениях сердечного ритма и проводимости // Тер архив 1992; 5:119-124.
20. Kass D. Ventricular remodelling: chamber dyssynchrony and effects of cardiac resynchronization // Eur Heart J: Suppl 2003; 5 (Suppl 1):154-163.
21. Butter C., Hindricks G. Cardiac resynchronization therapy: haemodynamic background and perspectives // Eur Heart J: Suppl 2007; 9 (Suppl 1):187-193.
22. Hawkins N., Petrie M., MacDonald M. et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? // Eur Heart J 2006; 27: 1270-1281.
23. Yu C., Lin H., Zhang Q., Sanderson J. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration // Heart 2003; 89:54-60.
24. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur Heart J 2008; 29:2388-2442.
25. Chattopadhyay S., Alamgir M., Nikitin N. et al. The effect of pharmacological stress on intraventricular dyssynchrony in left ventricular systolic dysfunction // Eur J Heart Failure 2008, 10: 412-420.
26. Duncan A., Wait D., Gibson D. et al. Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC Multisite Stimulation in Cardiomyopathies trial // Eur Heart J 2003; 24:430-441.
27. Duncan A., Lim E., Clague J. et al. Comparison of segmental and global markers of dyssynchrony in predicting clinical response to cardiac resynchronization // Eur Heart J 2006; 27:2426-2432.
28. Sanderson J. Assessment of ventricular dyssynchrony: global or regional function? // Eur Heart J 2006; 27: 2380-2381.
29. Grines C., Bashore T., Boudoulas H. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchronism // Circulation 1989; 79: 845-53.
30. Lee S., McCulloch C., Mangat I et al. Isolated left bundle branch block and left ventricular dysfunction // J Card Failure 2003; 9:87-92.
31. Dhinra R., Pencina M., Wang T. Electrocardiographic QRS Duration and the Risk of Congestive Heart Failure // The Framingham Heart Study. Hypertension. 2006; 47:861-867.
32. Pfeiffer M., Pfeiffer J. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction // Circulation 1987; 75: IV-93-IV-97.
33. Zannad F., Huvelle E., Dickstein K. et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure // Eur J Heart Failure 2007; 9:7-14.
34. Winter O., Veire N., Heuverswijn F. et al. Relationship between QRS duration, left ventricular volumes and prevalence of nonviability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction // Eur J Heart Failure 2006; Vol. 8:275-77.
35. Weintraub H. Where Is the Cardiovascular Continuum Today? – An Expert Interview With Howard S. Weintraub // Medscape Cardiology 2005; 9 (1).
36. Schneider J., Thomas J., Kreger B. et al. Newly acquired left bundle branch block: the Framingham study // Ann Intern Med 1979; 90:303-10.
37. Miri S., Jalali S., Karimi P. Prediction of left ventricular dysfunction in basis of ventricular depolarisation time and electrical axis in patients with left bundle branch block S.M // Eur J Heart Failure Suppl 2006; Vol. 5 (1):164.

38. Khan K., Good K., Cleland J. et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge // Eur J Heart Failure 2007; Vol. 9:491-501.
39. Baldasseroni S., Gentile A., Gorini M. et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle-branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database) // Ital Heart J 2003; 4 (9):607-13.
40. McAnulty H., Rahimtoola H., Murphy E et al. Natural history of "high-risk" bundle branch block // N Engl J Med. 1982; 307:137-143.
41. Eriksson P., Hansson P., Eriksson H. Bundle Branch Block in a general male population the study of men born 1913 // Circulation 1998; 98; 2494-500.
42. Куприянова О.Г., Преображенский Д.В. Клиническое и прогностическое значение полной блокады левой ножки пучка Гиса у больных с тяжёлой хронической сердечной недостаточностью // Кардиология 2009, 9: 57-58.
43. Bauer A., Watanabe M., Barthel P. et al. QRS duration and late mortality in unselected post-infarction patients of the revascularization era // Eur Heart J 2006; 27: 427-433.
44. Ардашев А.В., Ардашев В.Н., Якоб О.В. Влияние внутрисердечного асинхронизма на течение хронической сердечной недостаточности // Клиническая медицина, 2007;10: 31-34.
45. Stenestrand U., Tabrizi F., Lindback J. et al. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanation for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block // Circulation 2004; 110:1896-1902.
46. Tabrizi F., Englund A., Rosenqvist M. et al. Influence of left bundle-branch block on long-term mortality in a population with heart failure// Eur Heart J 2007; 28:2449-2455.
47. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Серд. недостат. 2007; Том 8, № 1 (39):4-42.
48. Cioffi G., Tarantini L., De Feo S. et al. Pharmacological left ventricular reverse remodeling in elderly patients receiving optimal therapy for chronic heart failure // Eur. J. Heart fail. 2005; 7:1040-1048.
49. Grigori F., Garinci V., Boriani G et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure // J Heart Lung Transplant 2002; 21:899-902.
50. Cleland J., Daubert J.C., Edmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // New Engl J Med 2005, 352: 1539-49.

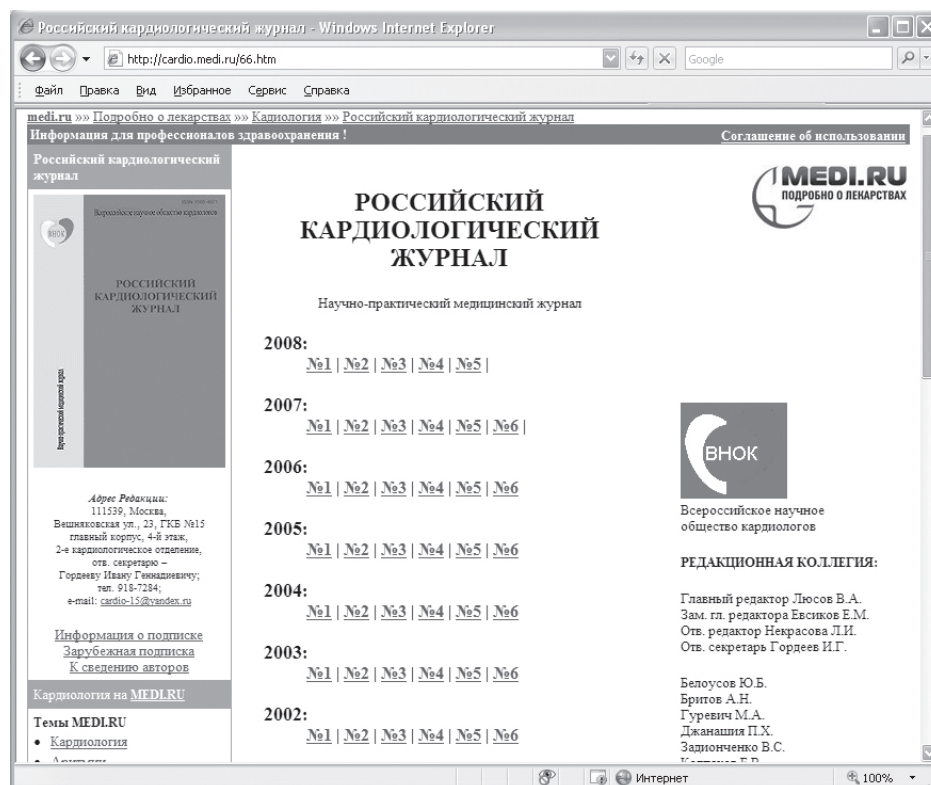
Поступила 08/10-2009

© Коллектив авторов, 2009

119571, Москва, Ленинский пр.,152-2-124

[Барм Б.Я. — профессор, зав. кафедрой, Ларина В.Н. (*контактное лицо) — сотрудник кафедры].

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



*Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Задонченко В.С.^{}, Адашева Т.В., Федорова И.В., Нестеренко О.И., Миронова М.А.*

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии и семейной медицины; Городская клиническая больница №11, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, что обусловлено, прежде всего, загрязнением окружающей среды, высокой распространенностью табакокурения и ростом числа инфекционных заболеваний респираторной системы. В настоящее время около 600 миллионов человек в мире страдают ХОБЛ, а в 2002 году это заболевание стало причиной смерти 2 млн. 740 тыс. больных. По прогнозам ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать 5 место среди всех причин смерти после ИБС, депрессии, дорожных происшествий и cerebrovasкулярных заболеваний [1,2].

Изучение причин летальности пациентов с ХОБЛ дает основание говорить и о “внелегочных” причинах, на долю которых приходится около 50% случаев. Mannino et al. проанализировали тенденции летальности среди пациентов, умерших с диагнозом ХОБЛ с 1979 по 1993 гг. [3]. Меньше, чем в половине случаев (43,3 %), ХОБЛ являлась основной причиной смерти. В остальных случаях летальный исход был результатом болезней сердечно-сосудистой системы, опухолей и необструктивных болезней дыхательной системы. Обычными причинами были острый инфаркт миокарда, другие осложнения ИБС и рак легкого.

В эпидемиологических исследованиях показано, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечной летальности, как и основные факторы сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, артериальная гипертония и т. д.). В исследование The Lung Health Study было включено около 6000 курильщиков с умеренной степенью бронхиальной обструкции [4]. В ходе анализа этого исследования было продемонстрировано, что 10%-е уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую — на 28%, риск развития ишемической болезни сердца — на 20%.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является не просто результатом всё чаще диагностируемой поливалентной патологии, а отражением существования вза-

имосвязей между этими заболеваниями с общими факторами риска и звеньями патогенеза, требующими детального изучения и неоднозначного подхода к терапии. Частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая, по данным отдельных публикаций, 76,3% и составляет, в среднем, 34,3% [5].

В работах Sin и Map показано, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции связано с прогрессированием атеросклероза и вовлечено в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [6]. С учетом большой распространенности коморбидных состояний, большой интерес вызывает изучение влияния ХОБЛ на патогенез, течение и лечение таких ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний как ИБС, АГ, атеросклероз.

АГ у пациентов с ХОБЛ:

симптоматическая или эссенциальная

Впервые Н.М. Мухарлямов в 1966 году отметил, что у 20-25% больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) диагностируется артериальная гипертония, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической “пульмогенной” гипертонии. В генезе этой формы артериальной гипертонии предполагается участие гипоксии и гиперкапнии, нарушение функции легких в метаболизме биологически активных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II), которые являются вазоактивными агентами [7]. В свою очередь, В.Ф. Жданов и соавт. отмечали связь развития системной артериальной гипертонии с бронхообструкцией при участии гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ, что подтверждается и более поздними исследованиями [8].

С другой стороны, в работах Ольбинской Л.И. и Н.Р.Палеева не получено достоверных различий по данным СМАД между группами больных с эссенциальной артериальной гипертензией и пациентами с сочетанием артериальной гипертензии и бронхооб-

структивными заболеваниями [9,10]. По мнению авторов, вопросы ведения и прогноза данной категории больных более правильно рассматривать с точки зрения сочетания двух заболеваний — бронхолегочной патологии и артериальной гипертензии.

Современные аспекты патогенеза АГ при ХОБЛ

По мнению большинства исследователей, и мы поддерживаем эту точку зрения, основным механизмом артериальной гипертензии на фоне ХОБЛ, как системной, так и легочной, является гипоксия. По мере усиления степени вентиляционных нарушений увеличивается процент больных со стойким повышением АД. Гипоксия может разными путями привести к развитию АГ, в том числе повышая симпатическую вазомоторную активность [11,12,13].

Установлено нарушение деятельности гипофиза и глюкокортикоидной функции надпочечников у больных ХОБЛ. Предположительно, это обусловлено гипоксемией, которая изменяет чувствительность коры надпочечников к действию адренокортикотропина. Глюкокортикоидная функция надпочечников активизируется по мере усиления степени тяжести бронхиальной обструкции. Сочетание бронхиальной обструкции с артериальной гипертензией приводит, с одной стороны, к компенсаторному усилению выработки глюкокортикостероидов, а с другой — повышение глюкокортикоидной функции надпочечников при нарушении бронхиальной проходимости способствует стабилизации АГ. Находясь под модулирующим влиянием центральной адренергической активности, глюкокортикоидная функция надпочечников является, по существу, ключевым звеном в нарушении гомеостаза и способствует прогрессированию АГ при бронхиальной обструкции [14,15].

Один из патогенетических механизмов гипоксической вазоконстрикции связан с хронической гипоксией головного мозга. Снижение оксигенации нервных центров и коры головного мозга ведет к возникновению застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах, ответственных за формирование вазоконстрикторной доминанты с активацией САС. Увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена формирование гипертензии, к повышению активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, и почечный механизм формирование артериальной гипертензии при ХОБЛ быстро становится доминирующим [15].

Имеются немногочисленные работы как экспериментального, так и клинического характера, в которых сообщается о существенной роли компонентов РААС в патогенезе сердечно-сосудистых изменений у больных ХОБЛ. В условиях гипоксии повышается содержание АПФ в сосудах легких, увеличивается его активность, что, возможно, играет роль в развитии гипоксической системной артериальной гипертензии [16,17].

Увеличение частоты возникновения системной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ коррелирует с нарастанием легочной гипертензии, в основе которой лежит механизм регуляции соотношения перфузии и вентиляции легких, направленный на компенсацию артериальной гипоксемии. В основе развития системной и легочной гипертензии при ХОБЛ лежат общие патогенетические механизмы [11].

Имеется ограниченное количество работ, посвященных изучению системной *эндотелиальной дисфункции* при ХОБЛ. В основном обсуждается ее роль в патогенезе легочной гипертензии [18]. Отмечается наличие повреждения сосудистой стенки с развитием системной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ, в том числе вне обострения [19]. Одним из факторов сосудистого повреждения при ХОБЛ принято считать гипоксию. Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимодействий с участием цитокинов и факторов роста. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев с нарушением эндотелиальных функций релаксации [20,21]. Гипоксия также влияет на синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1, продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [22]. У больных ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных ХОБЛ без гипоксемии [23]. Установлено повышение агрегации тромбоцитов, синтеза тромбосана А₂ и снижение выработки простациклина на фоне гипоксии у больных ХОБЛ, что нарушает антитромбогенную активность эндотелия и может быть связано как с влиянием гипоксемии на метаболическую активность мембраны тромбоцитов, так и с нарушением функциональной активности эндотелия [24,20]. Гипоксия является одной из причин активизации процессов *свободнорадикального и перекисного окисления с формированием оксидативного стресса*, что служит связывающим звеном между ХОБЛ и АГ наряду с дисфункцией эндотелия.

Оксидативный стресс играет одну из основных ролей в патофизиологии ХОБЛ, приводя как к прогрессированию бронхиального повреждения, легочной гемодинамики, так и к системным расстройствам [25,26]. Ткань легких содержит в большом количестве субстрат перекисного окисления липидов — ненасыщенные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез NO, уменьшают эндотелий-зависимую вазодилатацию, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз [27].

В настоящее время установлено, что оксидативный стресс при ХОБЛ носит не только локальный, но и системный характер, о чем свидетельствует нару-

шение баланса антиоксидантов и прооксидантов в периферической крови, что приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции [28,29,30].

При ХОБЛ наблюдается не только активация оксидантных механизмов, но и изменение в системе антиоксидантов, при этом сведения об изменении антиоксидантных механизмов у больных ХОБЛ разноречивы. Существуют доказательства снижения содержания в плазме аскорбата, β -каротина, витамина С. С другой стороны, некоторые авторы отмечают повышение антиоксидантной активности у пациентов с ХОБЛ [28,30].

Оксидативный стресс и *воспаление* — взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ.

Воспаление играет основную роль в патогенезе ХОБЛ. Является общепризнанным и тот факт, что курение — основная причина воспалительного процесса в центральных и периферических бронхах и легочной паренхиме. Воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер. Так, установлено повышение концентрации циркулирующих CD8+, интерлейкинов 6, 8, 1 β , ФНО- α , лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), Е-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок, у больных ХОБЛ не только в период обострения, но и в ремиссии [31]. Системный воспалительный процесс при ХОБЛ приводит к повреждению эндотелия. Экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и на эндотелиоцитах является одним из значимых этапов патогенеза ХОБЛ, что связано с развитием эндотелиальной дисфункции [29].

С-реактивный белок (СРБ) является как маркером воспаления, так и фактором развития атеросклероза, частично активизируя эндотелиальные и гладкомышечные клетки, может оказывать негативные эффекты на синтез NO, усиливая дисфункцию эндотелия. СРБ признается суррогатным маркером дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [32]. Повышение уровня СРБ при субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф, но и артериальной гипертензии. Существуют предположения, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ. Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития кардиальной патологии [6].

Таким образом, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии — таких, как системное воспаление, эндотелиальное повреждение,

нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем. Необходимо продолжение углубленных исследований с выявлением возможных механизмов формирования АГ и увеличения сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ. Кроме того, представляется целесообразным изучение патогенетических и клинико-функциональных особенностей АГ при ХОБЛ для оптимизации терапии в данной клинической группе.

Клинико-функциональные и патогенетические характеристики АГ у больных ХОБЛ

В нашей клинике в течение многих лет проводилось изучение этой коморбидной патологии с разработкой клинико-функциональных и клинико-патогенетических особенностей артериальной гипертензии у больных ХОБЛ и тактики ведения с определением дополнительных критериев эффективности антигипертензивной терапии. В общей сложности обследовано 320 больных с АГ и ХОБЛ.

В результате проведения этих исследований установлено наличие ряда *клинико-функциональных особенностей* у больных АГ и ХОБЛ в сравнении с изолированной АГ [33,34,35,36,37,38]:

1. *Более частые нарушения суточного профиля АД с преобладанием пациентов с повышением АД в ночном периоде (non dippers, night peakers), высокие показатели вариабельности АД, особенно в ночное время; значительное увеличение скорости утреннего подъема АД.*

Этот факт согласуется с данными литературы о прогрессировании бронхообструктивных нарушений с усугублением гипоксии в ночной период и утренние часы и активизацией нейро-гуморальных систем, регулирующих АД (САС, РААС) [14,15,16].

Следует отметить, что зачастую в утренний период времени медикаментозный контроль повышенного АД у пациентов с АГ осуществляется неэффективно и остается вне зоны воздействия антигипертензивной терапии. Таким образом, предупреждение повышения АД в утренние часы путем применения пролонгированных форм антигипертензивных препаратов будет способствовать профилактике серьезных сосудистых осложнений [39,40].

2. *Увеличение степени диастолической дисфункции ЛЖ.*

При анализе морфо-функциональных параметров сердца, наряду с закономерным нарушением функции правых отделов у больных АГ и ХОБЛ, в сравнении с изолированной АГ, обнаружено более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ с преобладанием патологических типов геометрии ЛЖ (концентрическая гипертрофия), что свидетельствует о большем ремоделировании ЛЖ при сопоставимом уровне АД. Это может быть связано с выраженной активацией тканевых РААС на фоне гипоксии и системного воспаления у больных ХОБЛ [37,38].

Во Фрамингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз по сравнению с эксцентрической и концентрическим ремоделированием [41].

Высокий процент пациентов с исходной концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске у больных с ХОБЛ и АГ.

3. Выраженные изменения в системе тромбоцитарного гемостаза и реологии крови.

Еще одной функциональной характеристикой АГ при ХОБЛ является большая степень реологических и агрегационных нарушений, что отражает влияние гипоксии и гиперкапнии на мембрану клеток крови с уменьшением деформируемости эритроцитов и увеличением количества активирующихся тромбоцитов. Это, в свою очередь, приводит к нарушению кислород-транспортной функции крови и замыканию порочного круга гипоксических изменений. С патологией тромбоцитарного гемостаза и реологии крови тесно связаны изменения тканевой перфузии [35,42,43,44].

4. Изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений.

Для изолированной артериальной гипертензии характерно возрастание нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышение их тонуса, что отражается в превалировании спастического типа и отсутствии застойных явлений в микроциркуляторном русле. Для больных АГ в сочетании с ХОБЛ характерны изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений в веноулярном звене с подавлением механизмов активной модуляции тканевого кровотока. Эти процессы тесно связаны с вентиляционно-перфузионными нарушениями, с воздействием гипоксии, гиперкапнии на микрокровоток. При АГ в сочетании с ХОБЛ преобладают патологические спастико-гиперемический и гиперемический гемодинамические типы микроциркуляции и также присутствуют наиболее неблагоприятные спастико-стазический и стазический типы. Исходя из этого, лечебные вмешательства, применяемые при АГ и ХОБЛ, не должны усугублять имеющихся застойно-гиперемических нарушений в микроциркуляторном русле [35,43,45,46].

5. Высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.

Наши данные свидетельствуют о том, что степень повышения СРБ у больных с АГ и ХОБЛ более значима, нежели у пациентов с изолированной АГ ($p < 0,002$). СРБ-белок активной фазы, который усиливает продукцию других цитокинов и адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, активирует систему комплемента, что ведет к активации воспалительного каска-

да. По данным Фрамингемского исследования, уровни СРБ менее 1, от 1 до 3 и более 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [47].

Баланс системы воспалительных цитокинов, молекул адгезии, факторов роста определяет тяжесть течения ХОБЛ [29]. В наших исследованиях было обнаружено высокое значение уровня молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения и низкое значение у больных ХОБЛ легкого течения ($p < 0,001$), что подтверждает влияние вентиляционных нарушений на степень эндотелиального повреждения [36,38,48].

Одно из основных мест в развитии эндотелиальной дисфункции при АГ и ХОБЛ принадлежит оксидативному стрессу, который подразумевает сдвиг баланса системы оксиданты-антиоксиданты в сторону увеличения концентрации оксидантов — активных форм кислорода и органических перекисей [30,49]. До настоящего времени не проводилось комплексных исследований, описывающих состоянию системы оксиданты-антиоксиданты у пациентов с ХОБЛ и АГ. Мы проследили динамику содержания ацилгидроперекисей (АГП) — первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови. У пациентов с тяжелой ХОБЛ содержание первичных продуктов ПОЛ было достоверно большим по сравнению с группой лиц с ОФВ₁ более 50% ($p < 0,0001$). Таким образом, уровень АГП может быть использован в качестве прогностического фактора прогрессирования симптомов ХОБЛ и перехода деструктивных процессов в необратимую фазу [36,38].

Защиту от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) в условиях интенсивного оксидативного стресса обеспечивают специальные антиоксидантные ферменты, (глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза), высокие концентрации которых обнаружены в различных тканях, в том числе и в сосудистом эндотелии. Нами выявлены исходно более высокие концентрации ГПО у больных с сочетанной патологией, по сравнению с группой здоровых добровольцев и группой с изолированной АГ, что свидетельствует о самостоятельной инициации выработки защитных механизмов при сочетании АГ и ХОБЛ ($p < 0,0001$) [36,38,50].

Таким образом, установлено увеличение содержания антиоксидантов в крови больных с ХОБЛ и АГ, что являлось следствием активации защитных механизмов в условиях усиления оксидативного стресса у этих пациентов. Микроциркуляторные изменения, степень эндотелиального повреждения, состояние оксидативного статуса и антиоксидантной защиты тесно коррелируют с выраженностью вентиляционных нарушений у больных АГ и ХОБЛ. Своевременная коррекция макро- и микрогемодинамических нарушений на ран-

них стадиях ХОБЛ, вероятно, будет способствовать снижению темпов прогрессирования этих двух заболеваний, улучшая качество жизни и прогноз.

Таким образом, при сочетании АГ и ХОБЛ наблюдается высокая степень сосудистого и органного повреждения, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и диктует необходимость индивидуализации схем терапии с подбором антигипертензивных препаратов с выраженными органопротективными, антиоксидативными и эндотелий-регулирующими эффектами.

Проблемы терапии АГ при ХОБЛ

Лечение системной и легочной гипертензии при ХОБЛ является сложной и далеко не решенной проблемой. С одной стороны, связь системной артериальной гипертензии с функциональным состоянием системы внешнего дыхания позволяет корректировать уровень АГ в процессе лечения бронхообструктивного синдрома. С другой стороны, лечение хронических легочных больных с системной гипертензией и повышенным давлением в легочной артерии невозможно без антигипертензивных средств. Кроме того, отсутствует доказательная база в виде результатов рандомизированных клинических исследований в этой группе пациентов.

В практической работе мы сталкиваемся с некоторыми ограничениями при применении ряда лекарственных средств. Это относится, в первую очередь, к β -адреноблокаторам. Использование кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов, хотя теоретически и допускается у таких больных, однако практически их назначение требует осторожности, так как селективность не является абсолютной [51]. Проведенное в США исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что применение β_1 -адреноблокаторов у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией снижает кардиоваскулярный риск смерти, не увеличивая смертность от легочной патологии [52]. Особого внимания заслуживают данные двух систематических обзоров The Cochrane Library, которые на основании анализа 48 рандомизированных, слепых контролируемых исследований выявили, что селективные препараты не вызывают статистически значимого снижения ОФВ₁ и ухудшения клинического течения бронхообструктивных заболеваний [53]. В ряде исследований показано, что применение небиволола — суперселективного β_1 -адреноблокатора — в средних терапевтических дозах не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом [54].

Применение диуретических препаратов у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом возможно, так как они не оказывают непосредственного воздействия на бронхиальную мускулатуру и проходимость бронхов. Однако эти препараты спо-

собны вызывать сухость слизистой бронхов, снижая мукозный индекс легких и ухудшая реологические свойства крови [55]. До настоящего времени нет доказательных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность диуретиков при лечении пациентов с ХОБЛ и АГ.

Антагонисты медленных кальциевых каналов часто являются препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии у хронических легочных больных. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции, как правило, имеющейся у больных ХОБЛ [56]. Перспективным оказалось применение антагонистов кальция в коррекции нарушений малого круга кровообращения у больных ХОБЛ, так как эти препараты являются легочными вазодилататорами. Они могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов [57,58]. Некоторые липофильные АК дигидропиридинового ряда — такие, как амлодипин, лацидипин и нисолдипин, обладают антиоксидантными свойствами, ингибируют ПОЛ в клеточных мембранах путем биофизического взаимодействия с липофильным бислоем клеточных мембран. Амлодипин улучшает функцию эндотелия за счет увеличения продолжительности полураспада NO, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокинопосредованный апоптоз [59,60]. Наконец, липофильные АК уменьшают экспрессию молекул адгезии — ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин [61,62].

Ингибиторы АПФ в последнее время стали находить применение в лечении системной и легочной гипертензии у больных ХОБЛ [63]. Одно из наиболее частых побочных явлений при их применении — сухой кашель, не связанный с бронхоконстрикцией, не может быть препятствием для назначения этим больным ИАПФ [64]. Данные о влиянии ИАПФ на легочную гемодинамику у больных ХОБЛ противоречивы. Описано снижение срДЛА при отсутствии влияния на ФВД у больных ХОБЛ как при однократном, так и при курсовом лечении каптоприлом и эналаприлом [55]. Вазопротективные, антипролиферативные и антисклеротические свойства и, кроме того, острые вазодилаторные эффекты ИАПФ можно объяснить эндотелий-зависимыми реакциями, связанными со свойством ИАПФ предотвращать расщепленными брадикинина. Другим механизмом действия ИАПФ является блокада образования АП, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающий активность NO. АП во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между этими двумя

вазоактивными системами [65,66]. ИАПФ представляют огромный интерес при их использовании у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, учитывая такие их фармакологические эффекты, как уменьшение образования АПГ, секреции альдостерона и снижение активности симпато-адреналовой системы.

Блокаторы АПГ-ангиотензиновых рецепторов (БАР), в отличие от ИАПФ, не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для ИАПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. У пациентов с нарушенной бронхиальной проходимостью не было отмечено препарат-индуцированного кашля, что дает основания рассматривать БАР как препараты выбора в данной группе [67].

Учитывая вовлеченность в патогенез АГ у больных ХОБЛ активации САС, представляется перспективным использование *агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов*. Механизм действия этих препаратов сле-

дует рассматривать как результат активации I₁-имидазолиновых рецепторов в ЦНС, периферических рецепторов в мозговом веществе надпочечников и пресинаптических окончаниях симпатических нейронов, а также за счет угнетения выделения ренина. На фоне применения этой группы препаратов каких-либо изменений в легочной артерии или сосудистого сопротивления малого круга не зафиксировано. Не выявлено отрицательного действия на рО₂ и величину потока форсированного выдоха (ОФВ1) [68].

Все вышеупомянутые классы антигипертензивных препаратов были изучены в нашей клинике [33-37,40,43-46,48,50,58].

Таким образом, является несомненным, что у больных ХОБЛ имеются четкие клинико-функциональные и клинико-патогенетические особенности развития, патогенеза, течения и лечения артериальной гипертонии.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ООО "Колор Ит Студио", 2004. — 64с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер с англ. под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательство "Атмосфера", 2003. — 96с.
3. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data // *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-8.
4. Anthonisen N. R., Connett J. E., Enright P. L. et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2002; 166: 333-339.
5. Катюхин В.Н., Синицина Т.М. Влияние адекватной терапии на показатели функции внешнего дыхания у больных артериальной гипертонией в сочетании с обструктивными заболеваниями легких // *Терапевтический архив*. — 1990. — №3(62). — С. 75-78.
6. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Circulation* 2003;107:1514-1519.
7. Мухарьямов Н.М. Легочное сердце. В кн.: Руководство по кардиологии. Т.3: Болезни сердца / Е.И. Чазов (ред.). М., Медицина; 1992. — С. 230-80.
8. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертонией. Сб. научных тр. Актуальные проблемы пульмонологии. Л. — 1991. — С. 89-93.
9. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертонией. // *Российский кардиологический журнал*. — 2000. — №2. — С. 20-25.
10. Палеев Н.Р., Растипина Н.А., Федорова С.И. и соавт. Существует ли "пульмогенная гипертония"? // *Кардиология*. — 2002. — №6. — С. 51-53.
11. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Автореф. дис... д. м. н. — СПб., 1992.
12. Мухарьямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертония у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // *Кардиология*. — 1974. — №12(34). — С. 55-61.
13. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертония у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис... д.м.н., СПб., 1993.
14. Гаврилова Е.А. Изучение уровня серотонина у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертонией. Проблемы совершенствования медицинской помощи населению города Ленинграда: Тезисы. — Л., 1988. С. 94.
15. Серебрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертонии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф. дис... д.м.н. — СПб., 1998.
16. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем. // *Московский медицинский журнал*. — 2001. — №1. — С. 23-25.
17. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Бельский А.И. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертонии. Труды Крымского медицинского института. — 1985. — Т.108. — С. 50-52).
18. Clini E., Cremona G., Campana M. et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Cirrelates with echo-Doppler assessment // *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:446-50.
19. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия у больных хроническими обструктивными болезнями легких. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. — 2004. — №4. — С. 19-23.
20. Durmowicz A.G., Stenmark K.R. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension // *Pediatr Rev* 1999;20: c91-c102.
21. Davi G., Basili S., Vieri M. et al. Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1794-9.
22. Earley S., Nelin L.D., Chicoine G., Walker B.R. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide // *J Appl Physiol* 2002;92:1152-8.
23. Faller M., Kessler R., Sapin R. et al. Regulation of endothelin-1 at rest and during a short steady-state exercises in 21 COPD patients // *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:155-7.
24. Ogawa S., Shreeniwas R., Brett J. et al. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function // *Br J Haematol* 1990;75:517-24.
25. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. // *Атмосфера*. — 2002. — №2. — С. 24-25.
26. Kanazawa H., Shraishi S., Hirata K. et al. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax* 2003; 58: 106-109.
27. Henning B., Diana J.N., Toborek M. et al. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism // *J. Am. Coll. Nutr.* 1994; 13: 224-231.

28. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease//N Engl J Med 2000;343:269-80.
29. Noguera A., Busquets X., Sauleda J. et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1664-8.
30. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997;156:341-357.
31. Saetta M., Baraldo S., Corbino L. et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med 1999;160:711-1.
32. Ridker P., Cannon C., Morrow D. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-hrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy// N Engl J Med.2005;352:20-28.
33. Кузьмичева Н.В. Антагонисты кальция в лечение артериальной гипертензии у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом. Дис... к.м.н. — М. — 1999.
34. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Дис...к.м.н. — М. — 2003.
35. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. “Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких”. Москва, 2005.
36. Мациевич М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии. Дис... к.м.н.- М. — 2008.
37. Адашева Т.В. Клинические варианты течения и медицинская коррекция артериальной гипертензии. Дис... д.м.н. — М. — 2008.
38. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Дис... к.м.н. — М. — 2008.
39. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Русский медицинский журнал, 2003, том 11, №9, С.535-539.
40. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой — М.; Медиа Медика, 2005. С.454-471.

С остальными источниками литературы (41-68) можно ознакомиться в редакции.

Поступила 11/09-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 689-63-24

[Задионченко В.С.* (*контактное лицо) — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Адашева Т.В. — к.м.н., доцент, Федорова И.В. — ассистент, Нестеренко О.И. — ассистент, Миронова М.А. — ассистент].

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Преображенский Д.В.^{1*}, Сидоренко Б.А.¹, Патарая С.А.¹, Батыралиев Т.А.², Ниязова-Карбен З.А.², Месут Ишлек²
Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации¹, Москва;
Медицинский центр имени Сани Конукоглы и Университет², Газиантеп, Турция

Резюме

В обзоре рассматривается современная медикаментозная терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В 70- и 80-годы прошлого века основу медикаментозной терапии ЛАГ составляли антагонисты кальция, которые приходилось назначать в высоких дозах (например, до 240 мг нифедипина в сутки), но которые были эффективными лишь у небольшой части больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Антагонисты кальция в то время комбинировали с дигоксином, непрямыми антикоагулянтами и кислородом. В 90-е годы при лечении ЛАГ стали использоваться протаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, которые являются более селективными легочными вазодилататорами, чем антагонисты кальция, и потому более безопасны при длительном назначении. Анализ результатов длительных исследований показал, что непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола и прием блокатор ЭТ-эндотелиновых рецепторов бозентан позволяют улучшить выживаемость больных с ЛАГ, получающих традиционную терапию. По клинической эффективности с эпопростенолом сравнимо подкожное введение трепростенила, а с бозентаном сравним ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа силденафил. Бозентан усиливает эффективность эпопростенола при внутривенном введении и трепростенила в ингаляциях.

Ключевые слова: антагонисты кальция, протаноиды, эпопростенол, трепростенил, илопрост, бозентан, силденафил.

По современным представлениям, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) диагностируют в том случае, если при катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) превышает 25 мм рт. ст. в покое или 30 мм рт. ст. при нагрузке при условии, что давление заклинивания легочных капилляров или конечное диастолическое давление в левом желудочке составляет ≤ 15 мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — > 3 ед. Вуда ($240 \text{ дин} \times \text{см}/\text{с}^5$) [1–4].

ЛАГ представляет собой неоднородную по этиологии и патогенезу группу клинических синдромов, которые характеризуются прогрессирующим повышением ЛСС, приводящим в конечном счете к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. В настоящее время к ЛАГ относят как первичную (идиопатическую) ЛАГ, так и ЛАГ, ассоциированные с такими заболеваниями, как коллагенозы, врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, применением анорексигенов и некоторых других препаратов (табл. 1).

Объединение различных по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям клинических синдромов в одну категорию ЛАГ в Венецианской “клинической” классификации (2003) обосновывается тем, что все эти формы легочной гипертензии имеют сходные патофизиологические механизмы и во многих случаях одинаковую реакцию на медикаментозную терапию [1, 5]. В общем, это действительно так,

за исключением вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозом легочных капилляров, при которых первично поражаются не легочные артерии, но вены и капилляры соответственно. Более того, синтетический простагландин эпопростенол, который с успехом используется при лечении первичной (идиопатической) и ассоциированных форм ЛАГ, противопоказан при вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров, у больных с которыми он может вызывать опасный для жизни отек легких. Таким образом, не понятно, на каком основании вено-окклюзивная болезнь легких и гемангиоматоз легочных капилляров в Венецианской классификации отнесены к категории ЛАГ, к которой они почему-то не относились в Эвианской классификации (1998) [6].

ЛАГ является прогрессирующим заболеванием с плохим прогнозом, если больные не получают необходимой медикаментозной терапии. В 80-е годы прошлого века, до внедрения в клиническую практику протаноидов и блокаторов ЭТ-эндотелиновых рецепторов, выживаемость после постановки диагноза первичной (идиопатической) ЛАГ составляла в среднем 2,8 лет у взрослых и лишь 10 мес у детей. Прогностическое значение при первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированных формах ЛАГ имеют не только уровень СрДЛА, но и такие клинические показатели, как функциональный класс (по классификации NYHA или NYHA/WHO), результаты пробы с 6-минутной ходьбой, наличие правожелу-

Таблица 1
Клиническая классификация легочной гипертензии
(Венеция, 2003) [1]

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
1.1. Идиопатическая ЛАГ
1.2. Семейная ЛАГ
1.3. ЛАГ, ассоциированные со следующими состояниями или факторами:
1.3.1. Коллагенозы (системная склеродермия в первую очередь)
1.3.2. Врожденные системно-легочные шунты
1.3.3. Портальная гипертензия (например, при циррозе печени)
1.3.4. ВИЧ-инфекция
1.3.5. Лекарства и токсины
1.3.6. Другие (болезни щитовидной железы, гликогенозы, болезнь Гоше, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
1.4. ЛАГ, ассоциированная со значительными поражениями вен или капилляров легких
1.4.1. Вено-окклюзивная болезнь легких
1.4.2. Гемангиоматоз легочных капилляров
1.5. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных
2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца
2.1. Поражение левого предсердия или левого желудочка сердца
2.2. Поражение клапанов левых отделов сердца
3. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и (или) гипоксемией
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальная болезнь легких
3.3. Синдром ночного апноэ
3.4. Расстройства, протекающие с альвеолярной гиповентиляцией
3.5. Длительное пребывание на большой высоте (высокогорная болезнь)
3.6. Аномалии развития [легких]
4. Легочная гипертензия, обусловленная хроническими тромботическими и (или) эмболическими поражениями сосудов легких
4.1. Тромботическая обструкция проксимальных отделов легочных артерий
4.2. Тромботическая обструкция дистальных отделов легочных артерий
4.3. Нетромботическая легочная эмболия (опухолью, паразитами, инородным телом)
5. Другие
Саркоидоз, гистиоцитоз Х, сдавление легочных сосудов (аденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастинит)

дочковой недостаточности или синдрома Рейно, гиперурикемия и концентрации мозгового натрийуретического пептида, норадреналина и эндотелина-1). Так, прогноз у больных с ЛАГ IV функционального класса (ФК) много хуже, чем у больных с II и III ФК. У больных с ЛАГ IV ФК, не получающих современной терапии, средняя выживаемость составляет 6 мес, у больных с ЛАГ III ФК — 2,5 лет и у больных с ЛАГ I или II ФК — 5 лет. Отдаленный прогноз жизни

при первичной (идиопатической) ЛАГ значительно хуже, чем при ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, однако лучше, чем при ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами: 3-летняя выживаемость составляет 59% у первых, 77% у вторых и 37% у третьих [1, 7, 8].

Радикальных методов лечения первичной (идиопатической) и ассоциированных форм ЛАГ до сих пор не существует, если не считать таковой трансплантацию легких (или легкого, или комплекса сердце—легкие). Тем не менее благодаря ранней диагностики ЛГ и использованию более или менее селективных легочных вазодилататоров течение ЛАГ в последнее десятилетие значительно улучшилось.

По данным рандомизированных исследований, у больных с первичной (идиопатической) и ассоциированными формами ЛАГ значительного улучшения клинического статуса и гемодинамики можно достигнуть с помощью длительной медикаментозной терапии, включающей простаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа силденафила. Кроме того, длительная терапия антикоагулянтами, высокими дозами антагонистов кальция (АК) и блокатором ЭТ-рецепторов бозентаном внутрь и в особенности непрерывная внутривенная инфузия простаглицина (эпопростенола), по-видимому, улучшают выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией [1, 3, 4, 9].

Современное лечение ЛАГ включает общие мероприятия, медикаментозную терапию и хирургические вмешательства. Медикаментозную терапию обычно подразделяют на традиционную (стандартную, обычную) и современную. К первой относят АК, дигоксин, диуретики и антикоагулянты, ко второй — простаноиды (эпопростенон, трепростенил, илопрост), блокаторы ЭТ-рецепторов (бозентан и др.) и ингибиторы ФДЭ 5-го типа (силденафил и др.).

До недавнего времени наиболее эффективными методами лечения ЛАГ считались АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапия, хотя эффективность этих подходов не была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Традиционная терапия ЛАГ

Антагонисты кальция были первыми вазодилататорами, которые продемонстрировали свою эффективность у больных с ЛАГ. В неконтролируемых и нерандомизированных исследованиях обнаружено, что АК не только снижают давление в легочной артерии, но и улучшают клинические проявления, а также увеличивают продолжительность жизни больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Дальнейшие исследования, правда, показали, что АК эффективны

лишь в высоких дозах и лишь у небольшой части больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Применение АК противопоказано у больных с ЛАГ при наличии явной правожелудочковой недостаточности.

Для отбора больных, чувствительных к АК, используются острые пробы с вазодилататорами. Эмпирическая терапия АК без предварительного проведения острой пробы с вазодилататорами экспертами Всемирной организации здравоохранения, экспертами Европейского общества кардиологов и другими специалистами в настоящее время не рекомендуется [1, 6, 9].

В прошлом для оценки реактивности легочных артерий при ЛАГ применялись пробы с АК — нифедипином или (и) дилтиаземом, которые оказались опасными у больных с систолической дисфункцией правого желудочка (ПЖ) и особенно с явной правожелудочковой сердечной недостаточностью (СН). В настоящее время острые пробы проводят лишь с вазодилататорами короткого действия (такими, как эпопростенол, аденозин или оксид азота).

Острые пробы с вазодилататорами проводят в условиях катетеризации легочной артерии и правых отделов сердца. При катетеризации правых отделов сердца необходимо определение сердечного выброса методом термодилуции или методом Фика. Величина сердечного выброса требуется для расчета ЛСС. Острая проба с вазодилататором считается положительной, если СрДЛА снижается на ≥ 10 мм рт. ст. и достигает уровня ≤ 40 мм рт. ст. при условии, что сердечный выброс увеличивается или не изменяется [1, 6, 9]. Расчеты показывают, что таким строгим критериям удовлетворяют всего примерно 10–15% больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. И только такие больные, по мнению экспертов специалистов [1, 9], должны получать длительную терапию высокими дозами АК.

Для длительной терапии больных с ЛАГ наиболее часто используют нифедипин (до 120–240 мг/сут) или дилтиазем (до 240–720 мг/сут). Начальная доза нифедипина-ретард составляет 30 мг 2 раза в день и дилтиазема 60 мг 3 раза в день. В течение нескольких недель дозу АК повышают до максимально переносимой. Используются также другие АК дигидропиридинового ряда, более вазоселективные, чем нифедипин, а именно: амлодипин (до 40 мг/сут), исрадипин-ретард и фелодипин-ретард. Верапамил противопоказан при ЛАГ, поскольку, оказывая выраженное кардиодепрессивное действие, он может вызвать развитие правожелудочковой СН.

Дигоксин или другие сердечные гликозиды получают от 18% до 53% больных с ЛАГ, включенных в рандомизированные контролируемые исследования. Считается, что он ослабляет отрицательное инотропное действие АК, которые в высоких дозах использу-

ются при лечении ЛАГ. Дигоксин часто используется при лечении рефрактерной правожелудочковой СН у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Учитывая, что у больных с тяжелой ЛАГ сердечный выброс часто снижен и имеется тахикардия в покое, можно предположить, что у такого рода больных дигоксин может быть столь же полезен, как и у больных с левожелудочковой СН [1, 9, 10].

Для применения *непрямых антикоагулянтов* у больных с ЛАГ имеются достаточные основания, учитывая наличие у них традиционных факторов риска для венозной тромбоэмболии (например, СН, сидячего образа жизни) и предрасположенности к тромбообразованию, а также частое обнаружение тромбов в легочном русле при ЛАГ.

Доказательства благоприятного влияния непрямых антикоагулянтов на течение идиопатической ЛАГ или ЛАГ, связанной с приемом анорексигенов, были получены при ретроспективном анализе одноцентровых исследований, которые к тому же не были рандомизированными [11, 12, 13]. Так, V. Fuster et al. [11] сообщили, что антикоагулянтная терапия увеличивает 3-летнюю выживаемость больных с первичной ЛГ с 21% до 49%. По данным S. Rich et al. [12], антикоагулянты увеличивают 3-летнюю выживаемость с 31% до 47%. Хотя эти исследования не были рандомизированными и нельзя исключить, что более низкая выживаемость больных в контрольной группе связана с сопутствующими заболеваниями, которые не позволяли использовать антикоагулянты, тем не менее их результаты послужили основанием для широкого применения непрямых антикоагулянтов при лечении ЛАГ.

При антикоагулянтной терапии у больных с идиопатической ЛАГ целевые значения международного нормализационного отношения (МНО) варьировали от 1,5–2,5 в большинстве центров Северной Америки и до 2,0–3,0 в европейских центрах [1, 9].

Оксигенотерапия. В отличие от больных с хронической обструктивной болезнью легких гипоксическая легочная вазоконстрикция не играет значительной роли в патогенезе ЛАГ (за исключением случаев врожденных пороков сердца с системно-легочным шунтированием). Поэтому длительная кислородотерапия в общем не показана больным с ЛАГ. Исключение составляют лишь больные с тяжелой правожелудочковой СН и гипоксемией в покое, связанной со значительной экстракцией кислорода тканями. Эти больные должны получать непрерывную кислородотерапию, чтобы поддерживать у них насыщение крови кислородом на уровне выше 90%.

Современная терапия ЛАГ

В 90-е годы прошлого века продемонстрирована перспективность использования при лечении тяжелой ЛАГ двух других классов лекарственных препара-

тов — простаноидов и блокаторов ЭТ-рецепторов. В начале XXI века появились первые сообщения о благоприятном влиянии ингибитора ФДЭ 5-го типа силденафила на течение ЛАГ [1, 3, 9].

Основанием для использования простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов и ингибиторов ФДЭ при ЛАГ послужили результаты исследований, в которых показана ключевая роль дисбаланса между простаглицлином и оксидом азота, с одной стороны, и эндотелином и тромбоксаном A_2 , в патогенезе ЛАГ различного происхождения.

Простаноиды. Первым простаноидом, разрешенным для лечения ЛАГ, был *эпопростенол*, который представляет собой натриевую соль простаглицлина.

По данным контролируемых открытых исследований, у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ преимущественно III–IV ФК (по классификации NYHA) непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола ослабляет клинические симптомы, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает гемодинамику, что выражается в уменьшении СрДЛА и ЛСС и одновременном увеличении сердечного выброса. При ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, гемодинамика улучшается после 3-месячной терапии эпопростенолом, однако клиническое течение практически не изменяется [1, 9, 14–18].

S. Shapiro et al. сообщили о результатах длительного лечения эпопростенолом 69 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК [19]. Больные наблюдались в течение от 330 до 770 дней. Эпопростенол не только улучшал легочную гемодинамику и ФК больного, но и увеличивал продолжительность жизни больных. По сравнению историческим контролем (группой больных, не получавших простаноидов) выживаемость больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпопростенола, значительно улучшилась. Выживаемость у леченных эпопростенолом через 1 год составила 80% и через 3 года — 49%. В контрольной группе выживаемость через 10 мес составила 88% и через 30 мес — 47%.

Недавно опубликованы два сообщения об опыте длительного применении эпопростенола для лечения больших групп больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпопростенол на фоне стандартной терапии, 3-летняя выживаемость составляет около 65% [20, 21].

Так, по данным V. McLaughlin et al., у 162 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ выживаемость при лечении эпопростенолом через 1 год составляет 87,8%, через 2 года — 76,3% и через 3 года — 62,8% [20]. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля (при стандартной терапии, включая АК) и через 1 год составлявшая 58,9%, через 2 года —

46,3% и через 3 года — 35,4%. Сходные результаты были получены O. Sitbon et al., которые в течение длительного времени лечили эпопростенолом 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК [21]. Историческим контролем служили 135 больных с ЛАГ III–IV ФК, которые никогда не получали простаглицлина. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпопростенол на фоне стандартной терапии, выживаемость через 1 год составляет 85%, через 3 года — 63% и через 5 лет — 55%. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля и через 1 год составлявшая 58%, через 3 года — 33% и через 5 лет — 28%. Улучшение ФК после 3 мес непрерывной внутривенной инфузии эпопростенола, сопровождается значительно лучшей выживаемостью по сравнению с больных, тяжесть состояния которых оставалась на исходном уровне (III–IV ФК); 3-летняя выживаемость — 88% и 33% соответственно.

Способность непрерывной инфузионной терапии эпопростенолом улучшать выживаемость у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК не вызывает сомнений. Поэтому отсутствие клинического эффекта и (или) гемодинамического улучшения после 3-месячной терапии, по мнению некоторых авторов, должно рассматриваться как показание для трансплантации легкого (легких).

Эпопростенол (флолан) разрешен в США, Канаде и Японии для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, связанной с коллагенозами, у больных с III–IV ФК. По тем же показаниям разрешено его использования в некоторых странах Европейского Союза.

Непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола осуществляется с помощью автоматического портативного дозатора (инфузомата) и предполагает установку катетера в центральную вену. Необходимость непрерывной инфузии эпопростенола с помощью автоматического портативного дозатора объясняет высокую стоимость терапии, которая достигает 60–100 тыс. долларов США в год. Постоянный катетер в центральной вене служит источником инфекционных осложнений. Поэтому эпопростенол не получил широкого распространения и в последние годы вытесняется другими простаноидами, которые не требуют непрерывного внутривенного введения.

В последние годы синтезированы более стабильные аналоги простаглицлина, чем эпопростенол, которые можно вводить больным с ЛАГ менее травматичными способами, например, в виде непрерывной подкожной инфузии (трепростинил), ингаляции (илопрост) или даже внутрь (берапрост, илопрост).

Трепростинил — бензиденовый аналог простаглицлина. Период полужизни трепростинила в плазме крови — около 3 час, что значительно больше, чем у простаглицлина (эпопростенола). Поэтому при его

внезапной отмене менее вероятно развитие рикошетной ЛГ. В отличие от простациклина (эпопростенола) он стабилен при комнатной температуре и может назначаться в виде подкожной инфузии, а потому не вызывает таких побочных эффектов непрерывной внутривенной терапии, как инфекция или тромбоз. К тому же терапия трепростенилом много дешевле терапии эпопростенолом. Для подкожного введения трепростенила используется миниатюрный инфузомат, подобный тому, какой используется для инфузии инсулина больным сахарным диабетом 1-го типа.

Гемодинамические эффекты трепростенила и эпопростенола при внутривенном введении одинаковые. При подкожном введении трепростенил вызывает такое же уменьшение СрДЛА и ЛСС, как и при внутривенном введении [1, 9, 22]. По данным крупного 3-месячного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [23], включавшего 469 больных с III–IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ (58%) и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами (19%) или врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо (23%), непрерывная подкожная инфузия трепростенила увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику.

Четыре фактора определяли разницу в прохождении за 6 минут расстояния между сравниваемыми группами при лечении трепростенилом — доза препарата, исходное расстояние, пройденное за 6 минут, исходный ФК больного и этиология ЛАГ. В частности, трепростенил был особенно полезен у больных с ЛАГ IV ФК. Трепростенил был полезен у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами, однако, по-видимому, бесполезен при ЛАГ ассоциированной с врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо.

В 2002 г. трепростенил (ремодулин) в виде непрерывной подкожной или внутривенной инфузии разрешен в США, Канаде и Австралии для лечения ЛАГ у больных с II, III и IV ФК. В странах Европейского Союза он разрешен для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ у больных с III ФК.

Илопрост — стабильный аналог простациклина. Период полужизни илопроста в плазме крови — 20–25 мин. В отличие от простациклина он стабилен при комнатной температуре и может назначаться не только внутривенно, но и в виде подкожной инфузии, а потому вызывает таких побочных эффектов непрерывной внутривенной терапии, как инфекция или тромбоз. Кроме внутривенной и подкожной инфузии, илопрост можно назначать в виде аэрозоля, а также внутрь.

Ингаляционная терапия ЛАГ привлекает возможностью более избирательного воздействия на легочное русло, а именно расширять внутриацинарные

артерии, непосредственно связанные с легочными альвеолами. При этом не происходит расширения легочных артерий, которые кровоснабжают неентируемые участки легких, а значит, к минимуму сводится вероятность возникновения несоответствия между вентиляцией и перфузией, которое может возникнуть, если вазодилататор вводится внутривенно [1, 9, 22].

У больных с первичной (идиопатической) ЛАГ ингаляция илопроста вызывает более выраженное и более длительное расширение легочного русла, чем ингаляция оксида азота. После ингаляции илопроста СрДЛА снижается на 10–20% по сравнению с исходным уровнем, причем эффект сохраняется в течение 30–90 мин. Из-за кратковременного действия для получения стойкого эффекта требуются частые ингаляции (от 6 до 12 в день), что является большим неудобством для больных [25–26].

По данным 3-месячного исследования, включавшего 203 больных с III–IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или неоперабельной тромбоэмболической ЛГ, ингаляционная терапия илопростом (6–9 ингаляций в день; в среднем 100–150 мкг в день) увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику. ФК улучшился у 25% больных, получавших илопрост, но лишь у 13% больных, получавших плацебо. За 3 мес наблюдения расстояние, проходимое за 6 минут, увеличилось при лечении илопростом и уменьшилось при назначении плацебо. В результате к концу 3-го месяца лечения илопростом абсолютный прирост расстояния, проходимого за 6 минут, составил 36 м ($p=0,004$ по сравнению с плацебо). В подгруппе больных с первичной (идиопатической) ЛАГ прирост расстояния, проходимого за 6 мин, составил в среднем 59 м [27].

В открытом неконтролируемом исследовании 24 больных с ЛАГ получали илопрост в ингаляциях (100–150 мкг/сут) в течение не менее 1 года [28]. Отмечено увеличение расстояния, проходимого за 6 мин, в среднем на 85 м, снижение СрДЛА — в среднем на 7 мм рт. ст. и увеличение индекса сердечного выброса — на $0,6 \text{ л/мин/м}^2$.

Илопрост в ингаляциях (иломедин, вентавис) разрешен в США, странах Европейского Союза и некоторых других странах для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, связанной с коллагенозами у больных с III–IV ФК. В Австралии он разрешен также для лечения хронической тромбоэмболической ЛАГ.

Берапрост — первый стабильный аналог простациклина, который можно принимать внутрь. В Японии берапрост используется для лечения ЛАГ с 1995 г. Японские исследователи F. Ono et al. [29] сообщили об успешном использовании берапроста

при лечении 18 больных с II–III ФК и тяжелой вторичной прекапиллярной ЛГ. В неконтролируемых исследованиях показано, что он улучшает показатели легочной гемодинамики первичной (идиопатической) ЛАГ. По данным ретроспективного анализа, берапрост улучшает выживаемость по сравнению со стандартной терапией. Так, 3-летняя выживаемость при его применении составляет 76% по сравнению с 44% при назначении стандартной терапии [30].

Берапрост изучался у больных с ЛАГ и II и III ФК в двух рандомизированных исследованиях, одно из которых проводилось в Европе (3 мес), а другое — в США (12 мес). В исследования включали больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или врожденными пороками сердца или другими заболеваниями.

В 3-месячном плацебо-контролируемом Европейском исследовании ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial [31]) наблюдалось значительное увеличение толерантности больных к физической нагрузке — достоверное увеличение расстояния проходимого за 6 мин (в среднем на 25 сек, в том числе на 46 сек в подгруппе больных с первичной ЛАГ и только на 5 м среди больных с непервичной ЛАГ). Под влиянием берапроста значительно уменьшилась одышка, однако ФК не улучшился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не отмечено.

В 12-месячном плацебо-контролируемом Американском исследовании [32] толерантность больных к физической нагрузке (по пробе с 6-минутной ходьбой) значительно увеличилась в первые 3–6 мес терапии, а в дальнейшем не изменялась. трепростенила. Через 12 месяцев разница в проходимом за 6 минут расстоянии между сравниваемыми группами составляла всего 23 м. Одышка уменьшилась в первые 6 мес терапии берапростом, однако ФК у большинства больных не изменился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не наблюдалось.

На основании результатов рандомизированных исследований было сделано заключение, что в начале терапии берапрост при приеме внутрь оказывает благоприятные эффекты преимущественно при первичной (идиопатической) ЛАГ у больных с II–III ФК; со временем, через 6 мес, терапевтические эффекты значительно ослабевают.

В Японии и Южной Корее берапрост (дорнер) разрешен для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ у больных с III–IV ФК, однако в США и Европе его дальнейшие испытания приостановлены.

Блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов. Учитывая важную роль эндотелина-1 в патогенезе ЛАГ, специфические блокаторы ЭТ-рецепторов стали использовать при лечении больных с первичной (иди-

опатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями. Несомненным преимуществом блокаторов ЭТ-рецепторов перед простаноидами является возможность их перорального применения, которая значительно уменьшает общую стоимость лечения больных с ЛАГ.

С терапевтической целью и в частности при лечении ЛАГ могут использоваться либо неселективные блокаторы ЭТ-рецепторов (блокаторы ЭТ_{A+B}-рецепторов), либо селективных блокаторов ЭТ_A-рецепторов. К первым относятся бозентан, ко вторым — амбризентан и ситаксентан.

При лечении ЛАГ наиболее широко используется неселективный блокатор ЭТ-рецептор бозентан, хотя результаты небольших исследований указывают на перспективность использования двух других препаратов — ситаксентана и амбризентана.

Бозентан (bosentan) считается неселективным блокатором ЭТ-рецепторов, хотя в действительности он обладает несколько большим сродством к ЭТ_A-рецепторам по сравнению с ЭТ_B-рецепторами (20: 1). Бозентан отличается хорошей биодоступностью и назначается внутрь [1, 9, 33, 34].

В печени бозентан метаболизируется при участии печеночных изоферментов CYP-2C9 и CYP-3A4. Поэтому требуется осторожность при совместном назначении бозентана с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии этих изоферментов. Бозентан, помимо прочего, является индуктором печеночного изофермента CYP-2C9 и потому ослабляет антикоагулянтное действие варфарина.

Бозентан может вызывать повреждение печени (до 10–15%) и анемию (3–6%). Частота поражения печени при лечении бозентаном не зависит от дозы, если она не превышает 500 мг/сут. Так, повышение печеночных трансаминаз обнаруживается у 12% больных, получавших бозентан в суточной дозе 250 мг и у 14% больных, получавших препарат в дозе 500 мг/сут. Учитывая высокий риск гепатотоксичности, в США требуется ежемесячное определение печеночных трансаминаз у больных с ЛАГ, получающих бозентан [9].

Бозентан противопоказан при серьезных заболеваниях печени, и его не рекомендуется назначать больным со значительным повышением печеночных ферментов, если только оно не связано с декомпенсацией правожелудочковой недостаточности, которая устраняется диуретиками. Бозентан оказывает тератогенное действие и потому противопоказан при беременности [9].

Эффективность и безопасность бозентана изучались двойным слепым методом в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном было 32 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной скле-

родермией, которые наблюдались в течение 12 недель, во втором — 213 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией или системной красной волчанкой, которые наблюдались в течение 16 недель.

В пилотном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE [35, 36] показано, что бозентан в суточной дозе до 250 мг значительно увеличивает расстояние, проходимое за 6 минут, снижает ЛСС, увеличивает сердечный индекс и улучшает ФК.

Такие же результаты были получены в наиболее крупном исследовании BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy) [37], в котором участвовали 213 больных с ЛАГ III–IV ФК. Больные основной группы получали бозентан в суточной дозе 250 мг и 500 мг. Обе дозы бозентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем более выраженное действие оказал препарат в дозе 500 мг/сут — в конце исследования +54 м и +35 м по сравнению с плацебо соответственно. Бозентан чаще улучшал ФК (42%) по сравнению с плацебо (30%) и значительно увеличивал время до клинического ухудшения.

Бозентан в дозе 250 мг/сут не увеличивал частоты побочных эффектов по сравнению с плацебо. Однако увеличение дозы препарата до 500 мг/сут сопровождалось значительным увеличением частоты повышения активности печеночных трансаминаз (с 4% до 14%). На основании полученных данных оптимальной дозой бозентана при ЛАГ была признана 250 мг в день в 2 приема.

Все больные, участвовавшие в обоих плацебо-контролируемых исследованиях BREATHE, в дальнейшем получали бозентан в течение более 1 года. Это позволило определить влияние препарата на выживаемость больных с ЛАГ III–IV ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости больных из Американского Регистра за 1987 г. Анализ показал, что 2-летняя выживаемость больных, леченных бозентаном в качестве препарата первого ряда, составляет 89%, что значительно больше, чем у больных из группы исторического контроля (57%) [38].

Другой анализ влияния бозентана на выживаемость ограничивался 139 больными с первичной (идиопатической) с ЛАГ III ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости 346 больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпопростенола [39]. Среди больных, получавших бозентан, выживаемость за 1 год составляла 97% и за 3 года — 87%. Среди больных, леченных эпопростенолом, выживаемость составляла 91% и 75% за 1 и 3 года соответственно.

Демографические, клинические и гемодинамические показатели больных, получавших бозентан и эпопростенол, значительно различались. Поэтому, чтобы исключить влияние на выживаемость других

факторов, были сформированы две подгруппы, подобранные по демографическим и исходным гемодинамическим показателям. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для бозентана и эпопростенола были почти идентичными. Это позволило заключить, что бозентан так же, как и простаглицлин (эпопростенол), значительно улучшает выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III ФК.

Бозентан (траклир) разрешен в США и Канаде и Японии для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, связанной с коллагенозами, у больных с III–IV ФК. В странах Европейского Союза бозентан разрешен для лечения лишь первичной (идиопатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией у больных с III ФК. Недавно бозентан стал доступным и в России.

Ситаксзентан является селективным блокатором ET_A -рецепторов. Его селективность в отношении ET_A -рецепторов более чем в 6500 раз выше, чем в отношении ET_B -рецепторов. Ситаксзентан отличается высокой биодоступностью (>90%) и длительным действием (период полужизни — около 10 часов).

Как и бозентан, ситаксзентан метаболизируется печенью и может вызывать ее повреждение. Частота поражения печени при лечении ситаксзентаном зависит от дозы. Повышение печеночных трансаминаз обнаруживается у 10% больных, получавших ситаксзентан в суточной дозе 300 мг и ни у одного из больных, получавших препарат в дозе 100 мг/сут. Как ингибитор печеночных изоферментов CYP-2C9 ситаксзентан может оказывать существенное влияние на метаболизм варфарина, который часто используется при лечении больных с ЛАГ. В результате взаимодействия ситаксзентана и варфарина увеличивается МНО или протромбиновое время, что может потребоваться уменьшение дозы антикоагулянта. Клиническое значение взаимодействия ситаксзентана с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента CYP-2C9, изучено недостаточно [1, 9, 33, 34, 40].

Ситаксзентан изучался в двух в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-1 (STRIDE — Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) [40] изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (100 мг и 300 мг в день) у 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированными формами ЛАГ.

Обе дозы ситаксзентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем терапевтический эффект не зависел от дозы препарата — в конце исследования +35 м и +33 м для 100 мг и 300 мг в день по сравнению с плацебо соответственно. Ситаксзентан чаще улучшал ФК (30%) по сравнению с плацебо (15%) и значительно умень-

шал частоту клинического ухудшения (1% против 5% на плацебо). Обе дозы ситаксзентана в одинаковой мере уменьшали ЛСС и увеличивали сердечный выброс. На фоне плацебо ЛСС увеличивалось, а сердечный выброс не изменялся.

На основании результатов исследования STRIDE-1 оптимальной дозой ситаксзентана при ЛАГ была признана 100 мг в день в 1 прием.

В 18-недельном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-2 [41] двойным слепым методом изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (50 мг и 100 мг в день) у 247 больных с ЛАГ II–IV ФК. Влияние ситаксзентана в дозе 50 мг/сут на результаты пробы с 6-минутной ходьбой и ФК больных не отличалось от влияния плацебо. В суточной дозе 100 мг вызывал значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут (+31 м к концу исследования по сравнению с плацебо), причем этот эффект был сравним с эффектом бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день (+30 м). Ухудшение ФК больных при лечении ситаксзентаном (100 мг/сут) или бозентаном (250 мг/сут) наблюдалось реже, чем при назначении плацебо (2% и 9% соответственно против 13%).

За время наблюдения не было случаев смерти. Клиническое ухудшение, потребовавшее госпитализации больного в связи с ЛАГ, чаще отмечалось среди получавших плацебо (4 случая на 62 больных) и среди леченных бозентаном (3 случая на 60 больных). Повышение печеночных трансаминаз отмечалось у 6% получавших плацебо, 3% больных, леченных ситаксзентаном (100 мг/сут), и у 11% леченных бозентаном (250 мг/сут).

Таким образом, у больных с ЛАГ клинические эффекты ситаксзентана в дозе 100 мг/сут сравнимы с таковыми бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день, однако селективный блокатор ЭТА-рецепторов значительно реже вызывает повреждение печени.

Амбризентан — селективный блокатор ЭТА-рецепторов, но его селективность в отношении ЭТА-рецепторов значительно меньше, чем у ситаксзентана (77: 1). Высокая биодоступность амбризентана и длительный период полужизни в плазме крови (9–15 часов) позволяют назначать его внутрь 1 раз в день. Достоинством амбризентана является то, что он реже вызывает поражение печени, чем бозентан и ситаксзентан (3,1%), причем частота поражения печени не зависит от дозы препарата. Амбризентан также не имеет клинически значимых взаимодействий с варфарином и другими антикоагулянтами непрямого действия [1, 9, 42].

Эффективность и безопасность различных доз амбризентана двойным слепым изучались в одном рандомизированном исследовании. Результаты этого исследования указывают на перспективность использования амбризентана при лечении различных форм

ЛАГ. Так, ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшились при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг. Степень снижения ЛСС зависела от дозы амбризентана и была наибольшей при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляла в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшались при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг. Степень снижения ЛСС зависит от дозы амбризентана и наибольшая при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляет в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут [42].

В 2007 г ситаксзентан и амбризентан были разрешены для лечения ЛАГ в США и странах Европейского Союза.

Таким образом, в настоящее время лишь о неселективном ЭТ-блокаторе бозентане можно сказать, что он улучшает выживаемость больных с тяжелой ЛАГ и сравним по эффективности с непрерывной внутривенной инфузией эпопростенола. В рефрактерных случаях ЛАГ добавление бозентана позволяет значительно повысить эффективность внутривенной терапии эпопростенолом [43]. С другой стороны, добавление трепростенила в форме ингаляций усиливает эффективность терапии бозентаном [44].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Учитывая данные о недостаточном образовании оксида азота эндотелием легочных артерий при ЛАГ, предпринимались попытки восполнить его дефицит, вводя его извне или назначая донаторы его. Но более перспективным оказалось назначение высокоселективных ингибиторов ФДЭ 5-го типа, которые тормозят инактивацию циклического гуанозинмонофосфата и тем самым усиливают расслабляющее действие эндогенного оксида азота на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Силденафил (виагра) был первым селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа и предназначался для лечения эректильной дисфункции. В дальнейшем область клинического применения силденафила расширилась, и в настоящее время он разрешен в США также для лечения ЛАГ.

В 90-е годы прошлого века появились первые сообщения о том, что ингибитор ФДЭ 5-го типа силденафил способен значительно уменьшать ЛСС и СрДЛА у больных с ЛАГ. В дальнейшем стали предприниматься попытки использовать силденафил при лечении не только первичной (идиопатической) ЛАГ, но и вторичных форм заболевания. По данным раз-

личных исследователей, силденафил эффективно снижает повышенное давление в легочной артерии у больных с ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами и ВИЧ-инфекцией, а также у больных с хронической обструктивной болезнью легких, интерстициальной болезнью легких, повторными тромбоэмболиями легочной артерии или приемом анорексигенов [ЛАГ [1, 9, 45].

Длительные эффекты силденафила изучались в единичных рандомизированных исследованиях. Так, В. Sastry и соавт. [45] изучили клиническую эффективность силденафила двойным слепым методом в рандомизированном перекрестном исследовании в сравнении с плацебо. В исследование были включены 22 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ II или III ФК. После рандомизации больные получали силденафил назначали в дозе 25–100 мг 3 раза в день или плацебо. Через 6 недель терапию меняли на альтернативную.

Время выполнения физической нагрузки на тредмиле при лечении силденафилом увеличилось на 44% ($p < 0,0001$). Одышка и слабость по данным опросника значительно уменьшались при лечении силденафилом. При лечении силденафилом значительно увеличился сердечный индекс (в среднем на 23%; $p < 0,0001$), тогда как СрДЛА снизилось достоверно.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypERTension) двойным слепым методом оценивались эффекты различных доз силденафила у 278 больных с ЛАГ II или III ФК (средний возраст 49 ± 15 лет). В исследование включались больные как с первичной (идиопатической) ЛАГ, так и с ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или коррегированными врожденными пороками сердца со сбросом слева направо [46].

На первом этапе исследования больные в течение 12 недель получали плацебо или одну из доз силденафила (20 мг, 40 мг или 80 мг 3 раза в день). После 12 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением во всех трех группах больных, получавших силденафил, — в среднем на 45 м, 46 м и 50 м при назначении силденафила в суточной дозе 60 мг, 120 мг и 240 мг соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений). При назначении силденафила во всех изучавшихся дозах достоверно снизилось СрДЛА, улучшился ФК. Например, при лечении силденафилом ФК улучшился у 41% больных и ухудшился у 3%. У получавших плацебо ФК улучшился у 10% и ухудшился у 13%. У 222 больных с ЛАГ, которые продолжали получать монотерапию силденафилом в течение 1 года, расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем на 51 м. У больных, первоначально получавших плацебо, после его замены на силденафил расстояние, прохо-

димое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем 42 м. На втором этапе исследования 259 больных наблюдались в течение до 1 года. К концу года в живых оставались 94% больных, получавших силденафил.

Учитывая одинаковую клиническую эффективность трех различных доз силденафила, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration) разрешила использовать при лечении ЛАГ силденафил в дозе 20 мг 3 раза в день. Силденафил (ревацио) рекомендуется для лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Клиническая эффект силденафила у больных с ЛАГ IV не изучалась. Тем не менее отдельные наблюдения дают основание использовать его в комбинации с простаноидами (эпопростенолом или илопростом) при лечении тяжелой ЛАГ. В России силденафил (виагра) разрешен для лечения эректильной дисфункции, но не ЛАГ. Тем не менее учитывая то, что в США он разрешен также для лечения ЛАГ, в России возможно его использование вне официального показания (of-label). В России силденафил (виагра) продается в таблетках по 25 мг, 50 мг и 100 мг, что следует учитывать при назначении его больным с ЛАГ.

Блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов считаются препаратами выбора для длительного лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Поэтому представляют интерес результаты сравнения клинической эффективности силденафила и блокаторов ЭТ-рецепторов.

Недавно были опубликованы результаты 16-недельного исследования SERAPH (Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary hypertension), в котором сравнивались эффекты силденафила и бозентана у 26 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами. Силденафил назначали в дозе 50 мг 2 раза в день в течение 4 недель, а затем его дозу повышали до 50 мг 3 раза в день. Бозентан назначали в дозе 62,5–125 мг 2 раза в день [47].

После 16 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось в одинаковой мере у получавших силденафил и бозентан. Время выполнения нагрузки на тредмиле у получавших силденафил увеличилось в большей степени, чем у получавших бозентан. Качество жизни улучшалось на фоне терапии силденафилом и не изменялось на фоне терапии бозентаном. В отличие от бозентана терапия силденафилом сопровождалась увеличением сердечного выброса и уменьшением массы миокарда ПЖ, а также содержания мозгового натрийуретического пептида.

Учитывая результаты исследования SERAPH, а также то, что силденафил не обладает гепатотоксичностью, он может считаться более полезным и безопасным, чем бозентан, препаратом для длительного лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Хотя следует

иметь в виду, что в исследовании SERAPH силденафил назначался в более высокой дозе (до 150 мг/сут), чем та, что зарегистрирована Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration) для лечения ЛАГ.

Бозентан и силденафил как лекарственные препараты для перорального применения при необходимости можно комбинировать. Другие лекарственные препараты для ЛАГ в России в настоящее время недоступны.

В настоящее время наряду с силденафилом доступны два селективных ингибитора ФДЭ 5-го типа — тадалафил и варденафил. *Тадалафил* (сиалис) оказывает значительно более продолжительное действие, чем силденафил и варденафил. Так, период полужизни тадалафила в плазме крови составляет 18–22 час, а действие у большинства мужчин продолжается до 36 часов. Биодоступность тадалафила составляет более 80%, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя. *Варденафил* (левитра) является более сильным и более селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа, чем силденафил и тадалафил. По силе торможения активности ФДЭ 5-го типа он примерно в 10 раз превосходит силденафил и тадалафил. Благодаря большей селективности варденафил не вызывает (или редко вызывает) нарушения цветоощущения и угнетения сперматогенеза, которые связаны с подавлением активности ФДЭ 6-го типа и ФДЭ 11-го типа соответственно. Длительность действия варденафила и силденафила одинаковые. Биодоступность варденафила составляет около 20%, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя.

Литература

1. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension // *Europ. Heart J.*, 2004; 25 (24): 2243–2278.
2. Barst R. J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // *JACC*, 2004; 12: 40S–47S.
3. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. — London and New York, 2005.
4. Gabbay E., Reed A., Williams T. J. Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension: an Australian perspective in 2006 // *Intern. Med. J.*, 2007; 37: 38–48.
5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L. J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension // *JACC*, 2004; 12: 5S–12S.
6. Rich S. (ed.). Primary pulmonary hypertension. Executive summary from World symposium — Primary pulmonary hypertension 1998. Evian, France, WHO, 1998.
7. D'Alonzo G. E., Barst R. J., Ayres S. M. et al. Survival in patients with in primary pulmonary hypertension. Results from a National Prospective Registry // *Ann. Intern. Med.*, 1991; 115: 343–349.
8. McLaughlin V. V., Presberg K. W., Doyle R. L. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*, 2004; 126: 78S–92S.
9. Badesch D. B., Ahman S. H., Ahearn G. S et al. Medical

Таким образом, новые селективные ингибиторы ФДЭ 5-го типа тадалафил и варденафил имеют определенные преимущества перед силденафилом. Тем не менее первые попытки использовать селективные ингибиторы ФДЭ 5-го типа в лечении больных с ЛАГ в конце прошлого столетия были связаны с силденафилом. Тадалафил и варденафил в рандомизированных исследованиях при ЛАГ, насколько известно не изучались.

Итак, в последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении ЛАГ, который связан с тем, что в рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена высокая эффективность новых классов лекарственных препаратов — например, таких как простаноиды, блокаторы ЭТ-рецепторов и ингибиторы ФДЭ 5-го типа. Эти лекарственные препараты являются более селективными легочными вазодилаторами, чем АК, которые традиционно используются при лечении ЛАГ. К тому же, в отличие от АК, простаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов (в первую очередь, бозентан) и ингибиторы ФДЭ 5-го типа (в первую очередь, силденафил) не оказывают кардиодепрессивного действия, а потому значительно безопаснее при длительной терапии у больных с ЛАГ, у которых часто имеется дисфункция ПЖ и снижено системное артериальное давление.

Несмотря на появление более селективных легочных вазодилаторов, традиционная терапия сохраняет свое значение при ЛАГ. Большая часть больных с тяжелой ЛАГ, принимавших участие в рандомизированных контролируемых исследованиях по изучению эффективности и безопасности простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов или ингибиторов ФДЭ 5-го типа, в качестве базисной терапии получали АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапию.

- therapy for pulmonary artery hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*, 2004; 126: 35S–62S.
10. Rich S., Seiditz M., Dodin E. et al. The short-term effects of digoxin in right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension // *Chest*, 1998; 114: 787–792.
11. Fuster V., Steele P. M., Edwards W. D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis // *Circulation*, 1984; 70: 580–587.
12. Rich S., Kaufmann E., Levy P. S. The effect of high dosed of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension // *New. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 76–81.
13. Frank H., Mlczech J., Huber K. et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension // *Chest*, 1997; 112: 714–721.
14. Fortin T. A., Tapson V. F. Intravenous prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. — In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, "Arnold", 2004. — pp. 255–267.
15. Rubin L. J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial therapy // *Ann. Intern. Med.*, 1990; 112: 485–491.
16. Barst R. J., Rubin L. J., Long W. A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for

- primary pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*, 1996; 334: 296–301.
17. Badesch D., Tapson V. F., McGoon M. D. et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial therapy // *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132: 425–434.
 18. McLaughlin V. V., Genther D. E., Panella M. M. et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*, 1998; 338: 273–277.
 19. Shapiro S. M., Oudiz R. J., Cao T. et al. Primary pulmonary hypertension: Improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion // *JACC*, 1997; 30: 343–349.
 20. McLaughlin V. V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy // *Circulation*, 2002; 106: 1477–1482.
 21. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival // *JACC*, 2002; 40: 780–788.
 22. McLaughlin V. V. Oral and subcutaneous prostacyclin analogs. — In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, “Arnold”, 2004. — pp. 278–282.
 23. Simonneau G., Barst R. J., Galiè N. et al. Continuous subcutaneous infusion of trepostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 165: 800–804.
 24. Leuchte H. H., Behr J. Iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2005; 3: 215–223.
 25. Hsu H. H., Rubin Z. L. J. Iloprost inhalation solution for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2006; 6: 1921–1930.
 26. Olschewski H., Seeger W. Inhaled iloprost. — In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, “Arnold”, 2004. — pp. 268–277.
 27. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. for the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*, 2002; 347: 322–329.
 28. Hoeper M. M., Schwarze M., Ehlerding S. et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue // *New Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1866–1870.
 29. Ono F., Nagaya N., Kyotani S. et al. Hemodynamic and hormonal effect of beraprost sodium, an oral active prostacyclin analogue, in patients with secondary precapillary pulmonary hypertension // *Circulat. J.*, 2003; 67: 375–378.
 30. Nagaya N., Uematsu M., Okano Y. et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *JACC*, 1999; 34: 1188–1192.
 31. Galiè N., Humbert M., Vachiéry J. L. et al. for the Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *JACC*, 2002; 39: 1496–1502.
 32. Barst R. J., McGoon M. D., McLaughlin V. et al., for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension // *JACC*, 2003; 41: 2119–2125.
 33. Channick R. N., Sitbon O., Barst R. J. et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary artery hypertension // *JACC*, 2004; 43 (suppl. S): 62S–67S.
 34. Helmersen D., Channick R. N., Rubin L. Endothelin receptor antagonists. — In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, “Arnold”, 2004. — pp. 294–301.
 35. Channick R. N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: A randomized placebo-controlled study // *Lancet*, 2001; 358: 1119–1123.
 36. Badesch D. B., Bodin F., Channick R. N. et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary artery hypertension // *Current Therapeutic Research*, 2002; 63: 227–246.
 37. Rubin L. J., Badesch D. B., Barst R. J. et al. Bosentan therapy for pulmonary artery hypertension // *New Engl. J. Med.*, 2002; 346: 896–903.
 38. McLaughlin V. V., Sitbon O., Badesch D. B. et al. Survival with first-line bosentan in patients with pulmonary artery hypertension // *Europ. Respir. J.*, 2005; 25: 244–249.
 39. Sitbon O., McLaughlin V. V., Badesch D. B. et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary artery hypertension treated with first-line oral bosentan compared with historic cohort of patients started on intravenous epoprostenol // *Thorax*, 2005; 60: 1025–1030.
 40. Barst R. J., Langleben D., Frost A. et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary artery hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 169: 441–447.
 41. Barst R. J., Langleben D., Langleben D. et al. Treatment of pulmonary artery hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan // *JACC*, 2006; 47: 2049–2056.
 42. Galiè N., Badesch D. B., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy for pulmonary artery hypertension // *JACC*, 2005; 46: 529–535.
 43. Humbert M., Barst R. J., Robbins I. M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // *Europ. Heart J.*, 2004; 24: 353–359.
 44. Channick R. N., Olschewski H., Seeger W. et al. Safety and efficacy of inhaled trepostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension // *JACC*, 2006; 48: 1433–1437.
 45. Sastry B. K. S., Narasimhan C., Reddy N. K., Raju B. S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension // *JACC*, 2004; 43: 1149–1153.
 46. Galiè N., Ghofrani H. A., Torbicki A. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // *New Engl. J. Med.*, 2005; 353: 2148–2157.
 47. Wilkins M. R., Paul G. A., Strange J. W. et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 171: 1292–1297.

Abstract

The review is devoted to modern pharmaceutical treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). In 1970-80s, it was based on high-dose calcium antagonists, CAs (e.g., nifedipine 240 mg/d), which were effective only in some patients with primary (idiopathic) PAH. CAs were combined with digoxin, indirect anticoagulants and oxygen. In 1990s, PAH therapy included prostanoids, endothelin receptor (ER) blockers and phosphodiesterase (PDE) inhibitors, which are more selective pulmonary vasodilators than CAs, and therefore are safer for long-term treatment. Prospective studies have demonstrated that continuous intravenous infusion of epoprostenol and ET receptor blocker bosentan treatment improve survival of PAH patients receiving traditional therapy. Clinical effectiveness of epoprostenol is similar to that of subcutaneously administered trepostinil, and bosentan is similar to PDE inhibitor Type 5 sildenafil. Bosentan increases the effectiveness of intravenous epoprostenol and inhaled trepostinil.

Key words: Calcium antagonists, prostanoids, epoprostenol, trepostinil, iloprost, bosentan, sildenafil.

Поступила 04/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-05-17

Москва, Маршала Тимшенко ул., д. 21,

[Преображенский Д.В. (*контактное лицо) — д.м.н., доцент кафедры, Сидоренко Б.А. — профессор, зав. кафедрой кардиологии и общей терапии, Патарая С.А. — сотрудник кафедры, Батыралиев Т.А. — профессор, кардиолог, директор кардиологического департамента клиники, Ниязова-Карбен З.А. — сотрудник, Месут Ишлек — сотрудник].

*Лукомскому Павлу Евгеньевичу
посвящается в честь 110-летия
со дня рождения Учителя*

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРИТМИЙ СЕРДЦА (НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА – КЛИНИКА, ФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

Колпаков Е.В.

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

Большое количество специальной литературы, посвящено проблемам возникновения нарушений ритма сердца, патофизиологическим изменениям, которые проявляются при аритмиях, клиническим проявлениям течения заболевания, опасным осложнениям, которые развиваются на почве аритмии, методах диагностики и лечения. Диагностика аритмий основывается на данных клинического обследования, анализе ЭКГ, “холтеровского мониторирования” и электрофизиологического исследования. Лечение нарушений ритма сердца проводится медикаментозными и немедикаментозными методами.

Аритмология — одно из направлений кардиологии, выделившихся в последнее время в самостоятельную клиническую дисциплину. Медицинская статистика болезней сердца и смертности показывает, что нарушения ритма сердца, как основная причина смерти, составляет около 10-15% в структуре болезней сердца. В 30% наблюдений аритмии осложняют течение кардиологических заболеваний. Часто нарушения ритма сердца осложняют течение эндокринологических болезней, коллагенозов и инфекционных заболеваний, нередко приводящих к фатальным исходам как, например, дифтерийный миокардит.

Таким образом, нарушения ритма сердца занимают большую часть в группе болезней сердца. Клиническая картина различных вариантов аритмий определяется выраженностью нарушений гемодинамики, осложняющих течение болезни и опасностью развития фатальных осложнений и внезапной смерти.

До недавнего времени считалось, что наиболее актуально для решения проблемы профилактики внезапной смерти являются методы лечения брадикардии, осложнённой приступами Моргани-Эдемс-Стокса (МЭС). В классическом варианте приступы развиваются на фоне полной атриовентрикулярной блокады сердца и характеризуются длительными периодами асистолии, т. е. полной остановкой кровообращения. Медикаментозное лечение в этих случаях обычно малоэффективно и единственный метод

радикального лечения — электрическая стимуляция сердца (ЭС). Статистика показывает, что количество всех больных с брадиаритмиями, при которой необходима имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС), составляет, в среднем, от 400 до 600 операций на 1,0 млн. населения, из них около 20% приходится на детей первого года жизни до 16 лет.

Таким образом, в России количество больных, которым ежегодно необходимо проводить операцию по имплантации ЭКС, составляет примерно почти 90 000 первичных операций в год.

Средняя продолжительность жизни больных, у которых диагностирована полная АВ блокада после имплантации ЭКС может достигать 30 и более лет. После операции пациенты практически не нуждаются в стационарном лечении, улучшается качество их жизни, стабилизируется артериальное давление, уменьшается степень сердечной недостаточности, они становятся социальной активными людьми.

При консервативном лечении смертность больных с приступами или продромами МЭС в течение первого года после установления диагноза составляет почти 75% от всех наблюдаемых (Григоров С.С., 1964; Бредикис Ю.Ю., 1966). При отсутствии приступов МЭС инвалидизация или необходимость постоянной госпитализации для коррекции развивающейся недостаточности кровообращения, артериальной гипертензии, стенокардитических проявлений составляет почти 80% у всех выявленных больных. Нельзя также исключить скрытые нарушения ритма сердца, которые могут быть выявлены только косвенно, при неясных причинах артериальной гипертензии, стенокардии и сердечной недостаточности.

Основной функцией сердца является поддержание кровообращения в организме. Независимо от этиологических и электрофизиологических факторов, лежащих в основе аритмий, они всегда приводят к существенным нарушениям центральной, церебральной и внутрисердечной гемодинамики, развитию и прогрессированию недостаточности кровообращения. Основным показателем эффек-

тивности работы желудочков является объём перекачиваемой крови за единицу времени или минутный объём крови (МО). Этот показатель зависит от множества факторов и, в первую очередь, от регулярности и синхронности сокращений предсердий и желудочков.

Патофизиология клинической картины при брадикардии

Клиническая картина заболевания при брадикардии соответствует изменениям центральной гемодинамики, которые развиваются в этом случае. Характерные признаки для данной патологии выявляются при первичном обследовании, т. е. во время опроса больного. Уже на основании наиболее характерных жалоб можно поставить предварительный диагноз. Частота тех или иных симптомов, наиболее характерных жалоб зависит от остроты возникновения аритмии, выраженности изменений гемодинамики и продолжительности течения заболевания на момент обращения к врачу.

Поэтому жалобы больного, характер возникновения нарушений ритма сердца, длительность заболевания, общее состояние больного, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, являются критериями для определения дальнейшей тактики обследования и проведения лечения.

Возраст больного позволяет предположить высокую вероятность развития нарушений ритма сердца. *Этиология заболевания* может быть важным фактом для решения вопроса о необходимости радикального лечения.

Наиболее часто больные с брадикардиями жалуются:

- на приступы потери сознания или головокружения (приступы Морганьи-Эдемс-Стокса),
- нестабильность АД или его резкие изменения нередко в виде гипертонических кризов,
- одышку при незначительной физической нагрузке или в покое,
- снижение толерантности к физической нагрузке,
- боли в области сердца, постоянные или при урежении пульса, или при физической нагрузке,
- отеки на ногах, тяжесть в правом подреберье (Бредикис Ю.Ю., 1965; Григоров С.С., 1978; Колпаков Е.В., 1984).

По механизму возникновения патологического процесса жалобы могут быть разделены на несколько основных групп:

1. связанные с нарушениями мозгового кровообращения,
2. коронарной патологии,
3. нестабильностью артериального давления по типу гипертонических кризов или стойкой гипертензией,

4. проявлениями сердечной недостаточности по большому и малому кругам.

Потеря сознания или резкие головокружения

Приступ Морганьи-Эдемс-Стокса (МЭС) [Morgagni 1761; i Adams 1827; Stocks 1846] возникает при внезапном урежении пульса или длительной асистолической паузе вследствие возникновения полной диссоциации сокращений предсердий и желудочков, т. е. полной АВ блокады с последующим спонтанным восстановлением сердечной деятельности. Последний может протекать по “гиперреактивному или гипореактивному” типу (Григоров С.С., 1965), т. е. с судорожным синдромом и гипертоническим кризом или с резкой сердечной недостаточностью, отёком легких, непроизвольной дефекацией и мочеиспусканием.

Повышение артериального давления (АД) или гипертонические кризы возникают как компенсация на снижение частоты пульса для поддержания нормального мозгового, коронарного и почечного кровотока.

Одышка в покое или при незначительной физической нагрузке связана со снижением сократительной функции миокарда и неспособностью левого желудочка увеличить ударный выброс для сохранения нормального минутного объема (МО) сердца. В эту группу жалоб относятся жалобы на снижение толерантности к физической нагрузке.

(Томов Л.; Томов И.Л.; 1976).

Боли в области сердца, постоянные или при урежении пульса (стенокардия нагрузки и покоя) обусловлены тем, что удлинение фазы диастолы уменьшает общий объём коронарного кровотока, что сопровождается развитием относительной коронарной недостаточности. Кроме того, доказано нарушение субэндокардиального коронарного кровотока и ишемии в этой области при брадикардии (Честухин В.В.1980).

Механизм сердечной недостаточности при брадикардии может быть представлен на основании закона Франка-Старлинга. В норме соотношение длительности фаз систолы и диастолы примерно соответствует 1:2. Стабильность гемодинамики обеспечивается постоянством величины минутного объема (МО) крови в покое с последующим увеличением его при физической нагрузке. Величина МО зависит от *частоты сердечных сокращений (ЧСС)* и *ударного объема (УО)* сердца. В покое величина МО находится в прямой пропорциональной зависимости от этих показателей. Постоянство МО требует, чтобы при уменьшении ЧСС увеличивалась величина УО, и наоборот. Но если частота сокращений сердца (ЧСС) легко изменяемая величина, то УО изменяется в значительно меньшей степени. Это связано с возможностями к растяжению фиброзного каркаса сердца. В случае значительного снижения частоты пульса происходит нефизиологическое увеличение степени растяжения фиброзного

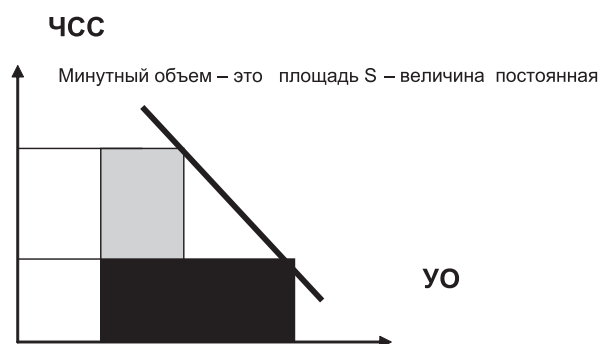


Рис. 1. Диаграмма взаимосвязи ЧСС и УО сердца.

каркаса сердца, которое влечет за собой снижение сократительной функции миокарда желудочков. Сократительная функция миокарда желудочков нарушается, коронарный кровоток патологически изменяется, что приводит к появлению специфических жалоб, клинических симптомов проявления заболевания.

Обычно объем циркулирующей крови или минутный объем (МО) у взрослого человека должен быть в пределах 6,0 л/мин. Следовательно, объем нормально сформированного сердца должен соответствовать 75,0 мл. Средняя частота пульса в этом случае равна 80 в мин. При физической нагрузке эти показатели изменяются, в первую очередь за счет увеличения частоты сокращений сердца, а затем — вследствие увеличения УО. На определенном отрезке эти изменения носят линейный характер прямой пропорциональной зависимости, при дальнейшем снижении ЧСС величина растяжения переходит в плато, а после достижения точки Maximum резко снижается, что клинически проявляется нарастанием сердечной недостаточности и может привести к асистолии или приступу МЭС (рис.1).

$МО = ЧСС \times УО$, где

ЧСС — частота сокращений ритма сердца и

УО ударный объем сердца.

Условно величина МО может быть представлена в виде постоянной площади, которая начинает изменяться только при изменении условий взаимосвязи ЧСС и УО. Поэтому, если ЧСС, т. е. пульс, начинает снижаться, то УО должен увеличиваться для поддержания постоянства МО (площадь на рис.). Однако увеличение УО ограничено эластическими возможностями фиброзного каркаса сердца.

Продолжительный период брадикардии, сопровождающийся ишемией, что, в свою очередь, уменьшает эластическую резистентность фиброзного скелета сердца, ведет к перерастяжению миокарда желудочков и развитию сердечной недостаточности.

В начальном периоде развития заболевания, приступы МЭС протекают по гипертоническому типу с резким повышением АД, судорогами, возбуждением, но впоследствии они протекают по типу острой

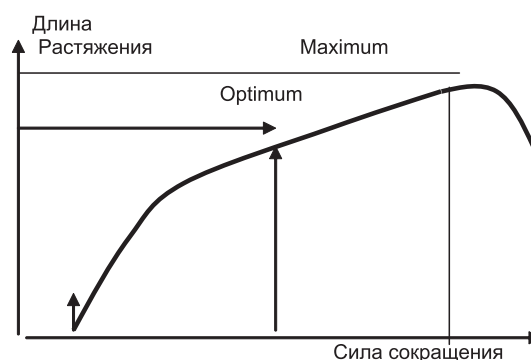


Рис. 2. Схема, иллюстрирующая закон Франка-Старлинга применительно к брадикардии.

сердечной недостаточности, глубокой потере сознания на фоне отека легких со спонтанным мочеиспусканием и даже непроизвольной дефекацией.

Это клиническое течение заболевания легко объяснимо на основании закона Франка-Старлинга. В начальном периоде, когда эластический каркас сердца не изменен, то в результате удлинения фазы диастолы увеличивается растяжение миофибрилл и сила последующего сокращения увеличивается. Клинически это проявляется в сильном первом сокращении желудочков сердца с громким первым тоном (“пушечный тон”, Н.Д. Стражеско, 1906), а также появлением короткого систолического шума в точке Боткина и ягулярной вырезке. По мере снижения резистентности фиброзного каркаса сердца миофибриллы перерастягиваются и происходит их повреждение, т. е. разрыв саркоплазматических мостиков. Сократительная функция миокарда начинает снижаться, что соответствует положению точки максимума на рис.2 и переходу кривой вниз, т. е. дальнейшее растяжение миокарда желудочков не приводит к увеличению силы сокращения.

При резком снижении ЧСС, т. е. при брадикардии, постоянство СВ поддерживается увеличением УО, этому способствует удлинение времени диастолы УО. Однако вследствие удлинения фазы диастолы

— собственно изменений гемодинамики при нарушениях ритма сердца,

— электрофизиологии нарушений ритма сердца, — клинической картины проявлений различных вариантов нарушений ритма сердца.

Основным критерием адекватной гемодинамики является величина и постоянство минутного объема (МО) сердца:

Наиболее важной величиной является ударный объем сердца, который определяется и определяет множество факторов.

Клиническое значение классификации брадикардий

В современной литературе существует большое количество различных классификаций нарушений

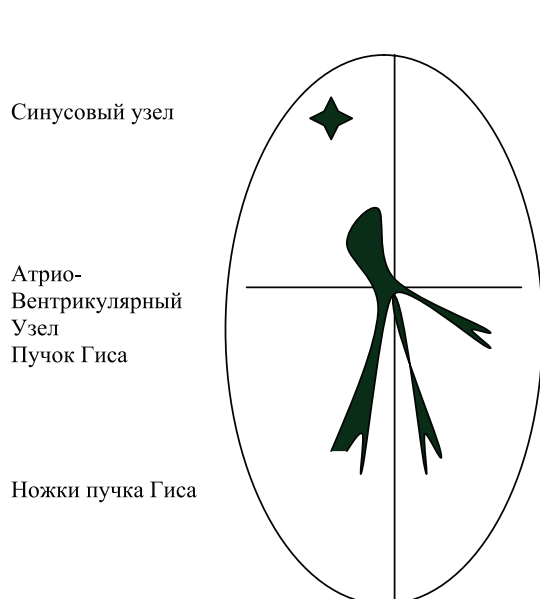


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая первый вид брадикардий с нарушением функции синусового узла без нарушения проведения.

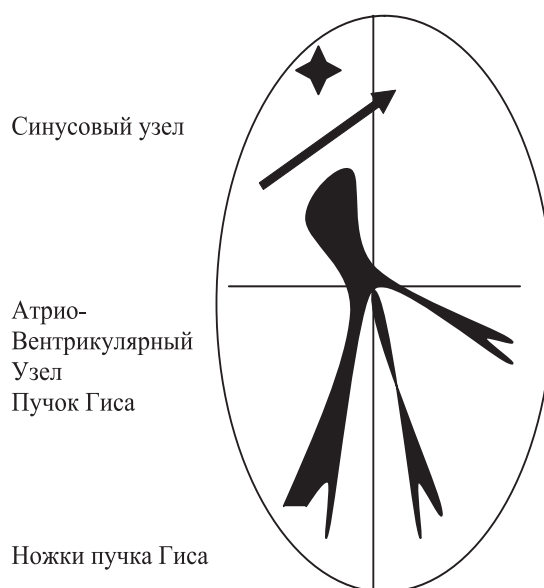


Рис. 4. Сино-атриальная блокада.

ритма сердца, в том числе брадикардий. Основываются они на данных изменений электрокардиограммы, данных электрофизиологического исследования, клинических проявлений заболевания. В целом никаких принципиальных различий в этих классификациях нет. Попытка авторов дать всеобъемлющую классификацию приводит, в большинстве случаев, к её усложнению, не давая взамен удобного алгоритма для установления диагноза и лечения. Поэтому целесообразно при обосновании диагноза заболевания и выбора последующего лечения, основываясь на характере жалоб, этиологии заболевания, осложнившегося брадикардией и собственно электрофизиологических изменений ритма. В результате такого синтетического подхода становится возможным установление диагноза заболевания и выбор тактики лечения, что, в свою очередь, зависит от вида брадикардии, клинических проявлений и опасности этого заболевания для жизни больного.

Все брадикардии делятся по равномерности пульса на:

1. Правильные
2. Неправильные

В зависимости от локализации поражения узлов возбуждения и проведения возбуждения, (А) по характеру нарушения образования ритма, (Б) по нарушению проведения, (В) по частоте приступов урежения пульса или постоянству течения нарушения ритма.

Таким образом, выделяют брадикардии:

А. По характеру нарушения образования ритма (или без нарушения нормального АВ проведения) (рис. 3).

- Синусовая брадикардия,
- Синоатриальная блокада,

- Sick sinus syndrome,
- Sinus arrest,
- бради-форма синдрома WPW.

Б. С нарушением проведения:

1. сино-атриального или внутрисердечного (сино-атриальная блокада),
2. Sick sinus syndrome,
- АВ проведения (атрио-вентрикулярные блокады) (рис. 3,4).

АВ блокады по степени блокирования проведения делятся:

- 1-я степень (*),
- II-я степень — тип с периодами Венкебаха — Самойлова (Мёбиц 1),
- II-я степень (Мёбиц 2),
- III степень или полная АВ блокада,
- Трёхпучковая блокада (**)
- бради-форма мерцательной аритмии
- Синдром Фредерика

Нарушения ритма сердца могут быть постоянными — т.е., раз возникнув, они становятся постоянными, В то же время менее благоприятными считаются блокады преходящие, которые могут начинаться с продромов или приступов МЭС, либо манифестировать гипертоническими кризами, повышениями АД, практически не корригируемыми обычной терапией. Поэтому выделяют брадикардии по длительности и постоянству течения:

1. постоянная;
2. преходящая или перемежающаяся.

Любая форма брадикардии, в конце концов, приводит к тем или иным осложнениям, которые связа-

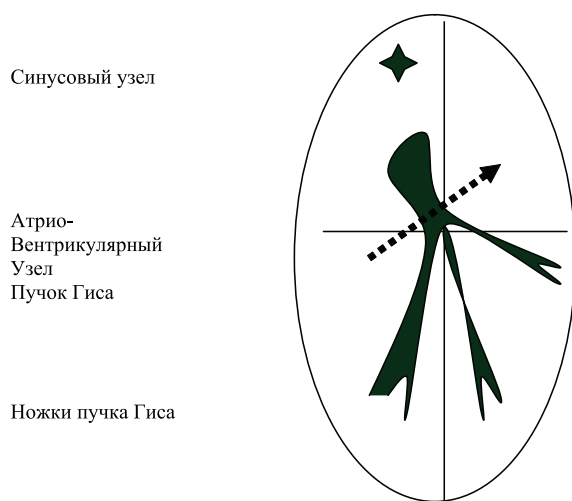


Рис. 5. Атрио-вентрикулярная (АВ) блокада*

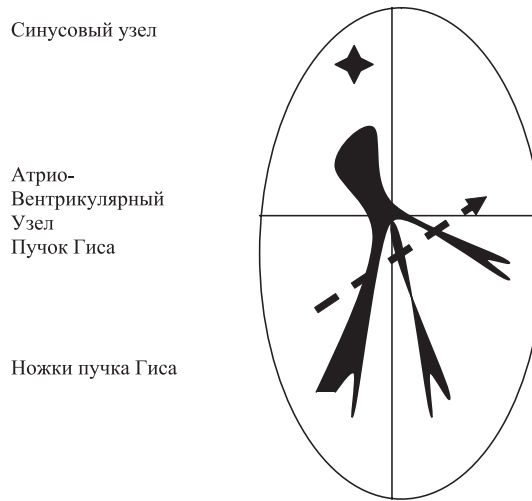


Рис. 6. Блокада ножек пучка Гиса или трёхпучковая блокада.

ны с характером течения общего заболевания. Именно развитие осложнений, резистентность болезни к терапевтическому лечению, являются основными при определении показаний и противопоказаний к имплантации постоянных ЭКС. Основными осложнениями при брадикардии являются:

- нарушения мозгового кровообращения, как по ишемическому, так и геморрагическому типам,
- развитие недостаточности кровообращения по большому и малому кругу,
- а у детей прибавляется:
- отставание в физическом и умственном развитии.

Все осложнения в общем виде могут быть представлены следующим образом:

1. связанные с нарушениями мозгового кровообращения, во время приступов МЭС, а также на фоне гипертонических кризов,
2. преимущественно коронарными изменениями,
3. нестабильностью артериального давления по типу гипертонических кризов или стойкой гипертензии,
4. проявлениями сердечной недостаточности по большому и малому кругам.

Клиническая картина при брадикардии

Клиническая картина патологического процесса при брадиаритмиях складывается на основании наиболее часто встречающихся жалоб на:

- приступы потери сознания или головокружения,
- нестабильное АД или резкие повышения АД нередко в виде гипертонических кризов,,

- одышка в покое или при незначительной физической нагрузке,
- снижение толерантности к физической нагрузке,
- боли в области сердца, постоянные или при урежении пульса, при физической нагрузке,
- отеки на ногах, тяжесть в правом подреберье (Бредикис Ю.Ю., 1965; Григоров С.С., 1978; Колпаков Е.В., 1984).

У детей часто добавляются не характерные для их возраста жалобы, на которые обязательно следует обращать внимание:

1. повышенная утомляемость (в играх, при занятиях в школе, детском саду),
2. неврологические симптомы — выраженная снижение концентрации внимания при играх, снижение памяти, сонливость, плохой сон, отставание в психическом и умственном развитии в своей возрастной группе,
3. признаки недостаточности кровообращения, снижение резистентности к физическим нагрузкам, отставание в физическом развитии от сверстников,
4. физикальные изменения:
 - сердечный горб или деформация грудной клетки,
 - увеличение печени,
 - отеки на ногах, главным образом, к вечеру после физической нагрузки (Колпаков Е.В., Тарасов А.В., Андреев Д.И., 1982).

При рентгенологическом исследовании обращает на себя внимание: увеличение тени сердца за счет расширения полостей обоих желудочков и предсердий. Кардио-торакальный индекс 4с у детей стано-

* С точки зрения академического подхода АВ блокада 1-й степени не может считаться блокадой, т.к. имеется только удлинение АВ интервала, а не нарушение (прекращение) проведения.

** Трёхпучковая блокада вносится в раздел АВ блокады из-за принципиального сходства с полной АВ блокадой III степени, однако по опасности осложнений и, в первую очередь, внезапной смерти является более опасной, чем АВ блокада III степени.

вится более 0,55. В более тяжелых случаях могут быть признаки венозного застоя в лёгких.

При ультразвуковом исследовании обращает на себя внимание снижение сократительной функции сердца и ФИ снижается до 35-45%, что указывает на выраженную патологию миокарда. Также отмечается расширение полостей сердца, преимущественно за счет увеличения полости левого желудочка, хотя в тяжелых случаях возможна дилатация всех полостей.

Показания и противопоказания к имплантации ЭКС.

Во всех руководствах по клиническому применению имплантируемых электрокардиостимуляторов, как написанных еще в начальный период внедрения метода электростимуляции сердца в клинику, так и используемых в настоящее время, основными критериями являются:

1. Приступы потери сознания или головокружения во время урежения пульса (**приступы Морганьи-Эдемс-Стокса или продромы МЭС**), а также наличие в анамнезе нарушений мозгового кровообращения, возникающих на фоне урежения пульса;

2. Артериальная гипертензия, нестабильность АД, плохо поддающаяся гипотензивной терапией на фоне нестабильного пульса и брадикардии;

3. Снижение толерантности к физической нагрузке в виде утомляемости, недостаточности кровообращения по большому и малому кругу, не поддающейся консервативной терапии, что сопровождается данными инструментальных методов обследования в виде увеличении объемов сердца и данными рентгенологического и ультразвукового исследования, снижения ФВ до 45%;

4. Стенокардии напряжения и покоя в сочетании с урежением пульса, особенно при отсутствии данных за стенотическое поражение коронарных артерий;

5. Стойкая инвалидизация пациента на фоне снижения ритма сердца.

Показания к операции имплантации ЭКС ставятся на основании:

1. Клинической картины заболевания, которая основывается на жалобах пациента, его общем состоянии, этиологии заболевания;

2. Данных физикальных, клинических и инструментальных методов обследования, включая ЭКГ-исследование, холтеровское мониторирование и данные электрофизиологического исследования сердца.

Практически выделяют экстренные и необходимые, а также относительные и абсолютные показания и противопоказания к постоянной кардиостимуляции

Абсолютные показания к постоянной электрокардиостимуляции:

— приступы потери сознания во время брадикардии;

— П-Б — III степень сердечной недостаточности (по классификации Ланга-Стражеско-Василенко) или остановка сердечной деятельности;

— стойкие изменения гемодинамики, которые не корригируются медикаментозными средствами или имеются противопоказания к применению антиаритмических препаратов;

— стойкая инвалидизация пациента в связи с не корригируемой брадикардией.

Или более детализированная:

— **постоянная полная АВ блокада III ст.**, осложненная приступами Морганьи-Эдемс-Стокса (МЭС), головокружениями, недостаточностью кровообращения,

— гипертоническими кризами;

— осложненная эктопическими ритмами, требующими постоянного приема антиаритмических препаратов.

Постоянная АВ блокада II ст.:

— по типу “МЕБИТЦ-П” (2:1; 3:1 и т. д. с клиническими проявлениями);

— по типу “МЕБИТЦ-1” (с периодами Самойлова-Венкебаха);

— с приступами Морганьи-Эдемс-Стокса (МЭС),

— с головокружениями,

— с недостаточностью кровообращения.

Преходящие нарушения ритма сердца с брадикардией по типу остановки синусового узла (sinus arrest), синусовой брадикардией и приходящими формами АВ блокады с приступами МЭС.

Преходящая приобретенная AV- блокада III ст., (после коррекции некоторых врожденных пороков сердца, деструкции АВ соединения):

— с приступами Морганьи-Эдемс-Стокса, — с продромами Морганьи-Эдемс-Стокса (обмороками).

Би — и трифасцикулярная (Би и Трехпучковая) блокада ножек пучка Гиса с клиническими проявлениями или потенциально способная вызвать клинические проявления (по данным электрофизиологических исследований) или внезапную остановку сердца;

— врожденная полная поперечная АВ блокада с клиническими проявлениями;

— мерцание предсердий в сочетании с полной АВ блокадой (синдром Фридерика).

В некоторых случаях, например при нормальной антероградной A-V проводимости, возможна имплантация ЭКС:

— при остановке синусового узла (sinus arrest) с синкопальными состояниями;

— при синусовой брадикардии;

— при бради-тахи синдроме с преобладанием брадикардии (в этом случае стимулятор часто используется с программой AA1 для стимуляции предсердий).

Относительные показания к постоянной кардиостимуляции в настоящее время являются необходимы-

ми, т. к. в большинстве случаев консервативные терапевтические методы лечения брадиаритмий дают относительно короткий период улучшения состояния пациента, не давая стойкого излечения:

- полная АВ блокада III ст. с ЧСС более 40 в/мин (бессимптомная);
- АВ блокада I ст. с клиническими проявлениями (или точкой Вен-кебаха менее 60 в/мин при электрофизиологическом исследовании).

В этих случаях Европейская ассоциация кардиологов и кардиологи России полагают, что постоянная кардиостимуляция является методом лечения брадикардий, которые приводят к сердечной недостаточности, нарушениям мозгового кровообращения с обморочными состояниями неясной этиологии, сосудистой нестабильности в виде гипертонических кризов, не поддающихся консервативной терапии, с целью улучшения общего состояния пациента и качества его жизни:

- периодические редкие нарушения мозгового кровообращения в виде головокружений (менее 1 раза в месяц), не требующие врачебного пособия,
- нестойкие изменения артериального давления, которые корректируются медикаментозными средствами;
- умеренные неврологические изменения в виде нарушений сна, повышенной утомляемости;
- снижение физической активности;

- проявления сердечной недостаточности I-IIA ст.;
- нестойкие проявления нестабильной стенокардии без существенных изменений коронарного кровотока;

Дополнительно у детей необходимо учитывать снижение умственной и психической активности, нарастание неврологических проявлений, отставание в физическом развитии, снижение толерантности к физической нагрузке.

Противопоказания к постоянной электрокардиостимуляции:

Абсолютных противопоказаний к постоянной ЭС практически нет, но последняя **не проводится**:

- при септических состояниях;
- онкологических заболеваниях с метастазами (IУ стадия);
- общем тяжелом состоянии пациента по основному заболеванию;
- тяжелых психических заболеваниях (аутизм, синильный маразм, выраженные депрессивные состояния);
- при острых инфекционных заболеваниях и обострениях системных заболеваний с миокардитами;
- при ухудшении сократительной функции миокарда у больных с тяжелой сердечной недостаточностью по большому и малому кругам и ФВ менее 20%.

Поступила 12/12-2009

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Гуревич М.А.

Кафедра терапии ФУВ МОНИКИ, Москва

Учение об ИЭ прошло длинный, интересный и тернистый путь. Первое научное описание ИЭ под названием “медленно подкрадывающееся воспаление сердца” принадлежит Kreisig (1815). Естественно, были и более поздние описания заболевания, ретроспективный анализ которых свидетельствует в пользу ИЭ. Термин “эндокардит” к данной форме применил Bouillan J.B. (1835), а Litten (1881, 1889) описал клинику; морфологию и особенности течения эндокардитов представили Schottmuller H. (1910-1925), Libman E. (1910-1948).

Следует отметить ставшие классическими работы по проблеме ИЭ, выполненные в МОНИКИ В.Т. Талалаевым, Б.И. Мигуновым, Б.А. Черногобовым, А.А. Деминым, Н.В. Журавской, Е.М. Тареевым, В.И. Францевым. Особый интерес вызвали работы Б.А. Черногобова. Используя свои прежние клинико-анатомические материалы, дополненные наблюдениями послевоенных лет, опираясь на собственные клинические, патоморфологические и лабораторные исследования, труды ряда отечественных авторов, ученый выдвинул оригинальную концепцию, согласно которой ИЭ является не только самостоятельной болезнью, но и наиболее часто (первичная форма) развивается на неизмененных клапанах.

ИЭ — воспалительное поражение клапанных структур, пристеночного эндокарда, эндотелия в зоне врожденного порока, магистральных сосудов, обусловленное прямым внедрением возбудителя и протекающее по типу сепсиса остро или подостро с циркуляцией возбудителя в крови, эмболиями, иммунопатологическими изменениями и осложнениями.

Увеличение численности заболеваемости ИЭ:

Первичный ИЭ — 53,2%,

Вторичный ИЭ — 46,8%.

- Увеличение за счет учащения хирургических случаев в связи с операциями на сердце — ИЭ после митральной комиссуротомии, протезирования клапанов сердца.

- На почве постинъекционных абсцессов; инвазивная инструментальная техника, вводимая в сердце и сосуды, имплантация ИВР; программный гемодиализ.

- ИЭ наркоманов (“героиновый”).

Патогенез.

Нарушение целостности клапанного и подклапанного аппарата

↓

Интерстициальный вальвулит, тромботические вегетации

↓

Патогенная инфекция (инфекционные вегетации)

↓

Бактериальное поражение клапанов (эндокардит) с бактериемией, тромбоэмболические осложнения (инфекционно-токсическая фаза). Бактериологические данные: ЭхоКГ

↓

Иммунная генерализация процесса (вторичная иммунологическая болезнь) — иммуновоспалительная фаза

↓

Дистрофическая фаза (пороки, нефриты, гепатиты, васкулиты и др.).

Некоторые частные патогенетические факторы ИЭ:

- бактериемия, особенно после инвазивных диагностических и оперативных вмешательств;
- метастазы инфекции с возникновением микроабсцессов в различных органах;
- образование циркулирующих иммунных комплексов (у 95% больных в активную фазу);
- отложение циркулирующих иммунных комплексов в тканях с развитием гломерулонефрита, артрита, миокардита;
- тромбоэмболии в различные органы.

Этиология:

- понижение роли зеленеющего стрептококка (появление новых его штаммов);
- учащение роли устойчивых штаммов стафилококка (золотистый, эпидермальный, белый) до 56%;
- энтерококк (мочеполовая инфекция, патология ЖКТ, акушерские операции, внутриматочные контрацептивы) — 10-18%;
- грамотрицательная микрофлора (эшерихии, протей, сальмонеллы, синегнойная палочка, клебсиелла) — 3-8,1%;
- грибковый эндокардит — 1,4-5,6%;
- чаще стрептококк + стафилококк — 75-90%.

Повышенная предрасположенность к ИЭ (факторы риска):

1. двустворчатый аортальный клапан,
2. приобретенные, врожденные, склеротические пороки сердца,

3. пролапс митрального клапана,
4. ГКМП,
5. тромбоз эндокардита,
6. аневризма при ИМ.

Диагностические и терапевтические вмешательства, сопровождающиеся бактериемией и требующие профилактики ИЭ в группах риска:

- бронхоскопия (жестким инструментом);
- экстракция /имплантация зуба, стоматологические вмешательства на периодонте с риском повреждения десны;
- тонзилэктомия и аденоидэктомия;
- бужирование сужений пищевода;
- эндоскопическая ретроградная холангиография и оперативные вмешательства при закупорке желчевыводящих путей, на слизистой кишечника;
- цистоскопия при инфекции мочевыводящих путей, бужирование уретры, трансуретральная резекция простаты, биопсия простаты;
- литотрипсия;
- гинекологические процедуры при наличии инфекции;
- предшествующие ОРВИ, тонзиллиты, наркомания, алкоголизм.

Риск возникновения ИЭ:

- новые шумы регургитации;
- эмболии неизвестной природы (особенно церебральных и почечных артерий);
- сепсис с неизвестным источником;
- гематурия, гломерулонефрит и инфаркты почек;
- лихорадка при наличии искусственных материалов в сердце;
- наличие предрасполагающих к ИЭ факторов;
- появление новых желудочковых аритмий и нарушений проводимости;
- впервые проявившаяся СН;
- положительные результаты посева крови;
- кожные (узелки Ослера) и глазные симптомы (пятна Лукина-Либмана);
- многофокусные легочные инфильтраты (при ИЭ правых отделов сердца). ИЭ наркоманов;
- недавно перенесенные диагностические /терапевтические вмешательства, сопровождающиеся значительной бактериемией.

Особенности современного ИЭ.

- Возможность отсутствия лихорадки.
- Возможность дебюта с длительной лихорадкой без явного клапанного поражения.
- Длительное течение с поражением одного органа — почек, печени, миокарда.
- Более частое развитие у пожилых людей, наркоманов, больных с искусственными клапанами сердца.

➤ Возможность эффективной антибиотикопрофилактики у лиц группы высокого риска.

➤ Увеличение доли первичных и острых случаев ИЭ, вызванных стафилококками, грамотрицательной микрофлорой, смешанный и условно патогенной флорой, грибами.

➤ Увеличение доли ИЭ, вызванного внутривенными инъекциями (наркоманы).

➤ Снижение ряда классических признаков ИЭ: узелки Ослера, пятна Лукина-Либмана, “барабанные палочки” и т. д.

Критерии диагностики ИЭ

(Durack D. et al., 1994, с собственной модификацией)

Основные критерии

1. Положительные культуры крови

А. Наличие типичных возбудителей ИЭ в двух пробах крови

— *S. viridans*, *S. bovis*, HACEK или

— *S. aureus* или энтерококки при инфицировании во внебольничных условиях и отсутствии первичного очага.

Б. Стойкая бактериемия

— двух положительных культур крови, взятых с интервалом более 12 ч. или

— трех положительных культур крови из 4 отдельных проб (интервал времени между забором первой и последней пробы должен быть более 1 ч).

2. Признаки поражения эндокарда

А. ЭхоКГ-изменения, характерные для ИЭ: подвижные вегетации, абсцесс, новое повреждение искусственного клапана.

Б. Развитие недостаточности клапана (нарастание или изменение имевшегося ранее шума недостаточно для диагноза).

Вспомогательные критерии:

1. Наличие заболевания сердца, предрасполагающего к развитию ИЭ, или в/в введение наркотиков.

2. Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$).

3. Сосудистые осложнения (эмболии крупных артерий, септический инфаркт легкого, микотические аневризмы, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияния в конъюнктиву).

4. Иммунологические проявления (гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор).

5. Микробиологические данные (положительные культуры крови, не соответствующие основному критерию, или серологические признаки активной инфекции микроорганизмом, способным вызвать ИЭ).

6. ЭхоКГ-данные (соответствующие диагнозу ИЭ, но не отвечающие основному критерию):

— вегетации с признаками эмболии;

- вегетации передней створки митрального клапана > 10 мм;
- эмболии в первые 2 нед. терапии;
- увеличение вегетаций через 4 нед. лечения;
- дисфункция клапанов, особенно с перфорацией или разрывом;
- перивальвулярное поражение (свищ, блокада сердца, абсцесс).

Лихорадка, озноб, геморагии, полиартралгии, барабанные палочки (10%), похудание. Поражение сердца — динамические изменения аускультативных данных — характер, локализация, длительность, тембр, сила; диастолический шум на аорте, музыкальный характер — перфорация створок, разрыв папиллярных мышц. При первичном ИЭ у 1/3 больных вначале отсутствует шум. Поражение аортального клапана — у 37,8%, трикуспидального клапана — у 16,8%, митрального — у 15,2%; одновременное поражение митрального и аортального клапанов — у 27,7% больных.

Вторичный ИЭ: врожденные пороки сердца — 14,4%, ревматические — 10%, атеросклеротические пороки 6,8%, пролапс митрального клапана — 4,6%.

Поражение миокарда при ИЭ имеет важнейшее значение. СН возросла с 15-20% до 40-50%. Часты политопные нарушения ритма, кардиомегалия, ИМ.

Поражение почек.

Диффузный гломерулонефрит возрос до 40%, иногда очаговый нефрит с проявлениями ХПН, инфаркты почек, амилоидоз. Отсутствие АГ, “жаропонижающее действие” нефрита, обратимость ХПН при рациональной терапии.

Поражение ЦНС.

Иммунный васкулит, субарахноидальные и интерцеребральные геморагии, тромбоэмболии, менингит, микотические аневризмы церебральных сосудов. Иногда ИЭ дебютирует с острого нарушения мозгового кровообращения.

Поражение селезенки.

Спленомегалия, большое значение для диагностики и распознавания инфарктов селезенки играет УЗИ!

Поражение печени (токсический гепатит), изменения “печеночных проб”.

Кровь: анемия, количество лейкоцитов варьирует (лейкоцитоз → лейкопения), моноцитоз, тромбоцитопения. СРБ достигает 20-40 мг/л, формоловая проба (+), реакция Вассермана, СОЭ. Возможна лейкомоидная реакция.

Методы визуализации.

“Золотым стандартом” среди неинвазивных методов диагностики ИЭ является ДЭхоКГ, особенно в случаях развития заболевания на фоне отрицательных или сомнительных посевов крови.

Однако, следует отметить, что диагноз ИЭ не может быть опровергнут лишь на основании получения отрицательных результатов ДЭхоКГ (как трансторакального, так и чреспищеводного). Трансторакальная ДЭхоКГ способна выявить вегетации примерно у 60% больных ИЭ нативных клапанов и лишь у 20% больных с ИЭ протезированных клапанов. Чувствительность ЧП ДЭхоКГ в выявлении вегетаций нативных клапанов составляет 90-100%. ЧП ДЭхоКГ позволяет визуализировать вегетации на внутрисердечных электродах или структурах трехстворчатого клапана более чем в 90% случаев ИЭ, связанного с имплантацией ИВР (при трансторакальном ДЭхоКГ — менее чем в половине случаев).

ЭхоКГ-предикторами системной эмболии у больных ИЭ являются:

1. большие размеры клапанных вегетаций (диаметр более 10 мм);
2. множественные вегетации;
3. подвижные вегетации или вегетации на ножке;
4. некальцинированные вегетации;
5. растущие вегетации;
6. пролабирующие вегетации.

Основные ЭхоКГ-критерии:

- ЭхоКГ позитивны в отношении выявления флотирующих в потоке регургитации вегетаций на клапанных структурах или вегетаций на поверхности имплантированных материалов при отсутствии альтернативного объяснения;

- наличие признаков абсцедирования миокарда;
- развитие недостаточности протезированного клапана;
- клапанная регургитация de novo.

Использование двухмерной трансторакальной ЭхоКГ, чреспищеводной ЭхоКГ:

- визуализация вегетаций на клапанах; их размеров на различных участках эндо- и миокарда;
- косвенные признаки ИЭ — появление клапанной регургитации в динамике;
- поражение миокарда, дилатация полостей, участки нарушения сегментарной сократимости миокарда: акинезия, дискинезия, гиперкинезия, асинхронизм, повреждение хорд, расчет ФВ ЛЖ (важен для выявления сократимости миокарда).

Бактериологические данные: посевы венозной крови, при возможности — артериальной. Данные гемокультуры становятся более объективными — при взятии посева крови 3 дня подряд 3 раза в сутки, в периоды максимальной температуры тела и озноба. Положительная гемокультура из 2 и более отдельных культур крови. ЭхоКГ — корреляция с бактериологическими данными. Терапия ИЭ должна быть продолжительной: при стрептококковой этиологии не менее 4 недель, при стафилококковой — 6 недель, при гра-

мотрицательных возбудителях (синегнойная палочка, клебсиелла, сальмонелла) — не менее 8 недель. При неустановленной этиологии терапия проводится методом проб и ошибок, подбором эффективного антибиотика. Продолжительность терапии — 4-8 недель.

Дифференциальный диагноз.

Дифференциальный диагноз ИЭ проводится с широким кругом заболеваний. Однако в практическом плане следует учитывать дифференциацию с системной красной волчанкой (СКВ), антифосфолипидным синдромом (АФЛС), острой ревматической лихорадкой, ревматоидным артритом с системными проявлениями, злокачественными новообразованиями и др. При СКВ также достаточно часто встречаются лихорадка, миокардит, васкулиты, нефрит, может формироваться тромботический неинфекционный эндокардит. Возникают определенные трудности в трактовке ультразвуковой картины поражения клапанов. При ИЭ чаще развивается деструктивная пневмония, при СКВ — сосудистые поражения легких в форме пульмонитов. Отсутствие выраженной деструкции клапанов и регургитации, наличие отрицательной гемокультуры и положительного эффекта от применения кортикостероидов и цитостатиков подтверждает СКВ.

Дифференциацию следует проводить между ИЭ и вторичным антифосфолипидным синдромом (АФЛС), развивающимся у больных с СКВ. Трудности возникают при наличии выраженной лихорадки, суставного синдрома, поражения почек и кожи. При АФЛС отмечается наличие ассиметричного полиневрита, поражения почек с формированием микроаневризм, артериальной гипертензии, ишемических поражений нижних конечностей, мозга и желудочно-кишечного тракта.

Первичный АФЛС развивается в результате аутоиммунных реакций к фосфолипидам эндотелия, мембраны эритроцитов и нервных клеток. Проявлениями АФЛС являются: тромбофлебит поверхностных и/или глубоких вен, тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии, церебральных сосудов и коронарных артерий; наличие нескольких выкидышей в анамнезе. Лабораторные показатели АФЛС: тромбоцитопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, нарушение липидного обмена, антитела к кардиолипину и другим фосфолипидам, антинуклеарный фактор.

Определённым критерием АФЛС являются рецидивирующие спонтанные аборты у женщин молодого возраста, множественные и рецидивирующие венозные тромбозы, артериальные окклюзии, язвы ног, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, увеличение концентрации антител к фосфолипидам иммуноглобулинов G или M более чем на 5 стандартных отклонений от нормы.

Определенные трудности возникают в дифференциальной диагностике между ИЭ и острой ревматической лихорадкой (ОРЛ). Нередко наблюдается изолированное поражение сердца или суставов. При первых атаках развиваются только полиартриты, при повторных — артралгии. ОРЛ чаще развивается у подростков и молодых людей. Отмечаются ассиметричные мигрирующие полиартриты, вальвулиты, поражение миокарда, нарушение ритма и проводимости сердца, повышение антител к β -гемолитическому стрептококку. Для ИЭ показательны множественные тромбоэмболические осложнения, гепатоспленомегалия, пневмония, септическое и/или иммунокомплексное поражение печени и почек, гипохромная анемия, увеличение концентрации иммуноглобулинов и ЦИК в крови, ЭхоКГ — признаки поражения сердца (множественные вегетации, выраженная регургитация, перфорация или отрыв створок клапанов, абсцессы миокарда), септический гепатит, спленомегалия, нефрит, положительная гемокультура.

Для ревматоидного артрита с септическими проявлениями показательны развитие эрозивно-деструктивных поражений суставов и “ревматоидного” эндокардита. При подостром ИЭ также возможна иммунокомплексная патология и поражения опорно-двигательного аппарата, проявляющиеся артралгиями.

Клиническое течение ревматоидного артрита может проявляться гектической лихорадкой, поражением клапанов сердца, нарушением ритма и проводимости.

Однако при ревматоидном артрите с недостаточностью клапанов заболевание имеет бессимптомное и относительно благоприятное течение; другими системными проявлениями ревматоидного артрита могут быть фиброзирующий альвеолит, лимфаденопатия, синдром Рейно, ревматоидные узлы, синдром Шегрена, которые не встречаются при ИЭ.

Сложным бывает дифференцировать диагноз ИЭ со злокачественными новообразованиями, особенно у людей пожилого возраста.

Высокая лихорадка достаточно часто отмечается при гипернефроме, опухолях кишечника, поджелудочной железы. Дополнительные трудности возникают потому, что у пожилых людей нередко встречаются грубый систолический шум митральной и аортальной регургитации атеросклеротического генеза. У подобных больных при наличии опухоли наблюдается анемия (паранеопластический процесс). Для определения возможной опухоли применяются все современные способы диагностики.

Условия эффективной антибактериальной терапии:

1. Раннее начало лечения (позднее назначение антибиотиков снижает выживаемость в ≈ 2 раза);

2. Использование максимальных суточных доз бактерицидных антибиотиков с парентеральным способом введения;

3. Проведение антибактериальной терапии не менее 4-6 недель при раннем и 8-10 недель при позднем начале лечения;

4. Использование антибиотиков с учетом чувствительности к ним бактерий;

5. Определение *in vitro* чувствительности патогенных бактерий к антибиотикам, выявление минимальной подавляющей концентрации (МПК);

6. Проведение эмпирической антибактериальной терапии цефалоспоридами I-III поколения с аминогликозидами, особенно при получении отрицательных результатов посевов крови;

7. Коррекция дозы и интервалов введения антибиотиков в зависимости от состояния выделительной функции почек;

8. Замена антибиотиков при возникновении резистентности бактерий в течение 3-5 дней;

9. Средняя продолжительность лечения при стрептококковом ИЭ — 4 нед., при стафилококковом и грамотрицательном ИЭ — 6-8 нед. до получения выраженного клинического эффекта.

Эмпирическая терапия при неустановленном возбудителе или отрицательном результате бактериологического исследования:

— поскольку стрептококки и стафилококки являются наиболее частыми возбудителями ИЭ, начальная эмпирическая терапия должна быть антистрептококкового или антистафилококкового действия;

— при остром течении ИЭ естественного клапана: Оксациллин по 2.0 в/в 6 раз в сутки плюс Гентамицин в/в 1мг/кг массы тела 3 раза в сутки. Альтернативная схема — Ванкомицин по 1г. в/в 2 раза в сутки плюс Гентамицин в/в 1мг/кг массы тела 3 раза в сутки;

— при подостром течении ИЭ естественного клапана: Ампициллин/Сульбактам по 3г в/в 4 раза в сутки 4 недели. Альтернативная схема — Ванкомицин по 1г в/в 2 раза в сутки в течение 4 недель плюс Гентамицин в/в в дозе 1мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 4 недель или Цефтриаксон по 2 г в/в 1 раз в сутки в течение 4 нед.;

— при подостром течении ИЭ искусственного клапана: Ванкомицин по 1г в/в 2 раза в сутки в течение 4-6 недель плюс Рифампицин по 0.3г в/в 3 раза в сутки (можно внутрь) в течение 4-6 недель плюс Гентамицин в/в в дозе 1мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 2 недель;

— при ИЭ у инъекционных наркоманов: Оксациллин по 2 г в/в 6 раз в сутки в течение 4 нед. Альтернативная схема — Ванкомицин по 1г в/в 2 раза в сутки в течение 4 недель плюс Гентамицин в/в в дозе 1 мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 4 недель;

Принципы применения глюкокортикостероидов:

— при нарастании признаков иммуноконфликта: иммунокомплексный гломерулонефрит, васкулит, миокардит (дозы Преднизолона не более 30-40 мг/сут);

— бактериальный шок.

Иммунотерапия:

— антистафилококковая плазма в/в капельно по 125-250 мл ежедневно или через день (4-6 вливаний);

— антистафилококковый гаммаглобулин в/м инъекции по 5-10 мл; нормальный иммуноглобулин в/в по 50 мл со скоростью 20-40 кап/мин ежедневно 3 дня.

Методы дезинтоксикации:

— контрикал по 20.000 ЕД 2-3 раза в сутки (Гордокс 200.000ЕД 2-3 раза сутки);

— экстракорпоральная детоксикация — плазмаферез (4-6 сеансов), гемосорбция; внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК), ультрафиолетовое облучение крови (УФОК).

Коррекция нарушений системы гемостаза. Развитие тромбоэмболических осложнений при ИЭ обусловлено внутрисосудистой активацией тромбоцитов с развитием гиперкоагуляции, хроническим ДВС-синдромом. Применяются дезагреганты: Трентал 300-600 мг/сут или Тиклопидин 50мг/сут.

При развитии тромбоэмболий необходимо снижение уровня антитромбина III — проведение заместительной терапии — свежемороженая плазма с антитромбином III, гепарин 20-30 тыс.Ед.

Ниже приводится антибактериальная терапия наиболее распространенных форм ИЭ — стрептококкового, стафилококкового и энтерококкового вариантов заболевания. Кроме того, специально рассмотрено лечение ИЭ, вызванного микроорганизмом НАСЕК, грибкового ИЭ.

Стрептококковый ИЭ.

Пенициллин 30-40 млн. ЕД/сут.

Гентамицин 2-2,5 мг/кг/сут.

Ванкомицин 40 мг/кг/сут.

Рифампицин 0,6-0,9 в/в через 8-12 часов.

Полусинтетические пенициллины (комбинации): Оксациллин 2-3 г и более 4-6 раз в сутки; Ампициллин 500 мг 4-6 раз в сутки с Гентамицином 60-80 мг 2-3 раза в/в.

При аллергии к пенициллину — Ванкомицин — 500 мг 4 раза в сутки в/м. При отсутствии эффекта (3-5 дней) ЦС I-III поколения — Цефалотин, Цефазолин, Цефотаксим 6-8г/сут., Цефтриаксон 4 г/сут.; Имипинем 500-750 мг 2 раза/сут в/м.

Стафилококковый ИЭ.

Оксациллин 10-20г в/в через 4-6 часов с Гентамицином 3-5 мг/кг через 8-12 ч или

с Амикацином 1-1.5г в/м через 8-12ч. В/в комбинация Ампициллина (до 20г/сут.) с Гентамицином 240 мг/сут.

При отсутствии эффекта в течение 3-5 дней в/в Ванкомицин 0.5г 4 раза в сутки с Гентамицином 80мг 3 раза/сут. 4-5 недель.

Клафоран 6-8г в/в, в/м через 6-8ч с Амикацином 1-1.5г в/м через 8-12ч. Цефалотин 8-12г в/в, в/м каждые 6 часов. Ванкомицин 500мг 4 раза/сут в/в, в/м в комбинации с Гентамицином 60-80 мг 2-3 раза в сутки.

Энтерококковый ИЭ.

В/в введение комбинации Ампициллина (до 20 г/сут) с Гентамицином (240 мг/сут). Бензилпенициллин (натриевая соль) 20-30 млн. ЕД в/в, в/м каждые 4 часа с Гентамицином. При отсутствии эффекта 3-5 дней или аллергии к пенициллину — в/в Ванкомицин 0.5г 4 раза с Гентамицином 80мг 3 раза в сутки.

Лечение эндокардита, вызванного микроорганизмами группы НАСЕК (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) Karchmer A., 2008.

Антибиотик	Дозировка	Длительность, недели	Комментарии
Цефтриаксон	2г один раз в сутки в/в или в/м	4	Могут быть использованы другие цефалоспорины III поколения
Ампициллин +Гентамицин	1 г/сут в/в непрерывно или в 6 приемов 1мг/кг в/в или в/м каждые 8 часов	4	

Грибковый ИЭ.

Амфотерицин В (1мг/кг/сут и более) в сочетании с Флуконазолом (200-400мг/кг/сут) или Флуцитозином (150 мг/кг/сут).

Хирургическое лечение.

Показания к хирургическому лечению активного ИЭ естественных клапанов:

— прогрессирующая СН, развитие острой аортальной или митральной недостаточности, приступов сердечной астмы, периферических отеков;

— неэффективность антимикробной терапии — упорная лихорадка и проявления бактериемии длительностью более чем 8 дней, несмотря на адекватную антимикробную терапию;

— абсцессы, псевдоаневризмы, аномальные отверстия — фистулы, разрывы одного и более клапанов, другие проявления распространенной неконтролируемой инфекции;

— выявление микроорганизма плохо поддающегося лечению антимикробными средствами (грибы *Brucella* и *Coxiella*) или способных быстро вызвать деструкцию тканей сердца;

— развитие на митральном клапане вегетаций размером больше 10мм, особенно если они увеличиваются, несмотря на адекватную антимикробную терапию;

— при правостороннем ИЭ вегетации более чем 20 мм после повторных легочных эмболий;

— ранний ИЭ;

— поздний ИЭ, осложненный дисфункцией протеза, стойким выделением возбудителя из крови, формирование абсцессов, аномальных отверстий и больших вегетаций, особенно при стафилококковом ИЭ.

Рассмотрим современный вопрос о возможности пластики клапанов и подклапанных структур. Длительность антимикробной терапии перед операцией не менее 4 недель. Антимикробная терапия после операции не менее 1-2 недель.

Клинический диагноз “определённого” ИЭ устанавливается при наличии 2 основных критериев, 5 малых критериев.

Диагноз “возможного” ИЭ устанавливается при наличии признаков ИЭ, когда имеющиеся признаки заболевания не соответствуют основным критериям, но и не позволяют отвергнуть этот диагноз.

В двух лекциях, посвящённых различным аспектам актуальной проблемы инфекционного эндокардита, мы попытались рассмотреть самые жгучие вопросы данного заболевания, осветить современные и собственные данные этой чрезвычайно важной для России проблемы.

Поступила 13/10-2009

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2009 ГОДУ

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В.

Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. №4 (6-16)

Остроумов Е.Н.

Где нужна ядерная кардиология? №5 (4-9)

ПРОБЛЕМЫ РЕФОРМИРОВАНИЯ РОССИЙСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Люсов В.А., Харченко В.И., Горбаченков А.А., Гордеев И.Г., Братчикова Т.В., Корякин М.В.,

Видьманова И.Е., Вирин М.М.

Рациональные рыночные отношения в современном российском здравоохранении
на основании опыта практического врача (дискуссионная статья, часть I) №1 (4-17)

Люсов В.А., Харченко В.И., Горбаченков А.А., Гордеев И.Г., Братчикова Т.В., Корякин М.В.,

Видьманова И.Е., Вирин М.М.

Рациональные рыночные отношения в современном российском здравоохранении
на основании опыта практического врача (дискуссионная статья, часть II) №2 (4-12)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Абрамова К.А., Мазур В.В., Мазур Е.С.

Половые различия ремоделирования сердца и суточного профиля артериального давления
у больных гипертонической болезнью №2 (23-26)

Акамова О.Н., Коц Я.И., Сеницын В.Е.

Состояние периферической и внутрисердечной венозной системы сердца при хронической сердечной недостаточности
у больных ишемической болезнью сердца №4 (27-31)

Астахова З.Т., Айдарова В.А., Еналдиева Р.В., Канукова Ф.У.

Изменения внутрисердечной и центральной гемодинамики у пожилых больных с изолированной систолической
артериальной гипертензией №5 (25-29)

Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С., Талалаева Т.Г., Хорева С.Н.

Оценка активности и клиническое значение симпато-адреналовой системы у больных
артериальной гипертензией №2 (13-17)

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 №3 (26-32)

Бакулина И.А., Муталова Э.Г., Хусаинова Л.Н., Мустафин Х.М., Садикова Р.И., Мингазетдинова Л.Н., Смакаева Э.Р.

Артериальная гипертензия в ремоделировании левого желудочка у больных пожилого
возраста №3 (40-45)

Глезер М.Г., Сайгилов Р.Т.

Врачебная оценка тяжести состояния больных с артериальной гипертензией и ее связь с частотой обращения
за медицинской помощью по экстренным показаниям результаты исследования АФИНА №6 (4-12)

Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В.

Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся
коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната №2 (54-58)

Гурфинкель Ю.И., Каце Н.В., Парфенова Л.М., Иванова И.Ю., Орлов В.А.

Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции
у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией №2 (38-43)

Долгих В.Т., Торопов А.В., Ершов А.В.

Динамика функционального состояния миокарда у больных острым коронарным
синдромом №3 (10-14)

Ефремушкин Г.Г., Денисова Е.А., Филиппова Т.В.

Гемодинамика в магистральных артериях у здоровых людей молодого возраста. №1 (18-23)

Киришина Н.С., Пименов Л.Т.

Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной
недостаточностью. №3 (21-25)

Кодин А.В., Полумисков В.Ю., Лутай А.В., Березин М.В., Довгалюк Ю.В., Березина А.М.,

Кудряшова М.В., Мишина И.Е., Куриленко Т.Ю., Пахрова О.А., Гринева М.Р.

Структурно-функциональная характеристика эритроцитов у больных прогрессирующей
стенокардией на фоне различных схем медикаментозной терапии №2 (49-53)

Кокорин В.А., Сытник Н.В., Дударева А.В., Волов Н.А., Люсов В.А.

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем у больных в отдаленные
сроки после первичного инфаркта миокарда №4 (17-21)

Корочкин И.М., Федулаев Ю.Н., Бабаев А.В., Гоголев Д.Е., Рейнер О.В., Федосеева О.С.,

Мильцын А.А., Кузьменкова Л.В.

Некоторые электрокардиографические аспекты вторичных кардиомиопатий, обусловленных хроническими паренхиматозными
заболеваниями печени, в зависимости от преобладания ведущего печеночного синдрома. №6 (13-18)

Крючкова И.В., Адамчик А.С.

Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом
синдроме №2 (44-48)

Люсов В.А., Машикова Ю.М., Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Ошиноква А.А.

Характер нарушений почечной функции у молодых мужчин призывного возраста, больных артериальной гипертензией,
с нарушением обмена мочевой кислоты №5 (16-24)

Мальчикова С.В., Тарловская Е.И.

Лечение больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в реальной амбулаторной и клинической практике. . . №3 (33-39)

Олейников В.Э., Матросова И.Б., Елисеева И.В., Томашевская Ю.А. Влияние карведилола на инсулинорезистентность как фактор, определяющий клиническую эффективность при метаболическом синдроме	№2 (59-64)
Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В., Семенова Е.В., Кухарчик Г.А., Шабров А.В. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование)	№1 (24-30)
Осипова И.В., Антропова О.Н., Шахматова К.И., Головина К.Г., Зальцман А.Г. Особенности вариабельности сердечного ритма при стресс-индуцированной гипертонии	№2 (18-22)
Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Тихонов А.В., Цымбал С.Ю., Полонская Я.В., Семаева Е.В., Иванова М.В., Воевода М.И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске	№2 (31-37)
Сукманова И.А., Яхонтов Д.А. Значение оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при диастолической ХСН у пациентов разных возрастных групп ..	№4 (22-26)
Таратухин Е.О. Повышенная активность симпато-адреналовой системы у больных ИБС при нарушениях дыхания во время сна	№3 (15-20)
Чукаева И.И., Орлова Н.В., Евдокимов Ф.А., Алешкин В.А., Солошенкова О.О., Новикова Л.И., Речнова Н.П. Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. Пути коррекции	№5 (30-34)
Шогенов З.С., Ахмедиллова К.А., Кекенадзе Н.Н., Азирова М.М., Пронина О.А., Пинегин Б.В., Элбейк Т., Метелица Л.С., Сучков С.В., Джанашия П.Х. Аутоиммунный миокардит: субпопуляционная архитектура периферической крови у больных в зависимости от особенностей клинического течения	№5 (10-15)
Юсупова Ш.К. О нарушении функционального состояния симпатико-адреналовой системы и процессов перекисного окисления липидов при сахарном диабете 2 типа с артериальной гипертензией у мужчин	№2 (27-30)

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Агеев Ф.Т., Плисюк А.Г., Кулев Б.Д., Азизова О.А., Волкова Э.Г., Гапон Л.И., Сусликов А.В., Асейчев А.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии Лизиноприлом и Симвастатином — результаты исследования “Эластика”	№1 (42-48)
Беляева О.Д., Баженова Е.А., Большакова О.О., Березина А.В., Беркович О.А., Ан-Нахар Х.А., Баранова Е.И. Опыт применения комбинированной антигипертензивной терапии у больных абдоминальным ожирением	№4 (43-48)
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	№3 (57-62)
Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф., Деев А.Д. Влияние спираприла на показатели клинического и амбулаторного артериального давления и их соотношение у больных артериальной гипертензией	№1 (57-61)
Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации	№1 (31-37)
Дмитриева Н.А. Бета-адреноблокаторы в современном лечении артериальной гипертензии. Исследование эффективности и переносимости препаратов бисопролола	№5 (54-58)
Драпкина О.М., Мусина Н.П., Ивашкин В.Т. Как снизить риск инсульта в клинической практике	№1 (69-76)
Епифанов В.Г., Долгих В.Т., Журавлев Г.И., Шустов А.В. Сравнительное изучение эффективности применения кордарона и верапамила при приступах фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе	№1 (38-41)
Картасова Е.А. Сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов в комплексной терапии ишемической болезни сердца ..	№5 (62-67)
Кокорин В.А., Волов Н.А., Дударева А.В., Сытник Н.В., Гэн Хайшу Нейрогуморальные нарушения и методы их коррекции у больных, перенесших инфаркт миокарда	№1 (62-68)
Котляров А.А., Аросланкина О.И., Карякина Т.Н., Шумкин В.Н. Эффективность мексикора у больных с брадиаритмиями	№3 (63-68)
Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Профилактическая эффективность пропafenона у больных с рецидивирующими формами фибрилляции предсердий	№6 (40-44)
Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте	№4 (55-63)
Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Сарманов Ф.А. Роль гипотензивных препаратов в лечении цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертензии	№6 (29-33)
Минаков Э.В., Кудашова Е.А. Афобазол и пиразидол в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами	№6 (45-48)
Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза	№1 (49-56)
Мусина Н.П., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка эффективности медикаментозной терапии у больных, перенесших ишемический инсульт	№4 (32-36)
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	№3 (69-75)

<i>Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Щербакова Т.Г., Спорова О.Е.</i> Эффективность и безопасность длительной терапии индапом у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией	№4 (49-54)
<i>Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д.</i> Эффективность мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом	№6 (49-55)
<i>Сунь Жунь Хуань, Волов Н.А., Соболева В.Н., Отарова С.М., Люсов В.А.</i> Оценка влияния оксикардина на гемостаз и реологические свойства крови у больных стабильной стенокардией	№5 (59-61)
<i>Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Горлова А.В.</i> Сравнительная эффективность кардиоцитопротекторов в комплексном лечении гипертонической болезни	№4 (37-42)
<i>Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.</i> Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом	№5 (46-50)
<i>Шманова Н.Ю., Сивякова О.Н.</i> Эффективность пропафенона и амиодарона у кардиологических больных с желудочковой экстрасистол	№5 (51-53)
<i>Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П.</i> Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией	№6 (34-39)
<i>Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Твердова Н.А.</i> Возможности терапевтической кардиоцитопroteкции в комплексной терапии ИБС	№6 (25-28)

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Джанашия П.Х., Авдеева Е.В., Крылова Н.С., Николенко С.А., Назаренко В.А.</i> Случай развития амиодаронового тиреотоксикоза у больного гипертрофической кардиомиопатией	№3 (53-56)
<i>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.</i> Результаты интракоронарного введения аутологичных клеток костного мозга при диастолической сердечной недостаточности.	№3 (46-52)

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ

<i>Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н.</i> Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация	№3 (5-9)
---	----------

РЕАБИЛИТАЦИЯ

<i>Амиянц В.Ю., Оджаров М.О.</i> Физические тренировки в реабилитации больных с постинфарктным кардиосклерозом с учетом функционального состояния левых отделов сердца	№5 (35-41)
---	------------

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

<i>Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кумова Т.А., Гамolina О.В., Скорякина И.А., Фадеева Т.С.</i> Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях.	№5 (42-45)
<i>Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Соломонова Л.А., Савенкова А.М.</i> Комбинированное мониторирование диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью	№6 (19-24)

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

<i>Небиеридзе Д.В., Кулиева Р.Г., Саргсян В.Д., Винницкая Н.Л.</i> Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2 типа.	№4 (64-67)
--	------------

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ

<i>Медведев И.Н., Амелина И.В.</i> Ag-полиморфизм как цитогенетический маркер риска развития артериальной гипертензии	№ 2 (70-72)
<i>Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Хасанова З.Б., Овчинников А.Г., Агеев Ф. Т., Постнов А.Ю.</i> Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем	№2 (65-69)

ГОСПИТАЛЬНАЯ РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ

<i>Лукашев А.М.</i> Эвристические подходы к лечению геронтологических пациентов на опыте отдельной больницы	№3 (76-79)
--	------------

ДЕСКРИПТИВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

<i>Смирнова Е.А.</i> Артериальная гипертензия в Рязанской области	№5 (68-73)
--	------------

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Лукашев А.М.</i> Совершенствование управления стационарными ЛПУ как один из механизмов влияния на состояние здоровья населения	№5 (74-78)
--	------------

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Beckey C, Lundy A, Lutfi N.</i> Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии	№4 (85-93)
<i>Барт Б.Я., Ларина В.Н.</i> Блокада левой ножки пучка Гиса при хронической сердечной недостаточности: клинико-прогностическая значимость	№6 (56-61)

Бунин Ю.А. Фармакотерапия наджелудочковых тахикардий	№3 (80-88)
Задонченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В., Нестеренко О.И., Миронова М.А. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии	№6 (62-68)
Колпаков Е.В. Немедикаментозное лечение аритмий сердца (нарушения ритма сердца — клиника, физиология, патофизиология, электрофизиология, лечение).	№6 (80-86)
Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А., Мелентьев А.С., Вершинин А.А., Серова Л.Д. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп.	№4 (68-72)
Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Антагонисты рецепторов эндотелия при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра	№4 (73-81)
Медведев И.Н., Кумова Т.А., Гамалина О.В. Роль ренин-ангиотензивной системы в развитии артериальной гипертонии.	№4 (82-84)
Молчанов С. Н., Гаева Д.Б. Аффективные расстройства и качество жизни пациентов, страдающих артериальной гипертонией осложненной диастолической сердечной недостаточностью	№5 (84-90)
Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая С.А., Батыралиев Т.А., Ниязова-Карбен З.А., Месут Ишлек Современная медикаментозная терапия легочной артериальной гипертензии	№6 (69-79)
Тодоров С.С. Гладкие миоциты в патологии сердечно-сосудистой системы.	№5 (91-94)
Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Нарушения функции почек у больных при метаболическом синдроме в сочетании с артериальной гипертонией	№3 (89-95)
Яковенко Е.И. ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка	№5 (79-83)

ЛЕКЦИИ

Гуревич М.А. Бета-адреноблокаторы в терапии сердечной недостаточности	№1 (77-86)
Гуревич М.А. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности	№2 (73-78)
Гуревич М.А., Архипова Л.В. Некоторые особенности клиники и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин	№3 (96-98)
Гуревич М. А. Современные аспекты фармакотерапии фибрилляции предсердий.	№5 (95-101)
Гуревич М.А. Некоторые особенности современного инфекционного эндокардита.	№6 (87-92)
Миллер О.Н., Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах	№4 (94-111)
Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В., Орлов О.В., Скворцова Е.М. Миокардиты	№1 (87-96)
Титов В.Н. Основы патогенетической классификации форм артериальной гипертонии.	№2 (79-95)

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

110 лет со дня рождения П.Е. Лукомского.	№4 (112-113)
--	--------------

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Отчет о проведении XI Всероссийского научно-образовательного форума “Кардиология 2009”.	№2 (96)
---	---------

ИНФОРМАЦИЯ

Всероссийский научно-образовательный форум “Профилактическая кардиология-2010”.	№5 (102)
К сведению авторов	№4 (114)