



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 4 (72)

2008

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

Ответственный секретарь: 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-индекс): Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Journal Citation Reports/Science Edition

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

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

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

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 3 Приветствие участникам Российского национального конгресса кардиологов

- 3 Welcome address to the delegates of the Russian National Cardiology Congress

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- 5 *Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М., Шарипов Р.А., Теплова Н.В.*
Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией
- 16 *Белов В.В., Харламова У.В.*
Оценка факторов эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения у больных нестабильной стенокардией
- 20 *Котова Д.П., Автандилов А.Г.*
Возрастная динамика структурно-функциональных изменений сосудов у женщин с ожирением

- 5 *Lusov V.A., Evsikov E.M., Mashukova Yu.M., Sharipov R.A.*
Etiologic and pathogenetic factors in hypertensive crisis development among patients with primary arterial hypertension
- 16 *Belov V.V., Kharlamova U.V.*
Predictors of low-intensity laser radiation effectiveness in patients with unstable angina
- 20 *Kotova D.P., Avtandilov A.G.*
Age-related changes in vascular structure and function among obese women

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 25 *Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Старичков С.А.*
Применение препаратов IC класса у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией
- 34 *Преображенский Д. В., Скорик А. В., Вышинская И. Д., Патарая С. А.*
Комбинированная терапия артериальной гипертензии: в фокусе — фиксированная комбинация антагониста кальция и ингибитора АПФ
- 43 *Войцеховский Д., Пападеметрио В.*
Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: акцент на небиволол
- 53 *Ратова Л.Г., Чазова И.Е.*
Бета-адреноблокатор небиволол в новых Российских рекомендациях по артериальной гипертензии
- 56 *Стаценко М.Е., Шилина Н.Н.*
Применение циталопрама в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и аффективными расстройствами

- 25 *Miller O.N., Skurikhina O.N., Starichkov S.A.*
IC Class medications in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension, chronic heart failure and intact systolic function
- 34 *D.V. Preobrazhensky, A.V. Skorik, Vyshinskaya I.D., S.A. Pataraya*
Combined therapy of arterial hypertension: focusing on a fixed-dose calcium antagonist/ACE inhibitor combination
- 43 *Voytsekhovskiy D., Papademetrio V.*
Beta-adrenoblockers in arterial hypertension treatment: focus on nebivolol
- 53 *Ratova L.G., Chazova I.E.*
Beta-adrenoblocker nebivolol in the new Russian guidelines on arterial hypertension
- 56 *Statsenko M.E., Shilina N.N.*
Citalopram therapy in rehabilitation period of myocardial infarction among patients with Type 2 diabetes mellitus and affective disorders



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEW ARTICLES

- 61** Чазова И.Е., Сметник В.П.,
Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Майчук Е.Ю.,
Мычка В.Б., Кириченко А.А., Подзолков В.И.,
Подзолкова Н.М., Юренева С.В.
Ведение женщин с сердечно-сосудистым
риском в пери- и постменопаузе: консенсус
российских кардиологов и гинекологов
- 79** Люсов В.А., Харченко В.И., Корякин М.В.,
Соболева В.Н., Вирин М.М.
Заболееваемость населения России
алкоголизмом и смертность от болезней
системы кровообращения и других причин
смерти

- 61** Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E.,
Zaydieva Ya.Z., Maychuk E.Yu., Mychka V.B.,
Kirichenko A.A., Podzolkov V.I., Podzolkova N.M.,
Yureneva S.V.
Management of peri- and post-menopausal
women with cardiovascular risk: consensus of
Russian cardiologists and gynecologists
- 79** Lusov V.A., Kharchenko V.I., Koryakin M.V.,
Soboleva V.N., Virin M.M.
Alcoholism prevalence in Russia and mortality
from cardiovascular disease and other causes

ЛЕКЦИИ

LECTURES

- 93** Гуревич М.А.
Особенности лечения хронической сердечной
недостаточности у больных пожилого
и старческого возраста

- 93** Gurevich M.A.
Chronic heart failure treatment in elderly patients

ЮБИЛЕЙ

ANNIVERSARY

- 101** К 70-летию со дня рождения Виктора
Алексеевича Люсова

- 101** Victor A. Lusov: 70th anniversary

НЕКРОЛОГ

OBITUARIES

- 103** Памяти Людмилы Ивановны Кательницкой

- 103** In memory of Ludmila I. Katelnitskaya

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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

ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ

Москва, 7–9 октября 2008 г.

Уважаемые участники и гости конгресса!
Поздравляю вас с открытием очередного Конгресса кардиологов России, который ежегодно собирает в своих аудиториях специалистов из всех регионов страны.

В этом году конгресс будет проходить в здании Президиума Российской Академии наук в Москве, что подчеркивает высокий научный уровень этого события.

Тематика конгресса, как всегда, разнообразна и актуальна, она охватывает и анализ использования в клинической кардиологической практике новых медицинских технологий, и освещение результатов последних достижений фундаментальной науки, внедрение в практику во многих регионах России интервенционных методов лечения тяжелых поражений сердца и сосудов, включая кардиохирургические, вопросы эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и совершенствования организации кардиологической службы в стране.

Как всегда, в рамках конгресса пройдет несколько сателлитных симпозиумов, посвященных наиболее актуальным вопросам фармакотерапии в кардиологии, конкурс молодых ученых – кардиологов, выставка новых препаратов, инструментов и оборудования.

Руководители регионарных обществ и члены правления ВНОК планируют обсудить на этом форуме вопросы совершенствования взаимодействия и участия региональных организаций в программах, проводимых под патронажем общества и Российской медицинской академии наук.

От имени всех членов редколлегии Российского кардиологического журнала хочу пожелать конгрессу успешной работы, его участникам – полезного общения с коллегами, а членам Правления ВНОК – принятия оптимальных решений по совершенствованию работы и структуры общества.

Главный редактор Российского кардиологического журнала, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент ВНОК, профессор



В.А.Люсов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ИПЕРТЕНЗИЕЙ

Люсов В.А.¹, Евсиков Е.М.¹, Машукова Ю.М.², Шарипов Р.А.², Теплова Н.В.¹

Российский государственный университет, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета¹; городская клиническая больница № 15 им.О.М.Филатова², Москва

Резюме

С целью уточнения причин и механизмов развития гипертонических кризов при первичной артериальной гипертензии было проведено комплексное клиничко-биохимическое, гормональное, гемодинамическое и инструментальное исследование 563 больных (189 мужчин и 374 женщин в возрасте от 25 до 66 лет) с первичной артериальной гипертензией I-III степени тяжести по классификации ВОЗ (1997), осложнившейся гипертензивными кризами. Группу сравнения составили 619 больных (207 мужчин и 412 женщин в возрасте от 31 до 66 лет) с первичной АГ I-III степени тяжести, без кризов. Показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики оценивали по данным эхокардиографии, тетраполярной реографии, радиокардиографии. Инструментальное исследование мочевыводящей системы включало ренорадиографию, статическую и динамическую сцинтиграфию почек, ультразвуковую и компьютерную томографию почек и надпочечников, экскреторную урографию, селективную ангиографию почечных артерий по показаниям. Скорость клубочковой фильтрации оценивали по клиренсу эндогенного креатинина, микропротеинурию — по выведению с мочой альбумина и бета-2-микроглобулина. Уровень гормонов гипофиза, щитовидной, паращитовидных желез, надпочечников, гонад в плазме крови, как и экскрецию ФСГ, ЛГ, альдостерона и циклических нуклеотидов, определяли радиоиммунологическим методом.

Установлено, что стрессорные, психогенные и неврологические факторы имеют значение в развитии и патогенезе кризов более чем у 2/3 больных с первичной АГ. Гиперкинетическое кровообращение в период криза у них не было связано с особенностями гипертрофии, ремоделирования и хронической патологии левого желудочка. Изменения и заболевания аорты и сосудов глазного дна чаще выявлялись у больных с АГ, протекающей без кризов. При кризовом течении имелись признаки избыточной продукции гонадотропинов и тиреотропного гормона передней долей гипофиза, альдостерона надпочечниками, изменения в соотношении экскретируемых с мочой циклических нуклеотидов. Почечные поражения и дисфункции выявлялись при комплексном клиничко-инструментальном исследовании более чем у 2/3 больных первичной АГ с ГК, среди них преобладали хронические воспалительные поражения одной или двух почек с признаками нефросклероза в ЧЛС и полюсах почек. Менее характерными для них были формы поражения со стенозированием почечных артерий, с изменением секреторных фаз ренограммы одной или двух почек, с признаками уменьшения элементов действующей паренхимы и с исходом в сморщивание почки, что сопровождалось существенной тенденцией к повышению АРП. Нарушения азото- и водовыделительной функции почек не были факторами, непосредственно связанными с развитием ГК.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кризы, гемодинамика, гормональная регуляция, функция и патология почек.

Гипертонические кризы (ГК) являются одними из самых частых осложнений хронической артериальной гипертензии (АГ), причиной ургентной госпитализации пациентов в кардиологические и терапевтические отделения стационаров России [3,8]. Вопросы изучения патогенеза, терапии и профилактики ГК остаются актуальными и по настоящий день. При этом, в отечественной и зарубежной медицинской литературе до сих пор отсутствует единая терминология и классификация этого осложнения [3,8,23,25,26].

Практически во всех современных редакциях отечественных классификаций ГК эксперты подчеркивают, что гипертонический криз характеризуется быстрым, внезапным повышением АД, сопровождается клиническими симптомами дисфункции и пов-

реждения органов-мишеней, требующими немедленного его снижения [15].

Согласно определению экспертов национального комитета США по борьбе с артериальной гипертензией, ГК характеризуется как состояние при котором имеется выраженное повышение АД, сопровождающееся появлением или усугублением клинических симптомов и требующее быстрого контролируемого снижения АД для предупреждения поражения органов-мишеней [26].

По терминологии ряда англоязычных экспертов понятию гипертонического криза соответствуют “неотложные состояния при симптоматических гипертензиях” (hypertension emergencies), включающие острую гипертензивную энцефалопатию, внутричерепные кровоизлияния, отек

легких, расслаивание аневризмы аорты, в том числе при эклампсии, феохромоцитоме и других причинах тяжелой АГ [22].

Основные причины ГК у больных с симптоматическими АГ довольно хорошо изучены. Наиболее часто в литературе называются: психогенные, стресс-индуцированные [3,8], эндокринные – при феохромоцитоме и других опухолях желез внутренней секреции [1,10,18], симпатикоадреналовые кризы при нейро-эндокринных заболеваниях и дисфункциях гипоталамуса, гипофиза [14,19], при климактерии [16]. В эксперименте гипертонический криз удается вызвать путем электрической стимуляции лимбикоретикулярных структур мозга животных [17].

Кроме участия психогенных, неврогенных и симпатикоадреналовых механизмов в патогенезе ГК у человека, в литературе обсуждается также роль изменений активности ренин-ангиотензиновой системы почек и сосудов [8,23]. По этому признаку североамериканские авторы выделяют R-кризы (ренин-ангиотензиновые) с уровнем активности ренина в плазме (АРП) выше 0,65 нг/мл в час и V-кризы (водно-солевые) при перегрузке натрием/объемом, с низкой АРП. Было отмечено, что ГК R-типа развиваются при злокачественной, реноваскулярной АГ, васкулитах почечных сосудов, травмах почек, ренинсекретирующей опухоли, адренергических кризах, феохромоцитоме, отмене клофелина и метилдопы, при остром нарушении мозгового кровообращения и геморрагическом инсульте, расслоении аневризмы аорты, при АГ, связанной с применением кортикостероидов. ГК V-типа развиваются при таких заболеваниях, как острый тубулярный некроз, острый гломерулонефрит, обструкция мочевыводящих путей, первичный альдостеронизм, низкорениновая АГ, преэклампсия/эклампсия. Объем-зависимые ГК хорошо поддаются лечению диуретиками, спиронолактонами, антагонистами Ca^{+2} [23].

Менее изучены причины и патогенез ГК у больных с первичной АГ. Предполагается их связь с поражениями ЦНС, дисфункцией мезодиаэнцефальной области, гормональными нарушениями, с малосимптомными органическими, сосудистыми, почечными повреждениями и дисфункциями, а также с эндокринными и метаболическими нарушениями [4].

В отечественной литературе доминирует представление о том, что почка у больных с первичной АГ, имеющих признаки дисфункции симпатико-адреналовой системы, поражается при кризовом течении АГ вторично. Она поэтапно вовлекается в патогенез заболевания, как орган-мишень, с развитием вначале дисфункции, а затем нефросклероза и с возможным исходом в первично сморщенную почку, с высоким риском развития ХПН [12,20].

Недостаточность знаний о патогенезе, методах профилактики и лечения ГК приводит к тому, что по-прежнему это осложнение хронической АГ является

одной из самых частых причин госпитализации населения страны в скорпомощные стационары.

Более 30 лет изучая эту проблему в многопрофильном стационаре и клинике кардиологии, мы попытались в настоящей работе подытожить и обсудить ряд полученных результатов.

Нами были проанализированы данные 1182 больных, доставленных в стационар 15 ГКБ бригадой «скорой медицинской помощи» в период с 1990 по 2006 гг., в связи с резким ухудшением течения артериальной гипертензии. Из них у 563 больных, в том числе у 374 женщин и у 189 мужчин, в возрасте от 19 до 67 лет, был поставлен диагноз «гипертонический» криз. Характер течения заболевания при этом соответствовал таким критериям:

1. Быстрое, от нескольких минут, повышение АД.
2. Прямая связь между скачком давления и симптоматикой нарушений коронарного (стенокардия, нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность) и мозгового кровообращения (головная боль, головокружение, судорожная активность, очаговая симптоматика, дисфункция центральных анализаторов, изменения психики, носовые кровотечения). Реже, и только у больных с хронической патологией органов ЖКТ, с изменениями функции желудка и кишечника (тошнота, рвота, боли в животе), с нарушениями деятельности почек (учащение мочеиспускания) и вегетативными нарушениями (озноб, потливость, мышечная дрожь).
3. Отсутствие тенденции к спонтанной нормализации АД и развитие осложнений, в т.ч. инсульта, инфаркта миокарда, сердечной астмы и отека легких, при несвоевременном проведении гипотензивной терапии.
4. Полное или частичное исчезновение органической и вегетативной симптоматики после снижения или нормализации АД.

Всем больным был выставлен диагноз «Гипертонический криз. Гипертоническая болезнь». В том числе – АГ I степени тяжести по классификации ВОЗ (1997) была диагностирована у 185, II степени – у 265 и III степени – у 103 больных. В группу сравнения нами было включено 619 больных, в том числе 207 мужчин и 412 женщин с АГ I–III степени тяжести, в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем $48 \pm 0,96$ года, ухудшение течения АГ у которых не соответствовало названным критериям гипертонического криза и у которых в процессе обследования предшествовавшего госпитализации не было выявлено данных за симптоматический генез гипертензии.

Из анализа мы исключали случаи с установленным ранее диагнозом симптоматических АГ: с почечной и вазоренальной, с токсическим зобом, тиреоидитами, опухолями надпочечников и гипофиза, с декомпенсированным сахарным диабетом, сердечной

недостаточностью, азотемией, с отечно-асцитическим синдромом.

Исследование проводили в несколько этапов. В первые 1–3 суток после госпитализации больных в стационар у них определяли биохимические, гормональные показатели, параметры центральной гемодинамики методом тетраполярной реографии, на 5–7 день исследовали состояние функции и структуры почек инструментальными методами, выполняли эхокардиографию, радиокордиографию, а через 18–22 дня оценивали динамику клиническо-биохимических, гормональных и гемодинамических параметров в процессе гипотензивной терапии. Характеристика методов исследования дана в предыдущей публикации [9].

Сравнение проводили у больных АГ с ГК и без них, а также сопоставляли данные в группах с частыми и редкими гипертоническими кризами.

Результаты исследования

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

- Эмоциональное напряжение – у 212 больных (37,6 %).
- Метеочувствительность – у 69 (12,2 %).
- Пароксизмальные нарушения сердечного ритма – у 48 (8,5 %).
- Эпилептиформный синдром – у 44 (7,8 %).
- Психоастенические состояния – у 34 (6 %).
- Физическая нагрузка – у 33 (5,9 %).
- Отмена гипотензивных препаратов – у 16 (2,8 %).
- Перегрев – у 14 (2,5 %).
- Без установленной причины – у 93 (16,5 %).

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

- боли в сердце – 26,1 %,
- головные боли – 24,5 %,
- головокружение – 14,6 %,
- тошнота – 8,7 %,
- рвота – 7,1 %,
- потеря сознания – 6,7 %,
- мышечная дрожь – 6,2 %,
- онемение руки, лица, языка – 5,9 %,
- нарушения зрения – 4,6 %,
- озноб – 4,3 %,
- фобии – 4,3 %,
- пароксизмальные аритмии – 3,9 %,
- сердцебиения – 3 %,
- потливость – 2,9 %,
- носовые кровотечения – 2,7 %,
- судорожный синдром – 2,3 %,
- одышка – 2,3 %,
- отек легких – 2 %,
- учащение мочеиспускания – 1,9 %,
- боли в животе – 1,4 %,
- расстройства речи – 1,2 %.

Сочетание трех и более клинических симптомов наблюдалось у 92 (16,3 %), двух симптомов – у

316 (56,1 %), у остальных 155 (27,5 %) больных был отмечен только один из симптомов (синдромов).

Изменения нервной системы и психики у больных с кризами

По частоте клинических проявлений у больных с кризами превалировала симптоматика неврологических и психических нарушений. Такие неврологические симптомы как головная боль, головокружение, потеря сознания, мышечная дрожь, онемение рук, лица, языка, нарушения зрения, расстройства речи, судорожный синдром, фобии, были выявлены у 70,3 % больных, симптомы дисфункции вегетативной нервной системы – озноб, потливость – у 6,2 %.

Вторыми по частоте были симптомы кардиальной дисфункции: боли в сердце, пароксизмальные аритмии, сердцебиения, отек легких, всего они были выявлены у 35 % пациентов. Кризы у 17,2 % больных сопровождались гастроэнтерологическими проявлениями: тошнотой, рвотой, болями в животе и еще реже – такими признаками дисфункции органов системы мочеотделения, как учащенное мочеиспускание – всего у 9,1 %.

Из причин, провоцирующих развитие ГК, наиболее частым, по нашим данным, было психоэмоциональное напряжение, которое предшествовало кризам более чем у трети больных. Дисфункции и заболевания психики и центральной нервной системы были одной из самых значимых групп причин, способствующих развитию кризов. Факторы стресса, хронические психические нарушения и изменения функции ЦНС, в том числе осложнившиеся судорожным синдромом, были выявлены нами более чем у 75 % исследованных больных (табл.1). Только у больных АГ с кризами диагностировались такие формы патологии психики как фобические неврозы, истерия, вегетативно-сосудистые пароксизмы.

Доля больных с симптоматикой эпилепсии в выборке составляла чуть менее 8 %. У всех без исключения пациентов в стационаре удавалось купировать судорожный синдром при нормализации АД и введении седативных препаратов, даже без назначения противосудорожных средств.

Участие психогенных факторов в патогенезе кризового повышения АД, возможно, осуществляется как за счет адренергической стимуляции структур сердечно-сосудистой системы при стресс-провоцирующих реакциях, так и участия в формировании механизмов миокардиальной и сосудистой гиперреактивности.

Изменения сердечно-сосудистой системы и гемодинамики при кризах

Функциональные причины формирования гиперреактивности миокарда у больных с хронической АГ в литературе чаще связывают с избыточной активностью центральных отделов симпатико-адреналовой системы, которая может формироваться при психи-

Таблица 1

Причины госпитализации, характер патологии психики и неврологические заболевания у больных артериальной гипертензией в группах с кризами и без них (число больных и процент от общего числа)

Заболевания и симптомы	1.АГ с кризами (n=563)	2.АГ без кризов (n=619)	p ₁₋₂
Неврологические причины госпитализации:			
Головная боль, головокружение	137(24,3 %)	136(22,2 %)	нд
Нарушение зрения	2(0,3 %)	17(2,7 %)	нд
Нарушение координации движений	16(2,7 %)	1(0,2 %)	нд
Потеря сознания	21(3,7 %)	35(5,5 %)	нд
Онемение руки	13(2,3 %)	2(0,4 %)	нд
Судороги	19(3,4 %)	0	нд
Диэнцефальные кризы	21(3,7 %)	0	нд
Неврологические заболевания:			
Число случаев	167(29,7 %)	146(23,6 %)	нд
Транзиторные ишемические атаки	23(4,1 %)	9(1,4 %)	нд
Инсульт	24(4,3 %)	43(6,9 %)	нд
Головная боль	106(18,8 %)	120(19,4 %)	нд
Синдром эпилепсии	15(2,7 %)	9(1,4 %)	нд
Вертебро-базиллярная недостаточность	16(2,8 %)	10(1,6 %)	нд
Дисциркуляторная, токсическая энцефалопатия	14(2,5 %)	9(1,4 %)	нд
Посттравматическая энцефалопатия	30(5,3 %)	17(2,8 %)	нд
Синкопальные состояния	15(2,7 %)	16(2,6 %)	нд
Плече-лопаточный периартериит	8(1,4 %)	1(0,2 %)	нд
Неврит тройничного нерва, кохлеарный неврит	9(1,6 %)	10(1,6 %)	нд
Аневризма средней мозговой артерии	7(1,2 %)	2(0,3 %)	нд
Арахноидит, менингит	15(2,7 %)	9(1,4 %)	нд
Диэнцефальные кризы	8(1,4 %)	0	нд
Изменения психики:			
Число случаев	76(13,5 %)	59(9,5 %)	нд
Астено-невротический синдром	38(6,7 %)	17(2,7 %)	нд
Психопатия	7(1,3 %)	0	нд
Депрессия	15(2,7 %)	8(1,4 %)	нд
Истерия	8(1,4 %)	0	нд
Фобический невроз	7(1,3 %)	0	нд
Шизофрения	0	5(0,8 %)	нд
Вегетативно-сосудистые пароксизмы	8(1,4 %)	0	нд

ческих нарушениях, длительном стрессе, гипоталамо-гипофизарных дисфункциях, при таких формах эндокринных заболеваний как гипертиреоз, а также при опухолях хромаффинной ткани, в том числе при феохромоцитоме и параганглиомах [10,14,19].

Морфологические изменения и механизмы, обусловленные ремоделированием левого желудочка, также могут играть существенную роль в развитии гиперреактивности миокарда, поскольку при гипертрофии миокарда значительно меняется интенсивность сократительного ответа желудочков сердца на адреностимулирующие воздействия и продолжительность их сокращения [2].

В своем исследовании мы не нашли подтверждения тому, что гипертрофия миокарда может быть существенным и значимым фактором в механизмах развития ГК, так как частота гипертрофии ЛЖ мало отличалась в группах больных и была практически идентичной и при лабильной, и при стабильной АГ и,

в подавляющем числе случаев, имела концентрический характер.

Выраженность гипертрофии ЛЖ также, по нашим данным, не являлась существенным фактором в развитии гемодинамических изменений при ГК, что, принимая во внимание частую связь кризов с психогенными факторами, стрессом и дисфункциями ЦНС, может свидетельствовать о преимущественном значении именно центральных адренергических механизмов гиперфункции сердца, а не о роли процессов, вызывающих патологию миокарда и дисфункцию его внутриорганного адренорецепторного аппарата.

Об этом, видимо, свидетельствуют и сходные значения частоты нарушений ритма и проводимости у больных с ГК и без них. У 9 % больных пароксизмальные нарушения ритма развивались одновременно с ГК. Более чем в половине случаев это была пароксизмальная форма мерцания и трепетание предсердий, в остальных – наджелудочковые тахикардии. Более

чем в половине случаев мерцания и трепетания предсердий у больных удавалось одновременно и восстановить синусовый ритм с помощью противоаритмической терапии кордароном, соталексом, новокаиномидом и купировать ГК назначением антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, АПФ-ингибиторов. Меньше чем у половины этих больных удавалось купировать криз и нормализовать АД при сохраняющейся тахикардии. При наджелудочковых тахикардиях все случаи пароксизма были купированы введением антагонистов кальция, новокаинамида, лидокаина. Нормализацию АД также удалось достичь практически у всех больных.

Нозология и частота сердечно-сосудистой патологии мало отличались в сравниваемых группах больных АГ с кризами и без них, как по клиническим данным, так и по результатам инструментального исследования.

Наши данные позволяют предполагать, что в развитии ГК наибольшее значение имеют не столько структурные изменения сердца и артериальных сосудов, сколько нарушения их функциональной активности, в том числе повышение чувствительности миокарда и его проводящей системы к психогенным воздействиям и прессорным стимулам.

Изучение вопроса о причинах более частого развития ГК у части больных АГ привело нас к пониманию того, что в их основе также лежит гиперкинетический тип функционирования ССС и при этом отмечается более устойчивое к гипотензивной терапии течение АГ (табл.2). Гемодинамику больных с частыми кризами характеризовали увеличенный сердечный выброс, сниженная сосудистая резистентность и низкий градиент АД на руках.

Напротив, при редких кризах чаще встречались выраженные изменения аорты и артерий глазного дна: признаки склерозирования, уплотнения и кальциноза грудной аорты, изменения одновременно и артерий и вен глазного дна, при выраженном повышении общего сосудистого сопротивления кровотоку и высоком градиенте диастолического АД на плечевых артериях.

Полученные данные позволяют предположить, что частые кризы могут развиваться только при наличии у больных с хронической АГ сохранной способности к резкому увеличению сердечного выброса и частоты сердечных сокращений без значительного повышения периферического сосудистого сопротивления кровотоку. Напротив, изменения, приводящие к выраженному атеросклеротическому поражению и ремоделированию магистральных сосудов и артерий в нескольких сосудистых бассейнах, видимо, являются гемодинамическим ограничением для развития ГК.

Согласно литературным данным, изменения симметричности АД на руках могут отражать как выраженность процессов ремоделирования артерий бра-

хиоцефального ствола, в том числе при АГ, атеросклерозе, кальцинозе, сахарном диабете, васкулитах, так и индивидуальные особенности развития сосудов этого бассейна.

В нашем исследовании у больных с ГК градиент диастолического АД колебался в пределах 8–40 мм рт.ст., а в группе больных без кризов отклонения показателя составляли от 0 до 50 мм рт.ст., различие средних – на 6,8 % (было недостоверным). Из чего мы можем предполагать, что выраженность асимметрии АД на руках и патологические процессы, с ней связанные, не оказывают выраженного влияния на характер тех гемодинамических нарушений, которые приводят у больных с АГ к развитию ГК.

Больные с ГК имели исходно достоверно более высокие уровни среднего систолического АД, были более резистентны к проводимой гипотензивной терапии: им чаще приходилось назначать три и более гипотензивных препарата для контроля АД, реже удавалось нормализовать АД немедикаментозными методами, у них оставался выше уровень САД в конце стационарного периода проведения гипотензивной терапии. Тенденция к различию в уровне систолического АД у больных с кризами сохранялась и после курса гипотензивной терапии, в том числе с применением бета-адреноблокаторов.

При анализе случаев резистентного к гипотензивной терапии течения АГ мы установили, что оно имело место у 16 % больных с кризами и только у 4 % больных без кризов. У больных с кризами признаки резистентности к гипотензивной терапии наблюдались в 3,8 раза чаще, чем без кризов, в основном у тех больных, в комплексное лечение которых не добавлялись бета-адреноблокаторы.

Полученные нами данные позволяют предполагать, что изменения функциональной активности сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных АГ с ГК являются хроническим состоянием, сохраняются и в период проведения гипотензивной терапии в стационаре и могут быть одним из условий для рецидивирования кризов, в первую очередь у тех больных, которые не получают гипотензивную терапию бета-адреноблокаторами.

Характер гормональных и метаболических изменений при кризах

Гормональные и метаболические изменения у больных с кризами и у экспериментальных животных, как было показано в ранее проведенных клинических исследованиях и на моделях, имеют тесную связь ГК со стрессорными факторами, с выраженными изменениями психики и хронической патологией ЦНС [13,17]. Такая закономерность также была показана для нейроэндокринных кризов при гипоталамическом синдроме [19], при гипоталамо-мезодиазальных кризах у больных с такими эндокринными

Таблица 2

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

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

заболеваниями как феохромоцитомы, инсулинома, первичный гиперальдостеронизм [14], а также при климактерическом синдроме [16].

У больных первичной АГ с ГК, мы выявили несколько типов гормональных изменений, связанных с гиперфункцией передней доли гипофиза, в том числе увеличение концентрации в плазме крови гонадотропинов ЛГ, ФСГ, пролактина – у женщин репродуктивного и менопаузального периодов жизни, тиреотропина – как у мужчин, так и у женщин (табл.3).

Нефизиологически высокий уровень гонадотропинов передней доли гипофиза (ПРЛ, ЛГ, ФСГ) в крови женщин большинство исследователей вопроса считает одним из условий развития сосудистых и гипертензивных кризов в периоде эволюционной менопаузы или после оперативного удаления яичников. У большинства женщин ГК протекают на фоне гиперкинетического кровообращения, с симптоматикой “приливов”, признаками дисфункции мезодienceфальной области мозга и разнообразной вегетативной симптоматикой. Чаще всего они протекают с выраженной тахикардией и тахикардиями и трактуются как варианты “симпато-адреналовых кризов с дисэнцефальной дисфункцией” [14,21].

Можно предположить, что быстрый, высокий подъем АД при таких кризах развивается в ответ на психический, физический, термический и др. виды стресса, в условиях низкого порога возбуждения центральных адреналовых структур, в первую очередь у тех женщин, у которых имеется высокий уровень концентрации гонадотропинов в крови и в сочетании с низким содержанием половых стероидов – эстрогенов и прогестина. Диспропорция в уровне гонадотропинов и гормонов яичников считается одним из условий развития симпато-адрена-

ловых кризов у женщин в менопаузе и раннем периоде менопаузы, в условиях угасания гормонсинтезирующей функции яичников [16]. Имеются также единичные сведения о том, что уровень пролактина в плазме крови у женщин больных с хронической АГ может быть существенно связан с увеличением частоты хронических психических заболеваний и синдромов [4].

Известно, что высокий уровень в крови другого тропного гормона передней доли гипофиза – тиреотропина – у больных АГ и экспериментальных животных тесно связан с механизмами развития синдрома гипердинамического кровообращения [5].

Данные нашего исследования подтвердили значимость изменений уровня тиреотропина и тиреоидных гормонов в развитии кризов у больных с АГ. Соответственно, клинические признаки гипертиреоза выявлялись в два и более раз чаще, а гипотиреоза – в два раза реже, чем у больных без кризов. Изменения экоструктуры и увеличение железы встречались значительно чаще у больных с кризами, у них же на треть выше был уровень тиреотропина.

Еще одним из вариантов гормональных изменений у больных с ГК были гиперальдостеронизм и признаки изменения чувствительности коры надпочечников к кортикотропину АКТГ (табл.4). Этим изменениям соответствовали такие поражения и изменения надпочечников, как кисты, микроаденомы и увеличение органа. По данным инструментальной диагностики, они были выявлены нами только у больных с кризами, их доля составляла более 8 %. Эти изменения сочетались с различиями в активности ренина в плазме периферической и крови из почечных вен. Она была в 2 раза ниже у больных с ГК, имевших признаки гиперальдостеронизма.

Таблица 3

Базальный уровень гонадотропных гормонов в плазме крови и их суточное выведение с мочой у женщин с гипертоническими кризами и без кризов ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы больных	Пролактин (мкЕд/мл)	ЛГ в плазме (мЕд/мл)	ЛГ в моче (мкг/сутки)	ФСГ в плазме (мЕд/мл)	ФСГ в моче (мкг/сутки)
1.ТАГ с кризами	342±65 (74–10000) n=41	29,9±4,9 (2,9–71) n=39	7,5±1,3 (0,5–15,8) n=37	31,7±6,5 (2,9–94) n=38	16,6±6,3 (0,5–100) n=37
2.ТАГ без кризов	309±36 (103–1100) n=37	20,5±3,8 (0,2–36) n=35	7,0±1,9 (0,2–36) n=38	23,2±4,9 (0,1–86) n=34	13,6±5,0 (0,2–76) n=38
Δ%	+9,6	+31,4	+6,7	+26,5	+18,1
p_{1-2}	>0,3	>0,1	>0,5	>0,2	>0,3
3.ТАГпри МП с кризами	264±53 (110–730) n=32	46,7±4,6 (20–71) n=32	9,7±1,5 (0,5–13,4) n=30	51,6±6,7 (25–94) n=31	24,3±10,1 (3,5–100) n=30
4.ТАГпри МП без кризов	201±25 (126–318) n=28	43,4±6,2 (19–78) n=28	11,9±4,1 (4,2–36) n=27	45,5±8,2 (34–86) n=28	22,6±7,1 (3,3–76) n=27
Δ%	+23,9	+7,1	-18,5	+11,8	+7
p_{3-4}	>0,2	>0,3	>0,3	>0,2	>0,5
5.САГ с кризами	358±36 (69–1120) n=52	33,0±3,7 (2,8–92) n=51	9,0±2,4 (0,5–56) n=34	36,2±4,9 (0,2–115) n=51	22,6±7,1 (0,1–140) n=34
6.САГ без кризов	319±31 (38–1150) n=44	30,3±4,7 (0,5–100) n=41	6,7±1,7 (0,5–28) n=29	38,0±6,2 (3,7–120) n=40	11,1±4,7 (0,9–89) n=29
Δ%	+10,9	+8,2	+25,5	-4,7	+50,9
p_{5-6}	>0,3	>0,3	>0,2	>0,3	>0,1
7.САГ при МП с кризами	332±46 (69–1120) n=42	42,4±4,0 (3,5–93) n=38	10,7±3,1 (0,5–56) n=28	48,3±5,5 (10–115) n=39	28,3±9,1 (0,1–140) n=28
8.САГпри МП без кризов	299±34 (38–622) n=28	45,6±6,5 (15–100) n=26	6,4±2,3 (0,5–28) n=31	60,8±6,7 (5,8–120) n=27	15,6±7,2 (2–89) n=32
Δ%	+9,9	-7	+40,2	-20,5	+44,9
p_{7-8}	>0,2	>0,3	>0,2	>0,1	>0,1
9.Вся АГ с кризами	350±33 (10–1500) n=93	31,4±2,9 (2,8–92) n=90	8,2±1,2 (0,5–56) n=71	33,9±3,8 (0,2–115) n=89	19,6±4,5 (0,1–140) n=71
10.Вся АГ без кризов	314±22 (38–1150) n=81	25,4±2,8 (0,2–36) n=76	6,9±1,2 (0,2–36) n=67	30,6±3,7 (0,1–120) n=74	12,3±3,2 (0,2–89) n=67
Δ%	+10,3	+19,1	+15,8	+9,7	+37,2
p_{9-10}	>0,1	>0,1	>0,2	>0,3	>0,1
11.Вся АГ при МП с кризами	298±33 (69–1120) n=70	44,5±4,2 (35–92) n=54	10,2±1,5 (0,5–56) n=58	49,9±4,1 (10–115) n=70	26,3±6,4 (0,1–140) n=58
12.Вся АГ при МП без кризов	250±19 (38–622) n=56	44,5±4,2 (15–100) n=54	9,1±2,1 (0,5–36) n=58	53,1±5,0 (5,8–120) n=55	19,1±6,1 (2–89) n=59
Δ%	+16,1	0	+10,8	-6	+27,4
p_{11-12}	>0,2	>0,5	>0,2	>0,2	>0,2

По нашим данным, лабораторные показатели исследованных больных соответствовали классификационным признакам водносолевых кризов V-типа, описанных североамериканскими авторами [23]. Но при этом мы не выявили у них признаков задержки жидкости в организме. По данным клинко-инструментальных исследований, у них не было отмечено признаков накопления избытка жидкости в подкожной клетчатке, легких, в плевральной и брюшной полостях, несмотря на выявленное увеличение концентрации альдостерона в плазме и его экскреции с мочой. Не было отмечено нами и более высокого гипотензивного эффек-

та от применения диуретиков в этой группе больных с ГК.

Еще одним из видов метаболических изменений, характерных для больных с ГК, было увеличение уровня суточной экскреции с мочой циклического нуклеотида цАМФ и изменение соотношения цАМФ/цГМФ. Известно, что уровень этих нуклеотидов может в значительной степени определять тип реагирования бета-адренорецепторов с их агонистами, а его изменения могут влиять на чувствительность адренорецепторов сердечно-сосудистой системы к катехоламинам.

У больных с кризами чаще выявлялись признаки метаболического синдрома – такие, как выраженное

Таблица 4

Уровень альдостерона в плазме и в моче, кортизола и АКТГ в плазме у больных АГ с гипертоническими кризами и без кризов ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы больных	Альдостерон в плазме (пг/мл)	Альдостерон в моче (мкг/сутки)	Кортизол в плазме (нмоль/л)	АКТГ (пг/мл)	Кортизол/АКТГ
1.ТАГ с кризами	$n=35$ 215±29 (32–609)	$n=33$ 13,9±1,4 (1,8–27,7)	$n=35$ 340±32 (98–705)	$n=32$ 47±5,9 (19–137)	$n=32$ 11,7±2,0 (2,1–37,1)
2.ТАГ без кризов	$n=39$ 141±13 (36–340)	$n=39$ 11,1±0,95 (4–23,9)	$n=39$ 367±22 (125–620)	$n=38$ 45,8±6,9 (10–200)	$n=37$ 16,2±2,9 (1,8–62)
Δ%	+34,4 %	+20,1	-7,3	+2,6	-27,8
P_{1-2}	<0,03	>0,1	>0,2	>0,5	>0,05
3.САГ с кризами	$n=53$ 221±24 (48–600)	$n=46$ 13,7±1,9 (3,1–57,2)	$n=52$ 361±26 (62–930)	$n=47$ 42,8±4,4 (13–120)	$n=46$ 15,9±2,3 (2,5–62,4)
4.САГ без кризов	$n=43$ 216±27 (51–800)	$n=40$ 13,3±1,4 (6–32,7)	$n=43$ 406±39 (107–1040)	$n=40$ 49,9±5,9 (16–140)	$n=40$ 14,7±2,4 (1,3–52,6)
Δ%	+2,3	-2,9	-11,1	-14,2	+7,5
P_{3-4}	>0,5	>0,5	>0,2	>0,1	>0,2
5.Вся АГ с кризами	$n=89$ 218±17,4 (32–609)	$n=79$ 13,8±1,1 (1,8–57,2)	$n=87$ 350±19,4 (62–930)	$n=79$ 44,9±3,4 (13–137)	$n=78$ 13,8±1,4 (2,1–62,4)
6.Вся АГ без кризов	$n=82$ 178±13,5 (36–800)	$n=79$ 12,2±0,8 (4–32,7)	$n=82$ 386±19,5 (107–1040)	$n=78$ 47,7±4,3 (10–200)	$n=77$ 15,4±1,7 (1,3–62)
Δ%	+18,3	+11,6	-9,3	-5,9	-10,4
P_{5-6}	>0,1	>0,2	>0,1	>0,5	>0,2

ожирение, дислиппротеидемии, а в группе с частыми кризами отмечались и другие его симптомы – гипергликемия и тенденция к развитию базальной гиперинсулинемии. При сходной частоте случаев СД в группах больных, у пациентов с кризами был выше средний уровень гликемии и на треть чаще выявлялась базальная гиперинсулинемия, но не тяжелые формы СД и кетоацидоз.

По данным литературы, ожирение и другие компоненты метаболического синдрома могут быть связаны с формированием таких механизмов патогенеза кризов, как гиперсимпатикотония, повышение чувствительности сократительных и возбудимых структур миокарда, изменение реактивности сосудов сопротивления и микроциркуляции к прессорным аминам и типа взаимодействия адренорецепторов с агонистами [13].

Роль почечных поражений в развитии кризов

Согласно данным нашего исследования, почечные поражения и дисфункции имели существенное значение в развитии и прогрессировании хронической АГ как у больных с ГК, так и без кризов. Частота почечных поражений в группах больных АГ с кризами и без них существенно не различалась и составляла, по данным различных методов инструментальной диагностики, от 75 до 86 % при АГ с ГК и от 62 до 93 % – при АГ без кризов. Однако характер поражений в группах значительно различался. При кризовом течении АГ преобладали признаки заболевания почек воспалительного и дегенеративного характера: хроническое воспаление ЧЛС почек, хронический пиелонефрит одной и двух почек,

нефросклероз одной из почек с локализацией в полюсах и чашечно-лоханочной системе.

Для больных АГ без ГК были более характерны вазоренальные поражения, в том числе – со стенозированием почечных артерий, ангиосклерозом, изменением секреторной фазы ренограммы одной и двух почек, с уменьшением действующей паренхимы и со сморщиванием почек у части из них. Вазоренальные поражения сочетались у них и с таким признаком активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), как повышение активности ренина в плазме периферической крови и крови из почечных вен.

Оценивая роль почечных поражений в развитии АГ у больных с ГК, мы установили, что кризы чаще развивались у тех из них, которые имели ранее перенесенные заболевания органов МВС и их симптомы, расположенные нами по частоте убывания в следующем порядке: нефропатия беременных женщин, нефрит, мочекаменная болезнь, эклампсия у беременных и лейкоцитурия неуточненного генеза.

По данным инструментального исследования почек нами было установлено, что только у больных с кризами выявлялись такие формы патологии почек и органов МВС, как мочеточниково-лоханочный рефлюкс, укорочение обеих фаз ренограммы, сморщивание одной из почек, дольчатость почек, фибромаскулярная дисплазия почечных артерий, компрессия почечной артерии ножками диафрагмы (табл.5). Шесть из девяти форм такой патологии почек могут иметь, согласно данным литературы, генетическую природу [6].

Для больных АГ без кризов, напротив, были более характерны приобретенные заболевания почек, их

Таблица 5

Виды патологии почек, выявленные при инструментальной диагностике только в группах больных с кризами и только в группах больных без кризов (методы исследования)

Больные АГ с ГК (n=147)	Больные АГ без ГК (n=194)
1. Мочеточничково-лоханочный рефлюкс (рено., ДСП)	1. Гидронефроз почки (УЗИ)
2. Укорочение двух фаз ренограммы обеих почек (рено., ДСП)	2. Обструкция мочеточника конкрементом (экскр.)
3. Сморщенная почка (УЗИ)	3. Стриктура мочеточника (экскр.)
4. Дольчатая почка (ангио.)	4. Девиация аорты и подвздошных артерий (ангио.)
5. Фибромаскулярная дисплазия почечных артерий (ангио.)	5. Стеноз почечной артерии (ангио.)
6. Компрессия почечной артерии ножками диафрагмы (ангио.)	6. Стеноз добавочной почечной артерии (ангио.)
7. Сдавление почечной лоханки извне (экскр.)	7. Снижение перфузии двух почек (ДСП)
8. Дистопия двух почек (сцинти.)	8. Уменьшение одной почки (ДСП)
9. Птоз двух почек (сцинти.)	9. Замедление двух фаз одной или обеих почек (рено., ДСП)

Сокращения: рено.-ренорадиография, сцинти – статическая сцинтиграфия, ДСП-динамическая сцинтиграфия почек, УЗИ – ультразвуковая томография, экскр. – экскреторная урография, ангио.-рентгеноконтрастная ангиография.

сосудов и органов МВС (табл.5). Только в этой группе мы выявили такие поражения как гидронефроз почки, стриктуру мочеточника, обтурирующие конкременты в мочеточнике. Кризы практически не развивались у больных с такими вазоренальными поражениями, как изменения почечных артерий и инфраренального отдела аорты, стенозы почечных артерий, в т.ч. добавочной артерии, девиация аорты и подвздошных артерий.

Различался характер ренальных поражений и в группах больных с различной частотой кризов. Так, только в группе больных с редкими кризами выявлялись такие формы врожденной почечной патологии, как удвоение почек, подковообразная почка, поликистоз почек, и, напротив, такие формы патологии как мочекаменная болезнь (МКБ), сморщенная, застойная почка были выявлены нами только в группе больных с частыми кризами.

У больных с ГК мы выявили целый ряд аномалий развития и дисфункций почек, которые упоминаются в литературе в связи с генетическими нарушениями [6].

Наши данные позволяют предположить, что генетическая отягощенность по развитию АГ у больных с кризовым ее течением может сочетаться с наличием передающейся по наследству или возникающих во внутриутробном периоде развития плода аномалий и дисфункций почек и органов МВС. Среди них мы можем назвать мочеточничково-лоханочный рефлюкс, а, следовательно, и обусловленный им риск развития рефлюкс-нефропатии и пиелонефрита [7], дистопию и нефроптоз обеих почек – виды врожденной патологии, с которыми связан повышенный риск восходящего инфицирования мочевыводящей системы и развития пиелонефрита [6].

Еще один из выявленных нами вариантов патологии у больных с ГК – такой, как нарушение погло-

тельно-выделительной функции почек по типу укорочения обеих фаз ренограммы (секреторной и экскреторной) может, по нашему мнению, быть признаком частичной гипоплазии обеих почек.

Данные литературы, видимо, также подтверждают значимость в реализации наследственной предрасположенности к развитию АГ у молодых больных вариантов патологии почек со значительным уменьшением количества действующих нефронов [24]. Установлено, что при вариантах гипоплазии почки закономерно отмечается укорочение фаз ренограммы, в отличие от нефросклероза, при котором обе фазы чаще удлинены [11].

Еще одним из выявленных нами у больных с ГК вариантов гипоплазии почки может быть дольчатое ее развитие. Мы предполагаем, что аномальное формирование корковых и медуллярных структур почки в эмбриональном периоде у таких больных может приводить к изменению нормальной топографии внутрпочечных сосудов и уменьшению числа функционирующих нефронов.

С развитием ГК были связаны и два вида реноваскулярных генетических аномалий – фибромаскулярная дисплазия почечных артерий (ФМД) и компрессия почечной артерии ножками диафрагмы. Их значение в формировании механизмов кризового течения АГ не представляется нам до конца ясным, но можно предположить, что при ФМД генетически изменена не только структура гладкомышечного слоя меди сосудов, но и их эндотелий и его внутрисосудистый адренорецепторный аппарат, следствием чего может быть измененная реактивность артерий к эндогенным медиаторам САС.

У больных с высокой частотой кризов нами была отмечена и более высокая частота лабораторных и инструментальных признаков острого почечного поражения – таких, как выраженные нарушения поглотитель-

но-выделительной функции почек и изменения мочевого синдрома. В то же время, обструктивные поражения почек типа гидронефроза, стриктуры и конкремента мочеточника, не были характерны для больных с ГК и выявлялись только у больных без кризов.

Полученные данные позволяют нам предположить, что у больных с АГ, имеющих признаки активного воспаления и повреждения почек, кризы могут развиваться более часто, чем при формах поражения органа в исходе патологических процессов, в том числе приводящих к уменьшению числа действующих структур почек, снижению их поглотительно-выделительной функции и сморщиванию органа.

Заключение

Таким образом, сочетание факторов стресса, патологии психики, неврологических заболеваний и дисфункций превалируют среди возможных причин развития гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией. Эти изменения закономерно сочетаются у них с признаками гиперпродукции таких гормонов передней доли гипофиза, как гонадотропины и тиреотропин, коры надпочечников — минералокортикоида альдостерона — и, возможно, играют роль в патогенезе заболевания и определяют характер нарушений центральной гемодинамики. В период криза для них характерен гиперкинетический тип гемодинамики с тахикардией, с высоким сердечным выбросом и низким общим периферическим сопротивлением

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Чихладзе Н.М., Сергакова Л.М. и др. Структурное и функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных первичным альдостеронизмом // Тер. архив.-1999.-№ 9.-С.13–19.
2. Бойцов С.А. Сердце, как орган-мишень при артериальной гипертензии // В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.-2005.-Медиа Медика.-С.201–216.
3. Голиков А.П. Гипертонические кризы // В кн. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней.-Киев.-1985.-С.143–157.
4. Евсиков Е.М. Современные представления о природе и механизмах гипертонических кризов у женщин // В сборнике научных работ посвященных 15-летию 15 ГКБ г.Москвы. "Актуальные вопросы клинической медицины" / Под ред. проф. А.А. Гринберга.- 1996.-С.40–45.
5. Жилкова Н.Н., Татаркина Н.Д., Глушков Ю.А. Посттиреотоксическая артериальная гипертензия // Проблемы эндокринологии.-1988.-№ 6.-С.21–24.
6. Игнатова М.С. Наследственные и врожденные нефропатии // В кн. Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.-2000.-С.337–371.
7. Кухтевич А.В. Рефлюкс-нефропатия // В кн. Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.-2000.-С.407–412.
8. Кушаковский М.С. Клинико-патогенетические формы гипертонических кризов и неотложная помощь при них // Международные медицинские обзоры.-1994.-№ 5.-С.305–308.
9. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М., Шарипов Р.А. Кризовое течение артериальной гипертензии. Роль почечных нарушений // Рос. кард. ж.-2007.-№ 4.-С.2–10.
10. Моррис Д., Сауэрс Д. Феохромоцитома // В кн. Эндокринология / Под ред. Н.Лавина.-М., Практика.-1999.-С.205–218.
11. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Радиоизотопная ренография // В кн. Диагностика и лечение болезней почек.-М.ГЭОТАР-МЕД.-2002.-Гл.2.-С.55–58.
12. Мухин Н.А., Фомин В.В. Поражения почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия) // В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.-М. Медиа Медика.-2005.-С.265–288.
13. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.Н., Железных Е.В. Симпатическая гиперактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями: подходы к фармакотерапии // Врач.-2004.-№ 7.-С.4–8.
14. Прихожан В.М., Гайдина Г.А., Козлов Г.И. Гипоталамо-мезэнцефальные кризы при эндокринных заболеваниях // Проблемы эндокринологии.-1988.-№ 6.-С.38–41.
15. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации / Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии (ДАГ1) // Русский мед. журнал.- 2000.-№ 8.-С.318–346.
16. Сметник В.П. Состояние нейро-эндокринной системы при физиологическом течении климактерического периода и при климактерическом синдроме / Климактерический синдром / Под ред. В.П. Сметник и др.-М.-1988.-С.7–29.
17. Сучков В.В., Шлаин В.А., А.Д. Сизов. Особенности измененный системного и регионарного кровообращения в начальных стадиях артериальной гипертензии с точки зрения гемодинамического и энергетического сопряжения // В сб. Артериальная гипертензия / Под ред. И.К. Шхвацабая, Дж.Х. Лара. Сочи.-1978.-Москва.-1980.-С.110–123.
18. Чихладзе Н.М., Бронштейн М.Э., Казеев К.Н. и др. Кризовое течение артериальной гипертензии у больных с первичным

- гиперальдостеронизмом//Кардиология.-1989.-№ .11.-С.95–99.
19. Шеффер Д.Г. Гипоталамические (диэнцефальные) синдромы. М., Медицина 1971.
 20. Шхвацабая И.К., Юренев А.П., Коздoba О.А. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии//Кардиология.-1986.-№ 1.-С.75–80.
 21. Эрина Е.В., Некрасова А.А., Першакова Л.П. и соавт. Состояние гипоталамо-гипофизарных механизмов и ряда гумо-ральных систем при артериальной гипертензии, протекающей с кризами / В сб.Артериальная гипертензия/Под ред.И.К.Шхвацабая, Дж.Х.Лара.Сочи.1978.Москва.М.-1980.-С.259–271.
 22. Gifford R.W., Schlant R.C. Management of hypertensive crises// JAMA-1991.-V.266.-С.829–835.
 23. Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Management of hypertensive crisis: the scientific basis for treatment decisions// Am. J.Hypertens.-2001.-V.14.-P.1154–1167.
 24. Keller G., Zimmer G., Mall G., Ritz E., Amann K.Nephron number in patients with primary hypertension//N. Engl. J. Med.-2003.-N2.-P.101–108.
 25. Lesson L.L. How mechanistically diagnose and correctly treat a hypertensive crisis//Am.J.Hypertens.-2002.-V.14(9).-P.837–854.
 26. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension.-2003.-V.42.-P.1206–1252.

Abstract

To identify the causes and mechanisms of hypertensive crisis development in primary arterial hypertension (AH), complex clinical, biochemical, hormonal, hemodynamic and instrumental examination was performed in 563 patients (189 men, 374 women aged 25–66 years) with Stage I–III primary AH (WHO classification, 1997) and hypertensive crises. The control group included 619 patients (207 men, 412 women aged 31–66 years) with crise-free Stage I–III primary AH. Intracardial and central hemodynamics was assessed by echocardiography, tetrapolar rheography, and radiocardiography. Instrumental urologic examination included renoradiography, static and dynamic renal scintigraphy, ultrasound and computed renal and suprarenal tomography, excretory urography, and selective angiography of renal arteries if necessary. Glomerular filtration rate was assessed by endogenous creatinine clearance, and microproteinuria – by urinary excretion of albumin and beta-2-microglobulin. Plasma levels of hypophysis, thyroid, parathyroid, suprarenal and gonad hormones, as well as excretion of FSH, LH, aldosterone, and cyclic nucleotides was measured by radio-immunologic methods.

Stressogenic, psychogenic, and neurological factors influenced hypertensive crisis development and pathogenesis among more than two-thirds of primary AH patients. Hyperkinetic circulation during the crise was not explained by left ventricular hypertrophy, remodelling, or chronic pathology. Aortal and retinal pathology was more prevalent in crise-free AH patients. Crise AH course was associated with hyper-secretion of hypophyseal gonadotropins and thyrotropin, suprarenal aldosterone, and changes in the ratio of cyclic nucleotides excreted with urine.

Renal pathology and dysfunction at complex clinical and instrumental examination was observed in more than two-thirds of AH patients with hypertensive crises, with high prevalence of chronic uni- or bilateral renal inflammation, nephrosclerosis in calices and renal poles. Renal artery stenosis, with uni- or bilateral changes in renogram secretory phases, functioning parenchyma reduction, and increased plasma renin activity, was less prevalent. Disturbed nitrogen-excretory and filtration renal functions were not directly related to hypertensive crise development.

Keywords: Arterial hypertension, crises, hemodynamics, hormonal regulation, renal function and pathology.

Поступила 21/05-2008

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Белов В.В., Харламова У.В.

Челябинская государственная медицинская академия

Резюме

Обследовано 100 мужчин с НС. Пациенты рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и лечению. В группе вмешательства (n=49) проводили НИЛИ, в группе сравнения (n=51) – плацебо-вмешательство. Исследование показателей СРО, нитроксидэргической системы, липидограммы проводили на 2-е и 9-е сутки. ТФН оценивали на 16–18-е сутки с помощью велоэргометрии (ВЭМ).

Под действием НИЛИ у больных НС показано достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена, нормализация содержания ТБК-продуктов, повышение уровня нитритов. Лазерная терапия больных НС сопровождалась достоверным повышением переносимости физической нагрузки у больных II и III классов тяжести НС.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, свободно-радикальное окисление, нитроксидэргическая система, ВЭМ, низкоинтенсивное лазерное излучение.

Совершенствование методов лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжает оставаться одним из актуальных аспектов кардиологии в связи с непрерывным нарастанием заболеваемости, высокими показателями инвалидизации и смертности больных [9]. К настоящему времени модифицированным (прежде всего окисленным) липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) приписывается ключевая роль на всех этапах атерогенеза. Одним из факторов, способствующих повышенному образованию окисленных ЛПНП (оЛПНП), является супероксиданион, образующийся в избытке на фоне угнетения антиоксидантной системы (АОС) у больных нестабильной стенокардией (НС) [8]. Супероксиданион взаимодействует с оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита, стимулирующего воспалительные процессы в сосудах, перекисное окисление липидов (ПОЛ), ослабляющее механизмы защиты от других свободных радикалов, что способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе НС [4]. Вместе с тем, результаты изучения процессов свободно-радикального окисления (СРО) и системы L-аргинин-оксид азота в их взаимодействии у больных НС немногочисленны и противоречивы [4,8]. Значительный положительный опыт использования низкоинтенсивного лазерного излучения крови (НИЛИ) открывает возможности применения его у больных ИБС. Воздействие НИЛИ сопровождается рядом терапевтических эффектов: анальгезирующим, антиаритмическим, гипотензивным, что связывают с улучшением функции эндотелия, реологических свойств крови, микроциркуляции, активацией антиоксидантной системы, повышением резистентности организма [12]. Вместе с тем, несмотря на широкое использование НИЛИ в кли-

нике, преобладает эмпирический подход в обосновании указанного метода лечения. Многие механизмы действия и пути реализации лечебного действия НИЛИ до сих пор остаются нераскрытыми, обсуждаются возможные первичные акцепторы энергии гелий-неонового лазерного излучения – молекулы ферментов антиоксидантной защиты, восстановленный гемоглобин, ферменты дыхательной цепи, циклические нуклеотиды, NO – синтетазы [2,10,12]. Оценка влияния НИЛИ на показатели СРО, нитроксидэргической системы, толерантности к физической нагрузке (ТФН) у больных НС неоднозначна. Комплексная оценка обоих звеньев единой системы, функционирующей на основе производства активных кислородных метаболитов, ТФН у больных НС при НИЛИ практически отсутствует.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния НИЛИ на показатели нитроксидэргической системы, процессов СРО, ТФН у больных НС в зависимости от класса НС по С.Намм и Е. Braunwald, 2000.

Материал и методы

Под наблюдением находились пациенты, поступившие в кардиологическое отделение ГKB № 8 г. Челябинска в период с 2004–2005годы. Критерии включения в исследование: клинические признаки нестабильной стенокардии, возраст 40–65 лет, мужской пол, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: лабораторные, инструментальные признаки инфаркта миокарда на момент поступления, аритмии на момент поступления (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальные тахикардии, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада II и большей степени, ЖЭС III и большей градации по Лауну),

Таблица 1

Динамика показателей липидограммы, нитроксидэргической системы, СРО (M±m)

Показатели	Группа вмешательства (n=49)		Группа сравнения (n=51)		Группа контроля (n=28)	p
	2 сутки	9 сутки	2 сутки	9 сутки		
ОХС, ммоль/л	5,41±0,21*	4,90±0,21**	5,51±0,26*	5,92±0,29	5,01±0,03	p3<0,001
ТГ, ммоль/л	2,10±0,19*	1,61±0,12**	1,91±0,11*	1,81±0,15	1,27±0,06	p3>0,05
ХсЛПВП, ммоль/л	1,10±0,02	1,21±0,03	1,17±0,02	1,15±0,02	1,17±0,04	p3>0,05
ХсЛПНП, ммоль/л	3,41±0,21*	2,88±0,20**	3,71±0,25*	4,10±0,26	3,70±0,22	p3<0,05
ТБК, нМ/мл	4,17±0,13*	3,57±0,11**	3,83±0,11*	4,13±0,17	3,56±0,13	p3<0,05
NO ₂ , ммоль/л	17,6±1,85	25,13±2,13**	13,7±1,50	22,23±1,17**	15,82±2,41	p3>0,05
NO ₃ , ммоль/л	8,16±0,52*	12,31±0,63**	9,56±0,55*	9,53±0,49	12,00±6,99	p3<0,05

Примечание: * - различия показателей достоверны у больных обеих групп на 2-е сут и в контроле (p<0,05), ** - различия показателей достоверны внутри групп на 2-е и 9-е сут (p<0,05), p - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения на 9-е сутки

хроническая сердечная недостаточность IIА стадии и выше, онкозаболевания, острые инфекции, анемия, геморрагические диатезы, внутрисосудистый гемолиз, психические заболевания. В исследование были включены 100 мужчин (средний возраст – 54±1,0лет) с ИВ (n=11), IIВ (n=64), IIIВ (n=25) классами тяжести ИС по С.Намм и Е.Враунвальд, 2000.

Все больные были сопоставимы по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и получали стандартную терапию в соответствии с Российскими рекомендациями, 2004г. Методом сплошной выборки с помощью генератора случайных чисел пациенты были рандомизированы на 2 группы. В группе вмешательства (n=49) проводили внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК), в группе сравнения (n=51) – плацебо-вмешательство. Эффект плацебо обеспечивался введением плацебо-световода в кубитальную вену, без подключения генератора лазерного излучения. В группу здорового контроля включили 28 практически здоровых мужчин сопоставимого возраста. Сроки начала проведения курса лазеротерапии – 2 сут. с момента госпитализации, длительность курса – 7 ежедневных процедур; экспозиция излучения – 30 мин. на 1 процедуру. Для ВЛОК использовали аппарат АЛОК-1 (длина волны 630 нм, мощность излучения на выходе световода 1 мВт). Биохимические исследования у пациентов

обследуемых групп проводились на 2-е и 9-е сутки. Концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), ТБК-продуктов (ТБК) определяли в соответствии с рекомендациями И.А. Волчегорского, Э.Н. Коробейниковой [11]. Исследование концентрации метаболитов оксида азота – нитритов (NO₂), нитратов (NO₃) сыворотки крови – осуществляли по методу Емченко Н.Л. и соавт. [5]. ТФН оценивалась с помощью велоэргометрической пробы (ВЭМ) по протоколу Брюса на 16–18-е сутки от начала госпитализации.

Результаты обрабатывались с помощью пакета программ “Statistica”6,0. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), стандартная ошибка среднего (m). Проверка нормальности распределения показателей осуществлялась по критерию ХИ-квадрат и статистической гипотезе равенства нулю асимметрии и эксцесса. Анализ проводился на основе допущения, что все пациенты получали лечение (intention-to-treat analyses). Парные сравнения средних проводились по критерию Стьюдента, множественные – с помощью дисперсионного анализа. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Таблица 2

Показатели нагрузочного теста (M±m)

Показатели	Группа вмешательства (n=49)	Группа сравнения (n=51)	Группа контроля (n=28)	p
Мощность, Вт	88,01±77,50*	64,82±62,50*	138,21±45,01	p<0,05
Общее время непрерывной нагрузки, мин	5,45±3,87*	3,44±4,25*	8,52±4,06	p<0,05
Двойное произведение	206,95±111,25*	174,87±113,3*	257,31±2,07	p<0,05

Примечание: * – различия показателей достоверны у больных обеих групп и в контроле (p<0,05), p – достоверность различий между группами вмешательства и сравнения.

Таблица 3

Средние значения показателей нагрузочного теста в зависимости от класса НС по С.Намм и Е.Браунвальд, 2000 ($M \pm m$)

Класс НС	Показатели	Группа вмешательства	Группа сравнения	p
I	Мощность, Вт	82,5±24,2 (n=4)	77,5±12,8 (n=7)	p>0,05
	Общее время непрерывной нагрузки, мин	6,68±1,4	4,24±0,8	p>0,05
	Двойное произведение	169,0±16,3	189,7±18,1	p>0,05
II	Мощность, Вт	88,6±6,6 (n=34)	65,1±6,7 (n=30)	p<0,05
	Общее время непрерывной нагрузки, мин	5,4±0,3	3,48±0,3	p<0,001
	Двойное произведение	213,5±10,3	179,1±8,9	p<0,05
III	Мощность, Вт	88,2±7,2 (n=11)	56,1±9,6 (n=14)	p<0,05
	Общее время непрерывной нагрузки, мин	5,1±0,4	2,84±0,5	p<0,05
	Двойное произведение	205,9±16,5	157,0±14,4	p<0,05

Примечание: p - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения.

Результаты и обсуждение

Показатели липидограммы, нитрооксидэргической системы, СРО у пациентов обследованных групп представлены в табл. 1.

По результатам проведенного исследования выявлено, что у всех обследованных больных до начала лечения концентрации ОХС, ТГ, ХсЛПНП были достоверно выше указанных показателей в группе контроля. На 9-е сутки в группе сравнения уровни вышеуказанных показателей достоверно не отличались от таковых на 2-е сутки, в то время как в группе вмешательства отмечено достоверное снижение уровней ОХС, ТГ, ХсЛПНП в сравнении с результатами исследования концентраций липидов до начала лечения. Статистически значимых отличий концентраций ХсЛПВП в группах не выявлено. При изучении показателей системы СРО в обеих группах до начала лечения отмечено достоверное увеличение уровня ТБК в сравнении с группой здорового контроля. На 9-е сутки в группе сравнения концентрации ТБК достоверно не отличались от таковых на 2-е сутки. В группе вмешательства выявлено достоверное снижение уровня ТБК на 9-е сутки. При оценке показателей конечных метаболитов оксида азота выявлено отсутствие статистически значимой разницы концентраций нитратов в группах. Концентрации нитритов до начала лечения в обеих группах оказались ниже, чем в группе контроля. На 9-е сутки отмечено недостоверное повышение уровня нитритов в группе вмешательства.

Результаты исследования показателей нагрузочного теста у обследованных групп больных представлены в табл. 2. Показатели пробы с физической нагрузкой в обеих группах оказались ниже, чем в группе здорового контроля. Отмечено, что в группе вмешательства общее время непрерывной нагрузки, мощность нагрузки, двойное произведение достоверно выше, чем в группе сравнения.

В табл. 3 приведены результаты ВЭМ у больных НС в зависимости от класса НС по С.Намм и Е. Braunwald, 2000. Как следует из таблицы, у пациентов II и III классов НС в группах вмешательства общее время непрерывной нагрузки, мощность нагрузки, двойное произведение достоверно выше, чем в группе сравнения. Статистически значимых отличий показателей нагрузочного теста у больных I класса НС в указанных группах не выявлено. Данный факт, по мнению ряда авторов, может быть обусловлен тем, что действие квантовой энергии проявляется в большей мере у пациентов с более тяжелым течением заболевания [3].

Случаев ухудшения течения НС на фоне лазеротерапии зафиксировано не было. Выявленное снижение атерогенных показателей липидного обмена под действием НИЛИ, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено улучшением функционирования липид-транспортной системы, возможным устранением блокады рецепторного транспорта ЛПНП, быстрым удалением оЛПНП макрофагами, активированными НИЛИ [7,12]. После курса НИЛИ нами выявлено снижение интенсивности окислительного стресса. Вместе с тем, ранее нами было показано, что НИЛИ у больных инфарктом миокарда не оказывает влияния на показатели системы ПОЛ-АОС, что может быть обусловлено разной степенью отклонения исходных показателей ПОЛ-АОС от нормальных значений при различных формах ИБС [1]. Уменьшение содержания ЛПНП, наряду с уменьшением активности СРО, снижает способность ЛПНП окисляться и оказывать повреждающее действие на эндотелий, препятствует разрушению оксида азота (NO), деградации его до пероксинитрита [6]. Вместе с тем, увеличение концентрации метаболитов оксида азота может быть обусловлено распадом нитрозильных комплексов гемоглобина при лазерном облучении с высво-

бождением NO, стимуляцией индуцибельной NO-синтетазы [2,10]. Мы полагаем, что повышение ТФН, в известной мере, связано с улучшением функции эндотелия, снижением интенсивности окислительного стресса. В свою очередь, нормализация показателей СРО, нитрооксидэргической системы приводит, по мнению ряда авторов, к устранению дефицита поступления в клетки полиеновых жирных кислот вследствие уменьшения блокирования их транспорта. Компенсация дефицита полиеновых жирных кислот приводит к оптимизации физико-химических свойств клеточной мембраны с последующим восстановлением адекватного энергообеспечения кардиомиоцита, оптимизации простаглицлин-тромбоксанового обмена, торможению адгезии и агрегации тромбоцитов, улучшению микроциркуляции, расширению коронарных сосудов и увеличению коронарного кровотока, значительному увеличению амплитуды и скорости сокращения сердца, эффективной плотности капилляров, следствием чего является повышение ТФН [7,8,12]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии лазеротерапии на толерантность к физической

нагрузке у больных II и III классов тяжести нестабильной стенокардии, что определяет целесообразность использования НИЛИ у данной категории больных.

Выводы

1. У больных нестабильной стенокардией под действием внутривенной лазеротерапии показано достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена: ОХС, ХСЛПНП, ТГ.

2. Установлено повышение уровня концентрации нитритов после курса внутривенной лазеротерапии.

3. Выявлена нормализация содержания ТБК-продуктов под влиянием ВЛОК у больных нестабильной стенокардией.

4. После курса НИЛИ у больных II и III классов тяжести нестабильной стенокардии отмечено существенное увеличение толерантности к физической нагрузке.

5. Включение в комплексное лечение больных нестабильной стенокардией лазеротерапии эффективно, безопасно и значительно оптимизирует лечение указанного заболевания.

Литература

1. Белов В.В., Волчегорский И.А., Лозовая Л.П. Динамика клинико-функциональных и биохимических показателей у больных инфарктом миокарда при лазеротерапии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3, Ч.2. – с. 63–66.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. Гуанилатциклаза и NO-синтетаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения //Лазерная медицина. – 1997. –Т1, № 2. – с.39–42.
3. Васильев А.П. Влияние мембраностабилизирующей магнито-лазерной терапии на кардиодинамику у больных ишемической болезнью сердца // Тер. Архив. – 2003. – № 12. – с. 19–23.
4. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения //Кардиология. – 1996. – № 11.- с. 4–16.
5. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма //Клин. лаб. Диагностика. – 1994. –№ 6. – с. 19–20.
6. Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза //Кардиология. – 2002. – № 4. – с. 58–67.
7. Карякина И.Ю., Эмануэль В.Л. Последствия нарушений транспорта липопротеинов (атеросклероз, метаболический синдром – новый взгляд клинической химии) //СПб. – «СПбГМУ», 2001.-47с.
8. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы //Кардиология. – 2000. – № 7. – с. 48–61.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 3. – с. 4–8.
10. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., К.Д.Казаринов Оксид азота, гемоглобин и лазерное излучение //Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – с.48–51.
11. Показатели липидного обмена в сыворотке крови практически здорового населения, проживающего в Южно-Уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям. Методические рекомендации. Челябинск. 2002.- 48с.
12. Попов К.В. О механизмах реализации клинических эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии при ишемической болезни сердца //Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т.117, № 3. – с. 21–25.

Abstract

In total, 100 men with unstable angina (UA) were randomized into two groups, comparable by age, cardiovascular anamnesis and treatment. The intervention group (n=49) received low-intensity laser radiation (LDLR) therapy, the control group (n=51) – placebo intervention. Parameters of free-radical oxidation, nitroxidergic system, and lipid profile were assessed at Days 2 and 9. Physical stress tolerance (PST) was assessed at Days 16–18, by veloergometry.

In UA patients, LDLR was associated with substantial decrease in atherogenic lipid profile parameters, normalization of TBA-active product levels, nitrite concentration increase, as well as significant PST improvement in patients with Class II-II UA.

Keywords: Unstable angina, free-radical oxidation, nitroxidergic system, veloergometry, low-intensity laser radiation.

Поступила 22/01-2008

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДОВ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Котова Д.П., Автандилов А.Г.

Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва.

Резюме

Цель исследования – изучение возрастной динамики структурно-функциональных изменений сосудов у женщин с ожирением. Исследованы 83 женщины с ожирением и 45 женщин с нормальной массой тела, которые были разделены на 4 возрастные подгруппы, которым проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование сонных (ОСА) и плечевых артерий с исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью пробы с реактивной гиперемией. Выявлено достоверное утолщение комплекса интима-медия (КИМ) ОСА, увеличение площади поперечного сечения КИМ ОСА и уменьшение ЭЗВД у женщин с ожирением по сравнению с группой контроля во всех возрастных подгруппах. Обнаружена сильная прямая корреляционная связь толщины КИМ и увеличения ППС КИМ с возрастом, менее тесная, но значимая с ИМТ и ОТ/ОБ. Показатель ЭЗВД имел обратную корреляционную связь с возрастом и ОТ/ОБ.

Ключевые слова: ожирение, изменения структуры и функции сосудов, женщины.

Сердечно-сосудистая смертность занимает лидирующее место в структуре общей смертности у женщин в разных странах. Как правило, риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин недооценивается, главным образом потому, что их первые проявления у женщин отстают от таковых у мужчин приблизительно на 10 лет. Однако, данные Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что, несмотря на меньшую частоту ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, частота летальных исходов у них превышает таковую у мужчин [4].

Важным в понимании половых различий развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является то, что абсолютное количество пожилых женщин превалирует над абсолютным количеством пожилых мужчин [4]. Средняя ожидаемая продолжительность жизни женщин в экономически развитых странах по сравнению с 1900 годом увеличилась с 50,0 до 81,7 лет. Таким образом, несмотря на схожий профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин, количественный вклад отдельных факторов в общий риск развития сердечно-сосудистых исходов различается. Учитывая вышеприведенные данные статистики, такой фактор риска ССЗ как возраст является очень актуальным для женщин.

Существуют две основные теории, объясняющих влияние возраста на сердечно-сосудистую систему [10]. По одной из них, «эпидемия» ССЗ у пожилых является результатом длительного воздействия различных факторов риска. Суть теории в том, что с увеличением возраста увеличивается и время воздействия других факторов риска. По другой версии, со временем возникают изменения структуры сосу-

дов и их функций, что создает некий субстрат, на который начинают воздействовать патофизиологические механизмы, приводящие к развитию ССЗ. Конечно, реальное взаимодействие более сложное и включает возрастные изменения сердца и сосудов, многочисленные факторы риска и наследственность.

Согласно исследованиям, изучающим возрастные изменения сосудов у здоровых людей, существуют некоторые взаимосвязанные между собой процессы: расширение просвета сосудов, увеличение жесткости артерий эластического типа, утолщение комплекса интима-медия (КИМ) сосудов и дисфункция эндотелия (ДЭ)[10]. С одной стороны, эти изменения отображают нормальный процесс старения сосудов, но, с другой стороны, существуют доказательства того, что эти же изменения являются предикторами высокого риска развития ССЗ. Так, утолщение КИМ ассоциируется с бессимптомной ишемией среди пожилых людей и является независимым предиктором инсульта и будущих инфарктов миокарда [6]. Площадь поперечного сечения КИМ (ППС КИМ), параметр, характеризующий изменения, как толщины стенки сосуда, так и диаметра просвета, является предиктором коронарного атеросклероза [5]. Нарушения функции эндотелия занимают одно из основных мест в развитии и прогрессировании многих ССЗ, прежде всего в патогенезе атеросклероза и его осложнений [7].

Данные сосудистые изменения в пожилом возрасте являются вариантом нормы, однако, наличие их в более молодом возрасте, так называемое преждевременное старение сосудов, встречается при ССЗ.

Так, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) более выраженные изменения сосудов, прояв-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов

Показатель	Группа 25–34		Группа 35–44		Группа 45–54		Группа 55–64	
	Контроль (n=10)	Ожирение (n=20)	Контроль (n=13)	Ожирение (n=21)	Контроль (n=12)	Ожирение (n=22)	Контроль (n=10)	Ожирение (n=20)
Возраст, лет	29,9±3,5	31,07±3,4	39,5±4,0	40,0±3,5	50,0±3,2	49,0±2,2	59,7±4,3	60,0±4,0
ИМТ, кг/м ²	21,6±1,9	31,2±4,2*	22,7±1,8	30,0±4,2*	22,5±2,0	31,1±4,0*	22,9±2,3	30,5±3,9*
ОТ/ОБ	0,72±0,04	0,81±0,07*	0,72±0,06	0,82±0,07*	0,74±0,05	0,83±0,03*	0,75±0,06	0,84±0,05*
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,56	4,89±0,6	4,7±0,8	5,0±0,4	4,7±0,7	4,9±0,6	5,0±0,3	5,0±0,5
Триглицериды ммоль/л	0,9±0,5	0,96±0,26	0,93±0,6	1,05±0,06	0,97±0,6	1,05±0,4	1,09±0,6	1,09±0,32
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,3	4,5±0,6	4,5±0,5	4,6±0,4	4,6±0,6	4,7±0,5	4,7±0,6	4,8±0,7

Примечание: * – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой контроля.

ляющиеся в виде утолщения КИМ и усиления жесткости центральных артерий, чем у людей с нормальным артериальным давлением (АД). В тоже время у больных с АГ отмечается увеличение диаметра центральных артерий, а также ДЭ, механизмы которой схожи с механизмами развития ДЭ при старении при нормальном АД, но появляются они в более молодом возрасте [11]. У пациентов с атеросклерозом кроме утолщения КИМ [6] и усиления жесткости стенки центральных артерий, наблюдается и ДЭ [12].

Также среди факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у женщин, необходимо выделить ожирение. Среди населения России ожирение наблюдается у каждой пятой женщины и только у 11,8 % мужчин [3]. По данным целевой диспансеризации, проводимой в г. Москва в период 1998–2004 гг., повышение ИМТ является самым распространенным фактором риска. Отмечался достоверный рост распространенности ожирения с возрастом, причем у женщин распространенность этого фактора риска была достоверно выше во всех возрастных группах [1]. В нескольких крупных широкомасштабных проспективных исследованиях доказано, что у людей с ожирением риск развития инфаркта миокарда и инсульта выше, чем у людей с нормальной массой тела. Кроме того, стало очевидно, что взаимосвязь ожирения и ССЗ зависит не только от количества жира в организме, но также и от распределения жира. Пациенты с увеличением количества жира в абдоминальной области чаще имеют нарушение липидного спектра и повышенный риск ССЗ [9]. Большинство исследований, изучающих ремоделирование сосудов при ожирении, выделяли следующие изменения – развитие ДЭ [8] и утолщение КИМ сосудов [5].

Целью нашего исследования было изучение возрастной динамики структурно-функциональных изменений сосудов у женщин с ожирением.

Материалы и методы

В исследование были включены 83 женщины с ожирением и 45 женщин с нормальной массой тела (группа контроля), которые были разделены на 4 возрастные подгруппы: I – с 25 до 34 лет, II – с 35 до 44 лет, III – с 45 до 54 лет, IV – с 55 до 64 лет. Критериями исключения из исследования были ССЗ, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, курение, другие тяжелые сопутствующие заболевания. Всем пациенткам измеряли вес и рост с последующим подсчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), проводили измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) с определением отношения ОТ/ОБ, измерение уровня АД, оценивали результаты биохимического анализа крови. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Всем женщинам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование сонных и плечевых артерий (ПА) с использованием аппарата Vivid 3 Expert (General Electric, США) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

При исследовании общих сонных артерий (ОСА) измерялись следующие показатели: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), диаметр (d) просвета ОСА в фазу диастолы (внутренний и наружный) и в фазу систолы с последующим вычислением показателя растяжимости ОСА по формуле: $100 \times \frac{d_{\text{сисст}} - d_{\text{диаст}}}{d_{\text{диаст}}}$ и площади поперечного сечения КИМ (ППС КИМ), вычисляемой по формуле $[\text{ТКИМ} + (d_{\text{внут}}/2)]^2 - [(d_{\text{внут}}/2)]^2$, пиковая систолическая скорость кровотока (VpsОСА) [11].

Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии измерялась по стандартной методике

Таблица 2

Данные ультразвукового дуплексного сканирования ОСА и ПА

Показатель	Группа 25–34		Группа 35–44		Группа 45–54		Группа 55–64	
	Контроль	Ожирение	Контроль	Ожирение	Контроль	Ожирение	Контроль	Ожирение
d _{внутр} ОСА, мм	5,3±0,3***	5,6±0,5***	5,4±0,6***	5,6±0,5***	5,6±0,5***	5,7±0,4***	6,0±0,4****	6,02±0,5****
d _{наруж} ОСА, мм	7,2±0,5***	7,1±0,36***	7,4±0,7	7,4±0,5***	7,5±0,5	7,4±0,5***	7,8±0,5	7,9±0,6****
d _{сист} ОСА, мм	6,0±0,35***	6,2±0,4***	6,02±0,6***	6,2±0,5***	6,02±0,5***	6,2±0,5***	6,52±0,4****	6,6±0,5****
Растяжимость ОСА	13,0±4,0****	11,0±3,0****	9,9±3,1	9,8±2,4	9,2±2,5	9,6±3,0	8,4±2,5	9,1±2,3
Наличие АБ	нет	нет	нет	нет	нет	у 3,3 %	нет	у 24 %
ТКИМ ОСА	0,56±0,06****	0,68±0,08****	0,63±0,07****	0,73±0,07****	0,74±0,1****	0,86±0,1****	0,88±0,1****	1,0±0,1****
ППС КИМ	10,3±1,45****	13,7±2,5****	11,5±2,0****	14,2±2,1****	14,4±2,0****	17,7±3,2****	19,1±2,5****	22,1±3,7****
V _{ps} ОСА, см/с	99,1±18,6***	93,6±17,5****	96,5±16,2***	88,9±11,6****	92,2±17,4***	77,7±13,7****	75,35±13,5****	69,4±12,5****
ЭЗВД ПА	20,9±6,1****	13,2±4,2****	18,5±6,1****	12,9±4,0****	16,9±5,1****	9,8±3,3****	11,7±2,6****	8,2±3,1****

Примечания: * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля; ** – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с другими подгруппами; ***- различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с подгруппой 41–55 лет; **** – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с подгруппой старше 56 лет.

в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) проксимальнее бифуркации на 1 см. Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) ПА изучали по методу, предложенному D. Celermajer [2]. ПА лоцировалась в продольном сечении на 2–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования с синхронной записью ЭКГ; диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплеровском режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией. Стимулом эндотелийзависимой вазодилатации была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой сфигмоманометра, наложенной дистальнее изучаемого участка. Диаметр ПА измеряли в покое (через 10–15 мин. отдыха). В манжете создавали давление на 50 мм.рт.ст. превышающего САД в течение 5 минут, после чего давление устраняли, диаметр и скорость кровотока измеряли сразу после снятия манжеты в течение пяти минут с интервалом в 30 секунд. Увеличение диаметра ПА через 60–90 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень расширения или вазоконстрикцию оценивали как патологическую реакцию.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Для выявления достовернос-

ти различий между группами использовался критерий Стьюдента, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл.2.

При анализе результатов ультразвукового дуплексного сканирования ОСА в группе женщин с ожирением наблюдалось достоверное увеличение просвета сосуда с возрастом и составляло в подгруппах I и II – $5,6 \pm 0,5$ мм; в подгруппе III – $5,7 \pm 0,4$ мм; в подгруппе IV – $6,02 \pm 0,5$ мм ($p < 0,05$). Увеличение просвета ОСА с возрастом является одним из признаков возрастного ремоделирования сосудов, наблюдаемого и у здорового человека [7]. Вместе с тем, у женщин с ожирением указанная тенденция носила более выраженный характер. Кроме возрастного увеличения просвета ОСА также наблюдалось достоверное увеличение наружного диаметра ОСА у женщин с ожирением во всех подгруппах (с $7,1 \pm 0,36$ мм в I подгруппе до $7,9 \pm 0,6$ мм в IV подгруппе, $p < 0,05$). Данные значения внутрипросветного и наружного диаметров ОСА коррелировали как с возрастом ($r = 0,45$) так и с показателем абдоминального ожирения – отношением ОТ/ОБ ($r = 0,43$).

Показатель растяжимости ОСА в группах с ожирением, также как и в группах контроля, имел четкую тенденцию к снижению – различия были достоверны при сравнении подгрупп I и IV (в группе ожирения –

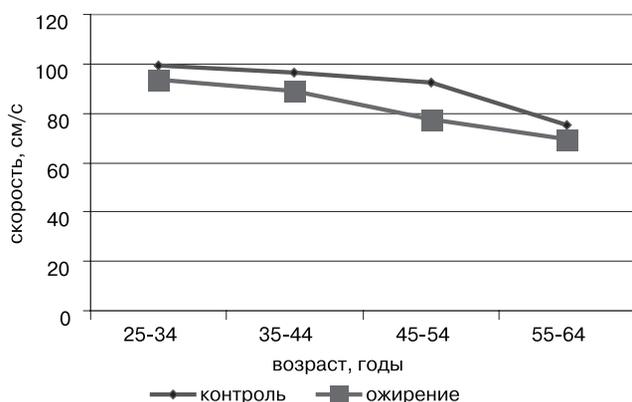


Рис. 1. Изменение пиковой систолической скорости кровотока ОСА с возрастом

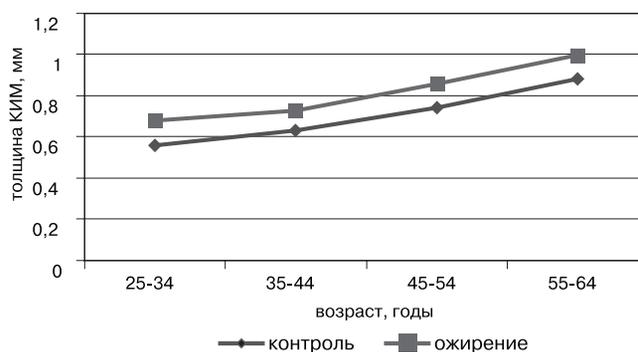


Рис. 2. Возрастная динамика толщины комплекса интима-медия общей сонной артерии

11,0±3,0 против 9,1±2,3, $p=0,03$; в группе контроля – 13,0±4,0 против 8,4±2,5, $p=0,003$, соответственно).

Пиковая систолическая скорость кровотока достоверно снижалась во всех возрастных подгруппах как у женщин с ожирением, так и в группе контроля. Интересно, что показатели VpsOCA у женщин с ожирением в возрасте от 45 до 54 лет достоверно ниже чем в группе контроля этого же возраста (77,7±13,7 см/с против 92,2±17,4 см/с соответственно, $p=0,02$) (рис. 1). Выявлена обратная связь средней силы показателей VpsOCA не только с возрастом ($r=0,55$), но и с абдоминальным ожирением ($r=0,4$).

Толщина КИМ достоверно увеличивалась с возрастом, нарастая в подгруппах с ожирением с 0,68±0,08 мм до 1,0±0,1 мм ($p<0,05$). Эта тенденция утолщения КИМ также считается нормальным проявлением возрастного ремоделирования сосудов, однако, у женщин с ожирением старше 55 лет показатель ТКИМ превышал норму. При сравнении показателей ТКИМ данных подгрупп с аналогичными контрольными подгруппами выявлено достоверное увеличение ТКИМ в группе с ожирением (подгруппы I – 0,68±0,08 мм против 0,56±0,06 мм, $p<0,05$; подгруппы II – 0,73±0,07 мм против 0,63±0,07 мм,

$p<0,05$; подгруппы III – 0,86±0,1 мм против 0,74±0,1 мм, $p<0,05$; подгруппы IV – 1,0±0,1 мм против 0,88±0,1 мм, $p<0,05$) (рис. 2). При дополнительном анализе значений площади поперечного сечения КИМ была выявлена та же тенденция – показатели ППС КИМ с возрастом достоверно увеличивались и были достоверно выше во всех возрастных подгруппах с ожирением по сравнению с контрольными (рис. 3). ППС КИМ является показателем, характеризующим изменения не только КИМ, но внутрипросветного диаметра, что более точно характеризует размеры стенки сосуда. Таким образом, можно уверенно говорить о значимом утолщении КИМ и увеличении ППС КИМ при ожирении. При анализе корреляции между показателями ТКИМ и возраста, а также ППС КИМ и возраста была выявлена сильная прямая связь ($r=0,75$ и $r=0,72$, соответственно). Также выявлена связь между ТКИМ и ИМТ ($r=0,37$), ТКИМ и ОТ/ОБ ($r=0,4$), ППС КИМ и ИМТ ($r=0,35$), ППС КИМ и ОТ/ОБ ($r=0,4$).

Кроме того, в группе женщин с ожирением в возрасте от 45 до 54 лет у 3,3 % пациенток и у 24 % пациенток в возрасте от 55 до 64 лет обнаружены атеросклеротические бляшки в сонных артериях.

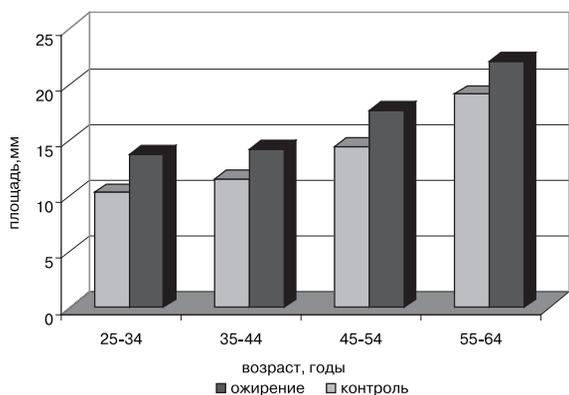


Рис. 3. Площадь поперечного сечения КИМ ОСА в разных возрастных группах

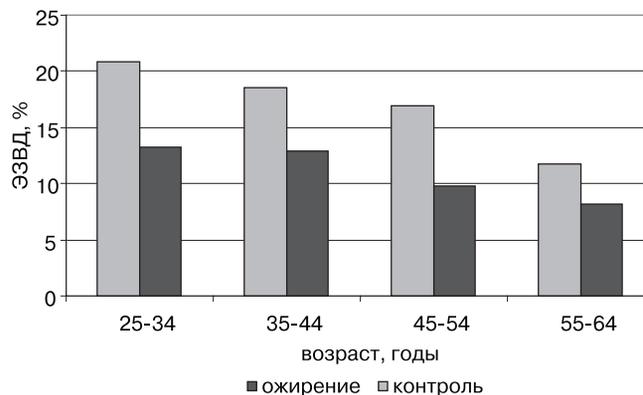


Рис. 4. Эндотелий-зависимая вазодилатация ПА в разных возрастных группах

Параметры ЭЗВД ПА при дуплексном сканировании изменялись следующим образом: с возрастом как у больных с ожирением, так и в группе контроля наблюдалось достоверное снижение показателя ЭЗВД (рис.4), что также является проявлением возрастного ремоделирования сосудов. Однако, у женщин с ожирением как в возрастном диапазоне от 45 до 54 лет, так и в возрасте от 55 до 64 лет наблюдалось уменьшение ЭЗВД ниже 10 %. При сравнении с контрольными подгруппами в подгруппах с ожирением показатели ЭЗВД были достоверно ниже ($13,2 \pm 4,2$ против $20,9 \pm 6,1$; $12,9 \pm 4,0$ против $18,5 \pm 6,1$; $9,8 \pm 3,3$ против $16,9 \pm 5,1$; $8,2 \pm 3,1$ против $11,7 \pm 2,6$, соответственно, $p < 0,05$). Выявлена обратная связь ЭЗВД с возрастом ($r = -0,5$), ЭЗВД с ОТ/ОБ ($r = -0,38$).

Литература

1. Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы// Российский кардиологический журнал.- 2006, № 3 (59), стр. 30–34.
2. В.Г.Лелюк, С.Э.Лелюк. Ультразвуковая ангиология. Реальное время, Москва. -2003, 322 стр.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005, 4(1), стр. 4–9.
4. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2003 update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
5. Mario De Michele et al. Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women// Stroke. – 2002, 33, P. 2923.
6. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ. et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia// Circulation.- 1998, 98, P.1504–1509.
7. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida. -1998, 42 p.
8. Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M. et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress. Protective effect of vitamin C //Diabetes.- 2001, Vol.50, P.159–165.
9. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women// JAMA. -1998, 280: P.1843–1848.
10. Najjar SS, Scuteri A., Lakatta EG. Arterial Aging. Is It an Immutable Cardiovascular Risk Factor? //Hypertension.- 2005, 46: P.454.
11. Scuteri A., Najjar SS, Muller DC. et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness// J Am Coll Cardiol.- 2004, 43: P.1388–1395.
12. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study// Stroke.- 2001, 32: P.454–460.

Abstract

The study aimed at investigating age-related changes in vascular structure and function among obese women. In total, 83 obese females and 45 women with normal weight were divided into four age subgroups. Duplex ultrasound of common carotid arteries (CCA) and brachial arteries was performed; endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) was studied in reactive hyperemia test. Significant increase in CCA intima-media thickness (IMT), CCA IM diameter, and EDVD reduction was observed in obese women from all age groups, compared to non-obese females. There was a strong positive correlation between IMT and age-related IM diameter increase, and a weaker, but still significant correlation between IMT and body mass index or waist/hip ratio. EDVD negatively correlated with age and waist/hip ratio.

Keywords: obesity, changes in vascular structure and function, women.

Поступила 27/04-2008

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ IC КЛАССА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ

Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Старичков С.А.

Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме

Изучена клиническая эффективность и безопасность пропанорм у больных с артериальной гипертензией и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей формами фибрилляции предсердий. Получены доказательства, что пропанорм является эффективным и безопасным препаратом, может быть использован в комбинации с β -адреноблокаторами, так как 29,3 % пациентов становятся “свободными” от тахикардии, у 70,7 % больных отмечается уменьшение частоты эпизодов ФП на 75,5 % и их суммарной продолжительности – на 81,1 %.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, пропанорм

Согласно Российским национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) второго пересмотра (2007) отдельного внимания заслуживает проблема фибрилляции предсердий (ФП), которая в качестве постоянной формы или пароксизмов регистрируется почти у 40 % пациентов с клинически выраженной ХСН и может ухудшать прогноз таких больных [7,23], хотя на этот счет имеются и противоположные сведения [4].

Несомненно, одним из основных принципов лечения больных ХСН и имеющейся ФП считается применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность РААС и САС, которые способны предотвращать рецидивы тахикардии в пределах 28–29 % (уровень доказанности В) за счет ремоделирования камер сердца, в частности, левого предсердия [5,7].

Известно, что постоянная ФП, как и частые пароксизмы тахикардии, способствует ухудшению качества жизни, показателей гемодинамики, повышает риск тромбоэмболических осложнений и приводит к появлению и прогрессированию сердечной недостаточности [10]. Одной из основных задач врача у больных с органическим заболеванием сердца, будь то ИБС или артериальная гипертензия (АГ), является длительное сохранение синусового ритма при пароксизмальном или персистирующем течении ФП, либо контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС).

С одной стороны, нет доказательств, что восстановление сердечного ритма превосходит терапевтическую тактику, предполагающую контроль ЧЖС (уровень доказанности В) [8,25,26]. Целесообразность

восстановления синусового ритма (электрическая кардиоверсия или медикаментозное купирование) оставляется на усмотрение врача, но этот вопрос, несомненно, должен обсуждаться с самим пациентом. Единственным независимым предиктором лучшей выживаемости больных с ХСН и ФП является постоянный прием антикоагулянтов при поддержании МНО в пределах от 2,0 до 3,0 (уровень А) [11,13,15,18].

С другой стороны, эффективность электрической кардиоверсии достигает 90 %, но в течение первого года синусовый ритм сохраняется не более чем у 30 % больных, что требует активной поддерживающей антиаритмической терапии (ААТ) [26]. К факторам, способствующим вероятному рецидивированию ФП, относятся: пожилой возраст (более 65 лет); длительно существующая (более 6 месяцев) ФП; частые пароксизмы тахикардии; большие размеры левого предсердия (передне–задний размер более 4,2 см); наличие тромбов в полостях сердца (в том числе, в ушке левого предсердия); низкая ФВ левого желудочка (<35 %). В этих случаях восстановление синусового ритма противопоказано [7].

Из медикаментозных средств при ХСН с систолической дисфункцией, после купирования ФП, синусовый ритм пытаются сохранить с помощью амиодарона, в этих случаях рецидивы аритмии возникают не менее чем у 30 % больных, однако, 25 % пациентов не в состоянии принимать препарат в течение длительного времени из–за побочных реакций [17,20,24].

Для контроля ЧЖС при постоянной форме ФП наиболее эффективным может быть использование комбинации сердечных гликозидов и β -адре-

ноблокаторов, первые из которых замедляют АВ-проводимость и уменьшают ЧЖС в состоянии покоя [10,21], в то время как β -адреноблокаторы, за счет снижения симпатического влияния, потенцируют брадикардитические эффекты дигоксина и предотвращают появление тахикардии во время физических нагрузок [12,16].

Большое количество исследований посвящено эффективности препаратов различных классов именно в устранении желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), а не ФП, которые показали, что наряду с амиодароном (эффективность 90–95 %) и соталолом (эффективность 75 %) другими лидерами сравнения являются препараты IC класса, эффективность которых составляет 75–80 % [3,19].

Анализ ряда исследований, выполненных в 80-90-е годы прошлого века, показал, что эффективные ААП нередко вызывают аритмогенные побочные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти больных. Так, в исследовании *CAST I* (1989) оценивалась эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий у больных после инфаркта миокарда. В *CAST II* (1991) определяли эффективность морицизина (этмозина) у пациентов с фракцией выброса менее 40 %, перенесших инфаркт миокарда. Данные исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол (ЖЭ), энкаинид, флекаинид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти, особенно в первые три месяца после инфаркта миокарда, и это объяснялось аритмогенным воздействием препаратов.

Но при проведении ретроспективного анализа данных исследований в 1994, 1995 годах было отмечено, что применение β -адреноблокаторов явилось независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 33 %, а “легкое” подавление ЖЭ препаратами *CAST* – независимым предиктором уменьшения риска аритмической смерти на 41 %. В исследованиях показано, что у пациентов без органического поражения сердца и наджелудочковыми аритмиями энкаинид и флекаинид не повышали риск внезапной смерти. Таким образом, препараты IC класса можно применять, но необходимо оценивать конкретную ситуацию, касающуюся тяжести течения основного заболевания, интервала QT до назначения ААП, нарушения проводимости и собственно вид нарушения сердечного ритма.

Еще один факт, это то, что по результатам исследований *ESVEM* и *CASH*, хотя и проведенных с некоторыми погрешностями, наметилась общая тенденция более широкого применения соталолола и амиодарона у пациентов с угрожающими жизни аритмиями. Но все же применение у больных со “злокачественными” желудочковыми тахикардиями этих препара-

тов нуждается в более точной оценке так же, как и терапия с помощью кардиовертера/дефибриллятора [6].

При ФП на фоне ХСН с сохраненной систолической функцией роль пропafenона в сохранении синусового ритма, и вообще ААП IC класса, до сих пор обсуждается. Несмотря на то, что результаты исследования *CAST* не могут быть перенесены на другой круг пациентов, и существуют важные различия между пропafenоном и флекаинидом или энкаинидом, тем не менее, в последние годы наблюдалась общая тенденция, направленная на ограничение использования у больных с желудочковыми аритмиями ААП IC класса.

Известно, что лечение пропafenоном должно проводиться у пациентов без ИБС и дисфункции левого желудочка, однако нет доказательной базы, что целью такой терапии является только устранение симптомов, а не улучшение прогноза, то есть выживаемости [7]. Мета-анализ 138 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению средств ААТ у больных с желудочковой экстрасистолией после перенесенного инфаркта миокарда показал, что назначение препаратов IC класса этой категории пациентов сопряжено с увеличением риска смерти [3,14].

И вновь речь идет о желудочковых аритмиях и больных с постинфарктной кардиомиопатией. Но мы прекрасно понимаем, что ФП, как наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, составляющая примерно 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма, чаще всего встречается у пациентов с артериальной гипертонией и ХСН, а с увеличением выраженности симптомов этих заболеваний частота эпизодов тахикардии возрастает [2,4].

Необходимо отметить, что более чем 55 % пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда ($ФВ > 50\%$), и число таких больных будет неуклонно увеличиваться [14,22]. В подобных случаях целесообразно говорить о пациентах с сохраненной систолической функцией. Частота встречаемости таких больных зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки систолической функции и, как правило, в стационарной и поликлинической практике доля таких больных составляет 30–50 % [1,14].

Патофизиология ХСН с сохраненной систолической функцией, вероятно, гетерогенна. Известно, что более чем в 90 % случаев, особенно в старших возрастных группах, где высока доля пациентов с повышенной жесткостью миокарда, с АГ и гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом, эта разновидность сердечной недостаточности может быть обусловлена собственно диастолической дисфункцией. У отдельных пациентов нарушение функции релак-

сацией может быть связано с повышенной жесткостью артериального сосудистого русла, так как с возрастом происходит прогрессирующее уменьшение количества пейсмейкерных клеток, увеличение фиброза и жировой инфильтрации синоатриального узла вследствие воспалительных и/или дегенеративных процессов, которые порой трудно дифференцировать, однако являющихся пусковыми факторами для предсердных аритмий. Помимо этого, уменьшение податливости (расслабления) стенок желудочков в связи с миокардиальным фиброзом приводит к увеличению предсердий, что, как оказалось, предрасполагает к возникновению ФП [27].

Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП у больных с постинфарктной кардиомиопатией и желудочковыми аритмиями не должна автоматически переноситься на пациентов, страдающих артериальной гипертонией, осложненной ХСН, довольно часто с сохраненной систолической функцией ЛЖ и нарушениями сердечного ритма.

По аналогии с вышесказанным, нельзя сбрасывать со счетов антиаритмические препараты I класса и, прежде всего, IC, так как на фармацевтическом рынке давно появились и с успехом применяются новые их представители, в частности, пропafenон, у которого диапазон электрофизиологических свойств гораздо шире, чем у “чистых” антиаритмиков IC класса. Наряду с блокадой натриевых каналов, пропafenон (Пропанорм) оказывает существенное влияние на активность β -адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов [6]. Иными словами, пропafenон, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, обладает также свойствами антиаритмиков II, III и IV классов, т. е. частично является β -адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

И если ретроспективно вернуться вновь к результатам исследований *CAST I* и *CAST II*, можно предположить, что аритмогенный эффект при применении ААП IC класса был отмечен у пациентов в достаточно раннем постинфарктном периоде (первые три месяца) и, вероятно, связан не только с “органическим поражением сердца” как таковым, но и с “коронарной”, “ишемической” и электрической нестабильностью миокарда, когда любое вмешательство трудно прогнозируемо и может иметь самые неожиданные последствия, вплоть до отмеченных аритмогенных эффектов препаратов IC класса – впрочем, как и любых других ААП.

В настоящее время существует достаточно большая группа пациентов, не переносивших инфаркт миокарда, имеющих стабильную стенокардию напряжения, дисовариальную кардиомиопатию, АГ и ХСН (ФВ > 40 %), осложненных ФП, и неудовлетворительным опытом применения амиодарона и/или β -адреноблокаторов (или с противопоказаниями для

их применения), которым “отказывают” в использовании АПП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты исследований *CAST I* и *CAST II*.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно продолжить изучение ААП IC класса и, прежде всего, пропafenона, с целью разработки тактики и стратегии ведения больных с фибрилляцией предсердий на фоне АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией, часто сочетающихся с заболеваниями щитовидной железы, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), не переносивших инфаркт миокарда, у которых применение амиодарона и β -адреноблокаторов ограничено, противопоказано или было неэффективно.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности пропafenона (Пропанорма) у больных с АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, осложненных рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Материал и методы

В исследование включено 85 пациентов (средний возраст – $53,4 \pm 8,6$ года) с АГ I–III степени, осложненной пароксизмальной или персистирующей формами ФП. Период наблюдения – 6 месяцев (исследование продолжается).

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 30 до 65 лет, страдающие артериальной гипертонией I–III степени.
2. Наличие рецидивирующей пароксизмальной или рецидивирующей персистирующей фибрилляции предсердий (согласно классификации АКК/ААС/ЕОК, 2006).
3. Сохраненная систолическая функция левого желудочка (ФВ ≥ 50 %).
4. Условием был постоянный прием лекарственных препаратов, применяемых при лечении АГ и ХСН (целевые уровни САД и ДАД и стабилизация или снижение ФК ХСН).

Критерии исключения:

1. ИБС, в том числе перенесенный инфаркт миокарда.
2. Острый коронарный синдром.
3. Брадикардия менее 45 в 1 мин., СССУ, нарушения АВ-проводимости, блокада ножек пучка Гиса.
4. Пороки сердца.
5. Тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могли повлиять на результаты исследования.
6. Пациенты с заболеваниями щитовидной железы, периферических сосудов, ХОБЛ, сахарным диабетом могли участвовать в исследовании.
7. ХСН с нарушением систолической функции ЛЖ (ФВ < 50 %).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	1 группа (n=58)	2 группа (n=27)
Возраст, годы	54,1±6,7	54,7±8,5
Мужчины	23	5
Женщины	35	22
I степень АГ (n=15) Уровень АД, мм рт.ст. систолического диастолического	10 (17,2 %) 152,5±4,3 94,4±3,8	5 (18,5 %) 154,1±5,9 96,7±3,6
II степень (n=49) Уровень АД, мм рт.ст. систолического диастолического	34 (58,6 %) 171,8±5,2 102,3±5,9	15 (55,6 %) 173,2±4,6 106,4±2,8
III степень (n=21) Уровень АД, мм рт.ст. систолического диастолического	14 (24,1 %) 196,5±12,5 114,1±5,6	7 (25,9 %) 197,8±9,5 116,5±7,4
Пароксизмальная ФП	12 (20,7 %)	8 (29,6 %)
Персистирующая ФП	46 (79,3 %)	19 (70,4 %)
ХОБЛ	10 (17,2 %)	5 (18,5 %)
Сахарный диабет	15 (25,9 %)	14 (51,9 %)
Заболевания щитовидной железы	16 (27,6 %)	0 (0 %)
Облитерирующий атеросклероз сосудов н/к	3 (5,2 %)	2 (7,4 %)
ХСН I ФК (NYHA) (n=19)	9 (15,5 %)	10 (37,0 %)
ХСН II ФК (NYHA) (n=60)	45 (77,6 %)	15 (55,6 %)
ХСН III ФК (NYHA) (n=6)	4 (6,9 %)	2 (7,4 %)

8. Непереносимость Пропанорма.

9. Другие состояния и факторы (в том числе, лабораторные данные), затрудняющие участие в исследовании.

Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошло 58 больных, которым кроме «традиционной» терапии АГ и ХСН с целью предотвращения пароксизмов ФП был назначен пропранолон (Пропанорм) в дозе 450 мг/сут; вторая группа представлена 27-ю пациентами, которые с профилактической целью эпизодов тахикардии принимали амиодарон (Кордарон) (поддерживающая доза 200–400 мг/сут). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у всех пациентов имела место АГ: I степени – у 15 больных (17,7 %), II степени – у 49 (57,6 %), III степени – у 21 пациента (24,7 %). Длительность гипертонического анамнеза в 1-й группе больных составила в среднем 4,4±2,1 года, тогда как во 2-й группе продолжительность была выше и составила 7,4±2,3 года.

Аритмический анамнез у пациентов, включенных в исследование, также был различным: в 1-й группе он составил в среднем 4,3±2,2, во 2-й – 5,1±4,2 года. Обращает на себя внимание, что чем дольше существует артериальная гипертония со всеми ее клиническими проявлениями и процессами ремоделирования миокарда, тем больше вероятность возникновения

персистирующей формы ФП (в 1-й и 2-й группах персистирующая ФП возникала чаще, чем пароксизмальная – в 3,8 и 2,4 раза, соответственно).

Признаки сердечной недостаточности (по NYHA) имели все пациенты, из них 19 – I функциональный класс (ФК), что составило 22,4 %, 60 – II ФК (70,6 %) и 6 – III ФК (7,0 %). “Традиционное” лечение АГ и ХСН заключалось в назначении основных препаратов: дезагрегантов или непрямых антикоагулянтов, тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов АПФ или БРА, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция длительного действия, по показаниям, антагонистов альдостерона и петлевых диуретиков (табл. 2).

Антиаритмические препараты были назначены всем пациентам с рецидивирующей пароксизмальной и персистирующей формами ФП, так как частота возникновения приступов в группах была более 1 раза в 3 месяца: в 1-й группе эта частота составила в среднем 3,1±2,2 пароксизма в месяц, во 2-й группе – 2,9±2,1 в месяц.

Диагноз ХОБЛ у 15 больных (17,6 %) был выставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных функции внешнего дыхания, стадия определялась согласно классификации GOLD. Шестнадцать пациентов 1-й группы (36,2 %) страдали хроническим аутоиммунным тиреоидитом и получали L-тироксин, у 5 пациентов имел место узловой токсический зоб с клиническими проявлениями гипертиреоза, кото-

Таблица 2

Медикаментозная терапия АГ и ХСН у пациентов исследуемых групп

Препараты	1 группа (n=58)	2 группа (n=27)
Аспирин	18 (31,0 %)	10 (37,1 %)
Непрямые антикоагулянты	39 (67,2 %)	17 (62,9 %)
Тиазидоподобные диуретики	54 (93,1 %)	25 (92,6 %)
иАПФ	48 (82,8 %)	22 (81,5 %)
БРА	10 (17,2 %)	5 (18,5 %)
β-адреноблокаторы	49 (85,4 %)	25 (92,6 %)
Антагонисты кальция длительного действия	18 (31,0 %)	9 (33,3 %)
Антагонисты альдостерона	1 (1,7 %)	1 (3,7 %)
Петлевые диуретики	1 (1,7 %)	0 (0 %)
Статины	12 (20,7 %)	5 (18,5 %)

рые получали назначенную эндокринологом терапию. Сахароснижающая терапия назначена 51,7 % больных 1-й и 51,9 % – 2-й группы.

Всем пациентам производилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях с оценкой нарушений внутри- и межпредсердного проведения на синусовом ритме, признаков нарушения процессов реполяризации и гипертрофии миокарда левого желудочка.

При Холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ ЭКГ), которое проводилось до назначения ААП, через 3 и 6 месяцев, оценивали характер изменений ЧЖС, количество эпизодов ФП, в том числе бессимптомных, суммарную продолжительность приступов ФП, общее количество суправентрикулярных (СЭ) и желудочковых экстрасистол, число парных форм и пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) за 24 часа.

Анализировались данные дневников пациентов по частоте возникновения пароксизмов ФП, длительности и клиническим проявлениям тахикардии, понимая, что показатели ХМ ЭКГ проведены трижды (исходно, через 3 и 6 месяцев).

Параметры гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографического исследования на аппарате «Алока» (Япония) с использованием двух- и одномерной эхокардиограммы по стандартной методике с определением конечно-диастолического (КДР), конечно-систолического (КСР) размеров, фракции выброса (ФВ) по формуле Симпсона, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), передне-заднего размера левого предсердия (ЛП), типа спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) (Е/А), времени изоволюмического расслабления (ВИР) и фракции предсердного наполнения (ФПН). Диастолическая дисфункция оценивалась на основании ультразвуковых диагностических нормативов, разработанных Рабочей группой Европейского общества кардиологов (2006). Выделяли три типа наполнения ЛЖ: 1) с замедленной релаксацией (незначительный); 2) псевдонормальный (умеренный); 3) рестриктивный (тяжелый).

Для оценки физической толерантности к нагрузкам и объективизации функционального статуса больных с ХСН использовали тест с 6-минутной ходьбой, соответствующий субмаксимальной нагрузке.

Основными критериями эффективности применения ААП были: 1) восстановление синусового ритма при персистирующей форме ФП; 2) полное исчезновение эпизодов пароксизмальной ФП; 3) снижение количества эпизодов пароксизмальной ФП и уменьшение их суммарной продолжительности. Оценку безопасности применения ААП у больных АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ проводили с учетом побочных эффектов Пропанорма и амиодарона, а также изменений показателей гемодинамики, характеризующих ФК ХСН (NYHA).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 5,0 с определением различий между средними величинами по критериям t Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты исследования

У всех пациентов, поступивших в клинику, был восстановлен синусовый ритм, при этом средний срок восстановления пароксизмальной формы составил в 1-й группе $1,1 \pm 0,15$ дня, во 2-й группе – $2,1 \pm 1,2$ дня, средний срок при персистирующей форме – $6,56 \pm 4,3$ и $8,34 \pm 3,45$ дней соответственно.

Исходно незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ (с замедленной релаксацией) выявлена у 49 пациентов 1-й группы (84,5 %) и у 23 (85,2 %) больных 2-й группы, что выразилось в увеличении $VIR > 100$ мсек, замедлении заполнения ЛЖ в раннюю диастолу ($E/A < 1,0$) при сохраненной систолической функции ($ФВ \geq 50$ %). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции имел место у 7 (12,1 %) больных 1-й и у 2 (7,4 %) пациентов 2-й группы (в среднем VIR составило $81,2 \pm 2,12$ мсек, соотношение $E/A - 1,22 \pm 0,11$). Рестриктивный тип диастолической дисфункции выявлен у 2 (3,4 %) больных 1-й группы и у 2 (7,4 %) – 2-й группы (средняя величина VIR составила $66,2 \pm 2,16$ мсек, $E/A - 2,17 \pm 0,44$).

Таблица 3

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка в исследуемых группах (M±m)

Показатели	1 группа (n=58)			2 группа (n=27)		
	Исходно	3 месяца	6 месяцев	Исходно	3 месяца	6 месяцев
КДР, см	52,1±2,34	51,1±2,11	49,1±2,34*	53,2±1,51	52,4±1,16	49,6±1,44*
КСР, см	34,2±1,18	33,1±1,22	32,2±1,18*	32,3±1,21	32,6±1,17	30,8±1,16*
ФВ, %	54,6±2,3	56,3±2,12	57,2±2,3	53,3±2,12	54,1±2,08	55,4±2,21
МЖП, см	1,2±0,12	1,15±0,16	1,1±0,13	1,25±0,15	1,2±0,18	1,1±0,52
ЗСЛЖ, см	1,2±0,23	1,1±0,17	1,1±0,13	1,2±0,41	1,15±0,32	1,1±0,32
Размер ЛП, см	44,2±2,11	43,4±1,17	41,4±1,15	45,3±1,51	44,2±1,12	42,5±1,31
Е/А	0,97±0,09	0,91±0,03	0,93±0,04	0,88±0,05	0,89±0,08	0,92±0,07
ВИР, мсек	104,2±1,23	101,1±1,12	95,4±1,15	101,1±1,07	102,3±0,99	93,4±2,11
ФПН, %	27,4±2,15	23,1±1,65*	24,3±2,08*	26,5±2,22	24,3±2,11*	23,4±2,12*

Примечание: * p<0,05

При оценке показателей гемодинамики в 1 и 2-й группах за период наблюдения (через 3 и 6 месяцев) не было отмечено отрицательного влияния Пропанорма на показатели КДР, КСР, ФВ, толщины МЖП, ЗСЛЖ и показателей диастолической функции ЛЖ, что представлено в табл. 3.

Отмечено, что на фоне проводимой “традиционной” терапии наметилась тенденция к уменьшению КДР (p>0,05), КСР (p>0,05); к 6-му месяцу – увеличение ФВ (на 4,8 % у пациентов 1-й группы и на 3,9 % – 2-й) (p>0,05); уменьшение толщины МЖП (p>0,05); и ЗСЛЖ (p>0,05); передне-заднего размера левого предсердия (p>0,05); улучшение показателей диастолической функции ЛЖ (p>0,05); уменьшение фракции предсердного наполнения (p<0,05). Псевдонормальный тип диастолической дисфункции, который имели 9 больных, трансформировался в незначительный, а рестриктивный (4 пациента) – в псевдонормальный, что говорит о положительном влиянии медикаментозной терапии на процессы релаксации ЛЖ и его растяжимости.

На всех этапах терапии у пациентов 1-й группы сердечных и внесердечных побочных эффектов, связанных с применением Пропанорма, выявлено не было. На фоне приема ААП у 51 пациента (87,9 %) 1-й группы и у 18 (90 %) больных 2-й группы доза β-адреноблокаторов была снижена в связи с достижением целевых уровней АД, стабилизации или улучшения ФК ХСН.

У двух пациентов (7,4 %) 2-й группы препарат был отменен из-за развившегося амиодарон-ассоциированного гипертиреоза, подтвержденного клиникой и исследованием гормонов щитовидной железы. У семи пациентов этой же группы (25,9 %) был отменен и β-адреноблокатор из-за синусовой брадикардии (ЧЖС<45 в 1 мин с клиническими проявлениями). После отмены β-адреноблокатора пациенты продолжили участие в исследовании.

Исходно, по результатам ХМ ЭКГ, у всех пациентов 1-й группы зарегистрирована суправентрикуляр-

ная экстрасистолия (СЭ), в среднем 2116±344 за сутки, желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), в среднем 761±35 за сутки, у 11 (18,9 %) больных – бессимптомные пароксизмы ФП. Во 2-й группе среднее количество СЭ за сутки составило 1762±422 и ЖЭ – 618±139, у пяти больных (18,5 %) имели место пароксизмы бессимптомной ФП.

По данным анализа дневников пациентов 1-й группы, через 3 и 6 месяцев отсутствовали приступы тахикардии у 17 (29,3 %) исследуемых, выявлено достоверное снижение количества пароксизмов ФП с 5,3±1,2 до 3,2±1,1 (p<0,05) и 1,3±0,8 (p<0,01), соответственно, а также их суммарной длительности – в среднем со 184,4 мин до 82,6 (p<0,01) к 3-му месяцу до 34,8 мин (p<0,001) к 6-му месяцу; значительное уменьшение общего количества СЭ и числа парных форм к 6-му месяцу терапии (p<0,001). Нами отмечено увеличение количества бессимптомных пароксизмов ФП на 35,5 %. Общее количество ЖЭ через 6 месяцев уменьшилось на 90,2 % (p<0,001), число парных форм – на 95,2 % (p<0,001) и полностью исчезли пароксизмы ЖТ. Комбинированное применение Пропанорма и β-адреноблокатора не повлияло на функцию синусового узла, на продолжительность синоатриальных пауз (p>0,05) и на АВ-проводимость (табл. 4).

Таким образом, применение Пропанорма на фоне “традиционной” медикаментозной терапии АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ привело к сохранению синусового ритма у 29,3 % пациентов, снижению у 70,7 % больных частоты эпизодов ФП на 75,5 %, суммарной продолжительности тахикардии на 81,1 % и, по результатам ХМ ЭКГ, увеличение бессимптомных пароксизмов на 35,5 %.

Подобные результаты получены и у больных 2-й группы, принимающих амиодарон (табл. 5). Однако отмечено, что применение только амиодарона (без комбинации с β-адреноблокаторами) у 7 больных (25,9 %) имело меньший антиаритмический эффект по сравнению с пациентами, у которых использова-

Таблица 4

Анализ результатов Холтеровского мониторирования ЭКГ и дневников пациентов, принимающих Пропанорм, через 3 и 6 месяцев терапии (M±m)

Нарушения ритма	1 группа (n=58)		
	Исходно	3 месяца	6 месяцев
Общее число СЭ	2116,1±344,3	377,6±97,4**	138,3±66,4***
Число парных СЭ	32,1±14,2	16,3±6,1**	11,5±4,5***
Число эпизодов ФП (по дневнику)	5,3±1,2	3,2±1,1*	1,3±0,8**
Суммарная длительность ФП, мин (по дневнику)	184,4±126,5	82,6±33,1**	34,8±15,11***
Число бессимптомных приступов ФП	11,4±1,8	17,2±1,6*	15,6±2,2*
Общее число ЖЭ	761,1±35,4	122,3±12,8**	74,3±8,12***
Число парных ЖЭ	45,3±12,2	4,3±0,87***	2,2±0,71***
Пароксизмы ЖТ	2,3±0,4	0*	0*
Длительность САП, мсек	1546,2±87,2	1711,4±56,6	1618±45,4

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

лась комбинированная терапия вышеуказанными препаратами. К 6-му месяцу терапии общее количество СЭ и числа парных форм уменьшилось на 92,2 % и 54,9 %, соответственно, уменьшилось количество пароксизмов ФП (p<0,01) и суммарная их продолжительность (p<0,01), увеличилось число бессимптомных эпизодов на 49,0 %. Что касается желудочковых нарушений сердечного ритма, то общее количество ЖЭ снизилось на 90,1 %, парных форм – на 96,1 % и незарегистрированы эпизоды неустойчивой ЖТ.

Таким образом, применение амиодарона в сочетании с β-адреноблокаторами привело к сохранению синусового ритма у 7 пациентов (25,9 %), снижению у 74,1 % больных частоты пароксизмов ФП на 63,8 %, суммарной продолжительности таковых на 74,4 % и увеличению бессимптомных эпизодов на 49,0 %.

На фоне проводимой терапии у 82 пациентов (96,5 %), принимающих регулярно медикаментозные препараты, увеличилась толерантность к физической нагрузке, то есть достоверно увеличилось расстояние, пройденное больным за 6 минут (табл. 6)

Применение Пропанорма, даже в сочетании с небольшими оттитрованными дозами β-адреноблока-

торов, не повлияло отрицательно на клиническое течение сопутствующих заболеваний, биохимические показатели, а также показатели спирографии у больных ХОБЛ.

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты лечения пациентов с АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией, осложненных ФП, свидетельствуют о высокой антиаритмической эффективности назначенных препаратов, относительной безопасности и возможности их комбинации с β-адреноблокаторами.

В настоящее время неоспорим тот факт, что в большинстве случаев нарушение сердечного ритма, в том числе ФП, является осложнением основного заболевания, что требует назначения базисной терапии по поводу сердечно-сосудистой патологии основных групп медикаментозных средств. Полученный нами высокий антиаритмический эффект пропанорма и амиодарона связан не только с непосредственным действием препаратов на аритмию, но и с прямым влиянием “традиционных” препаратов, использующихся при лечении АГ и ХСН, на миокард через бло-

Таблица 5

Динамика результатов Холтеровского мониторирования ЭКГ и оценка дневников пациентов, принимающих амиодарон (M±m)

Нарушения ритма	2 группа (n=27)		
	Исходно	3 месяца	6 месяцев
Общее число СЭ	1762,2±422,6	411,2±87,3**	127,1±56,7***
Число парных СЭ	27,4±11,3	15,4±8,3**	12,2±6,1**
Число эпизодов ФП (по дневнику)	4,7±1,4	3,5±2,2*	1,7±0,7**
Суммарная длительность ФП, мин (по дневнику)	192,1±133,4	77,6±24,1**	49,2±12,1**
Число бессимптомных приступов ФП	10,2±0,9	15,6±2,3*	15,2±2,6*
Общее число ЖЭ	618,4±139,4	142,2±17,3**	61,3±7,11***
Число парных ЖЭ	53,2±11,0	4,2±0,98***	2,1±0,88***
Пароксизмы ЖТ	3,1±0,88	0*	0*
Длительность САП, мсек	1324,3±102,1	1912,2±48,4	1711,3±26,6

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

Таблица 6

Динамика толерантности к физической нагрузке через 6 месяцев у пациентов исследуемых групп в зависимости от функционального класса ХСН ($M \pm m$)

ФК ХСН (NYHA)	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	
	Исходно	Через 6 месяцев
I ФК (n=19)	467,7±79,1	502,8±21,9*
II ФК (n=60)	366,4±77,2	411,1±54,8*
III ФК (n=6)	248,2±88,1	319,5±46,6*

Примечание: * – $p < 0,05$

каду локальной РААС и опосредованным воздействием за счет снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ. Поэтому трудно представить, что любой назначенный ААП приведет к положительному эффекту, если не будет достигнут целевой уровень АД или стабилизирован ФК ХСН.

В результате проведенного исследования показано, что лечение основного заболевания, в частности АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, оказывает благоприятное влияние на общее и физическое состояние больных, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам, а также на показатели гемодинамики. Через 6 месяцев наблюдения отмечена тенденция к улучшению конечно-систолического и конечно-диастолического размеров ЛЖ, показателей диастолической функции, статистически достоверному снижению фракции предсердного наполнения, так как у 15,9 % больных “псевдонормальный” и “рестриктивный” типы дисфункции трансформировались в “незначительный”, что еще раз указывает на улучшение эластических характеристик миокарда.

Мы понимаем, что применение ААП при ФП направлено как на купирование тахикардии (восстановление синусового ритма, контроль ЧЖС), так и на предупреждение рецидивов. Необходимо всегда помнить, что любое действие ААП может вызывать как антиаритмический, так и проаритмогенный эффект, которого не отмечено в исследуемых группах, причем последний, как было сказано выше, чаще всего проявляется у пациентов с выраженным органическим поражением сердца.

Возвращаясь к исследованиям *CAST*, результаты которых заставили не только пересмотреть тактику лечения пациентов с нарушениями ритма сердца и кардиологических больных вообще, но и позволили четко сформулировать противопоказание к назначению препаратов IC класса – наличие органического поражения сердца. Но понятие “органическое поражение сердца” в данном контексте расплывчато и неконкретно! Поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП у больных с постинфарктной кардиомиопатией и желудочковыми аритмиями не должна автоматически переноситься на пациентов, страдающих АГ и ХСН, тем более, с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В частности, *R.N. Fogoros* считает, что “в отсутствие заболеваний сердца препараты класса IC имеют наиболее благоприятный баланс между эффективностью и безопасностью при лечении предсердных аритмий”. Более того, при лечении нарушений ритма, β -адреноблокаторы вообще обладают довольно умеренной эффективностью, а у амиодарона, несмотря на высокую эффективность, имеется много противопоказаний, как, например, в нашем исследовании (ХОБЛ, заболевания щитовидной железы) и экстракардиальных побочных эффектов, частота которых составила 7,4 %, при отсутствии таковых у пропанорма.

Поэтому даже у больных с органическим поражением сердца нередко приходится использовать ААП I класса, в частности, Пропанорм – несомненно, при отсутствии абсолютных противопоказаний (постинфарктная кардиомиопатия, ХСН с ФВ менее 40 %), который показал высокую антиаритмическую эффективность, не уступающую амиодарону, у больных АГ и ХСН в отношении сохранения синусового ритма, снижения частоты эпизодов и их суммарной продолжительности и отсутствия ухудшений показателей гемодинамики.

Выводы

1. Лечение больных с любыми нарушениями сердечного ритма должно начинаться с лечения основного заболевания, т. к. применение “традиционных” медикаментозных средств оказывает благоприятное влияние не только на показатели гемодинамики, но и на общее состояние больных, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни.

2. Применение Пропанорма у больных АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка не ухудшает показателей гемодинамики и не ведет к дестабилизации функционального класса сердечной недостаточности.

3. Использование Пропанорма у больных АГ и ХСН с сохраненной систолической функцией предупреждает пароксизмы ФП у 29,3 % пациентов, у 70,7 % приводит к уменьшению частоты эпизодов тахикардии на 75,5 %, их суммарной продолжительности – на 81,1 % и увеличению числа бессимптомных приступов на 35,5 %.

4. При отсутствии тяжелого поражения сердца (постинфарктная кардиомиопатия, фракция выброса менее 40 %), препарат IC класса Пропанорм может быть использован у пациентов с фибрилляцией предсердий, а при необходимос-

ти – в сочетании с β -адреноблокаторами, так как препарат показывает не только высокую антиаритмическую эффективность, но и безопасность в плане побочного действия, в том числе, проаритмогенного.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН)// Сердечная недостаточность. 2004;5 (1):4–7.
2. Беленков Ю. Н. Б Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности// М.: «Медиа Медика», 2000, 266 с..
3. Голицын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? // Сердце. 2006;5, № 1 (25):4–11.
4. Даниелян М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20–и летнего наблюдения)/ Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2001.
5. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН// Сердечная Недостаточность. 2006;7 (4):164–171.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Медикаментозное лечение мерцания предсердий, М., 2003, 368 с.
7. Рекомендации Американской Кардиологической Колледжа, Американской Ассоциации Сердца (ААС) и Европейского Общества Кардиологов по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, 2004, 134 с.
8. Boos CJ, Carlsson J, More RS. Rate or rhythm control in persistent atrial fibrillation? //QJM. 2003;96 (12):881–892.
9. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis//Eur Heart J. 2003;24 (5):442–463.
10. David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent//Am J Cardiol. 1979;44 (7):1378–1382.
11. Dries DL, Domanski MJ, W aclawiw MA et al. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure// Am J Cardiol. 1997;79 (7):909–913.
12. Farshi R, Kistner D, Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open–label study of five drug regimens//J Am Coll Cardiol. 1999;33 (2):304–310.
13. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic treatment to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta–analysis// Ann Intern Med. 1999;131 (7):492–501.
14. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis// J Am Coll Cardiol. 2004;43 (3):317–327.
15. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation in for patients with nonrheumatic atrial fibrillation// N Engl J Med. 1996;335 (8):540–546.
16. Khand A.U., Rankin A.C., Martin W. et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? //J Am Coll Cardiol. 2003;42 (11):1944–1951.
17. Letelier LM, Udol K, Ena J et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Arch Intern Med. 2003;163 (7):777–785.
18. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long–term results of direct current cardioversion// Acta Med Scand. 1988;223 (1):53–59.
19. Mac Neil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical Safety Profile of Sotalol in the treatment of Arrhythmias// Am J Cardiol. 1993;72 (4):44A–55A
20. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators// J Am Coll Cardiol. 2003;42 (1):20–29.
21. Matsuda M., Matsuda Y., Yamagishi T. et al. Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation// Cardiovasc Res. 1991;25 (6):453–457.
22. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction// N Engl J Med. 2006;355 (3):251–259.
23. Pardaens K., Van Cleemput J., Vanhaecke J. et al. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients// Heart. 1997;78 (6):564–568.
24. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of atrial Fibrillation Investigators// N Engl J Med. 2000;342 (13):913–920.
25. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) Study Group// N Engl J Med. 2002;347 (23):1834–1840.
26. Wyse DG., Waldo AL., DiMarco J.P. et al. The Atrial Fibrillation Follow–up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation//N Engl J Med. 2002;347 (23):1825–1833.
27. Zile M.R., Gaasch W. H., Carroll J.D. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure?// Circulation. 2001;104 (7):779–782.

Abstract

The study assessed clinical effectiveness and safety of propanorm in patients with arterial hypertension, chronic heart failure (CHF) without left ventricular systolic dysfunction, complicated with recurrent paroxysmal or persistent atrial fibrillation (AF). It was demonstrated that propanorm was effective and safe and could be combined with beta-adrenoblockers. In 29,3% of the participants, tachyarrhythmia terminated; in another 70,7% AF episode frequency reduced by 75,5%, and total time of AF episodes decreased by 81,1%.

Keywords: Atrial fibrillation, arterial hypertension, chronic heart failure, propanorm.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: В ФОКУСЕ – ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ И ИНГИБИТОРА АПФ

Преображенский Д. В., Скорик А. В., Вышинская И. Д., Патарая С. А.

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова; Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) – самый распространенный сердечно-сосудистый синдром во многих странах мира. АГ встречается примерно у 25–40 % взрослого населения, причем среди лиц пожилого возраста частота ее обнаружения превышает 50 %. АГ является основным фактором риска развития мозгового инсульта, увеличивая его вероятность в 2–3 раза. Кроме того, АГ значительно увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), а также сердечной и почечной недостаточности. Более того, благодаря доступности большого числа эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов контролировать АГ гораздо легче, чем другие потенциально обратимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной, по существу пожизненной медикаментозной терапии АГ, поскольку даже при снижении артериального давления (АД) всего на 13/6 мм рт. ст. на протяжении 3–5 лет можно достигнуть уменьшения риска развития мозгового инсульта в среднем на 40 % и риска ИМ – на 16 % [1].

Как известно, конечная цель лечения АГ заключается в том, чтобы предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и в конечном счете увеличить продолжительность жизни больных с АГ. Чтобы достигнуть этой цели, больные с АГ должны получать антигипертензивную терапию, направленную на поддержании АД на “целевых” уровнях, которые были установлены в рандомизированных клинических исследованиях. Считается, что у подавляющего большинства больных с АГ необходимо поддерживать

АД на уровне ниже 140/90 мм рт. ст. У больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД), хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза АД рекомендуется поддерживать на уровне ниже 130/85–80 мм рт. ст., а у больных с протеинурией более 1 г/сут или почечной недостаточностью – ниже 125/75 мм рт. ст. (табл. 1) [2–5].

Современные антигипертензивные препараты снижают АД в среднем на 10–15/5–10 мм рт. ст.; поэтому в подавляющем большинстве случаев достигнуть “целевых” уровней АД возможно лишь при назначении комбинации двух или более антигипертензивных препаратов. Монотерапия, как правило, неэффективна не только при тяжелой АГ (3-я степень по классификации ВОЗ; АД 180/110 мм рт. ст. и выше), но и у многих больных с более легкими формами заболевания. Даже при мягкой АГ (1-я степень; АД 140–159/90–99 мм рт. ст.) монотерапия эффективна всего лишь у 70–80 % больных. Особенно трудно, практически невозможно достигнуть с помощью монотерапии целевого уровня АД (ниже 130/85 мм рт. ст.) у больных с СД или же снизить систолическое АД ниже 140 мм рт. ст. у больных с изолированной систолической АГ. В недавно завершившемся крупномасштабном исследовании ASCOT-BPLA, например, несмотря на использование комбинированной антигипертензивной терапии, целевые уровни как систолического, так и диастолического АД были достигнуты у 60 % больных с АГ без СД и у 53 % больных с СД [6].

Во всех крупных клинических исследованиях

Таблица 1

Целевые уровни систолического и (или) диастолического АД для различных категорий больных с артериальной гипертензией

Категория больных	Целевое АД (мм рт. ст.)	Комментарий
Систолическое/диастолическое АД		
Общая популяция больных	<140/90	Рекомендации экспертов США [2, 3], ВОЗ [4] и Европы [5]
Больные старше 60 лет	<140/90	Рекомендации экспертов ВОЗ [4]
Больные моложе 60 лет	<130/85	Рекомендации экспертов ВОЗ [4]
Больные с сахарным диабетом или поражением почек	<130/80–85	Рекомендации экспертов США [2, 3], ВОЗ [4] и Европы [5]
Больные с почечной недостаточностью или с протеинурией >1 г/сут	<120–125/75	Рекомендации экспертов США [2, 3], ВОЗ [4] и Европы [5]

добиться целевых уровней АД у большинства больных с АГ удавалось лишь при использовании комбинации двух и более препаратов (рис.). Так, в 3-летнем многоцентровом исследовании НОТ (Hypertension Optimal Treatment), включавшем почти 19 тысяч больных с АГ (исходное АД в среднем 170/105 мм рт.ст.), комбинированная терапия потребовалась у 57 % больных для снижения диастолического АД до 90 мм рт. ст. и меньше и 65 % больных – для снижения диастолического АД до 85 мм рт. ст. Комбинированная терапия потребовалась 72 % больных, чтобы снизить диастолическое АД до 80 мм рт. ст. и меньше, причем для это необходимо было в среднем 3 антигипертензивных препарата [7]. В исследовании ALLHAT комбинированную терапию получали 62 % больных, причем 27 % принимали три или больше препаратов [8]. Комбинированная антигипертензивная терапия потребовалась 80 % больных в исследовании INVEST и 93 % больных в исследовании LIFE [9, 10]. В исследовании ASCOT-BPLA для достижения целевых уровней АД потребовалось в среднем 2,2 антигипертензивных препарата [6].

Учитывая все эти данные, в настоящее время признается, что большинству больных с АГ требуется не менее двух антигипертензивных препаратов с разным механизмом действия для достижения целевого уровня АД. Более того, эксперты США [3-6] рекомендуют сразу назначать комбинацию двух препаратов больным с АГ 2-й и 3-й степени (АД 160/100 мм рт. ст. или выше). Комбинацию двух антигипертензивных препаратов рекомендуется также назначать больным, у которых исходное АД на 20/10 мм рт. ст. превышает целевой уровень для данной категории больных (табл. 1).

Несомненными преимуществами комбинированной антигипертензивной терапии являются:

(1) *Значительное усиление антигипертензивного эффекта.* Это объясняется тем, что АГ представляет собой неоднородный клинический синдром, при котором повышение АД связано с различными патогенетическими механизмами. Учитывая многофакторную природу АГ, маловероятно, чтобы можно было достигнуть стойкого снижения АД с помощью лекарственных препаратов, которые воздействуют лишь на одно из звеньев патогенеза АГ. К тому же, при назначении одного антигипертензивного препарата могут включаться компенсаторные контррегуляторные механизмы, которые ослабляют его действие. Так, тиазидные диуретики стимулируют секрецию ренина, а повышенные активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ослабляет антигипертензивное действие диуретиков. Блокаторы β-адренорецепторов способствуют задержке жидкости в организме, что также ослабляет их антигипертензивное действия. В связи с этим представляется целесообразным сразу использовать комбинацию двух препаратов с различным механизмов

антигипертензивного действия, каждый из которых может ослаблять контррегулярные механизмы, запускаемые другим препаратом. Например, при комбинировании тиазидного диуретика и β-адреноблокатора β-блокатор будет ослаблять секрецию ренина в ответ на прием диуретика, а диуретик устранил задержку жидкости, вызываемую β-адреноблокатором. Более того, как было сказано, без комбинированной терапии невозможно снизить АД до целевого уровня у подавляющего большинства больных с АГ.

(2) *Увеличение числа больных с АГ, у которых антигипертензивная терапия приведет к снижению АД до желаемого уровня.* К тому же при назначении комбинированной терапии много быстрее можно достигнуть снижения АД до целевого уровня, чем при последовательной монотерапии, когда эффективный антигипертензивный препарат подбирается эмпирически. Иными словами, вначале больному назначают один препарат. Если после нескольких недель терапии этот препарат оказывается неэффективным или недостаточно эффективным, его заменяют на препарат с другим механизмом антигипертензивного действия. И так до тех пор, пока не будет подобран препарат, который обладает достаточно высокой антигипертензивной эффективностью при хорошей переносимости. Последовательная монотерапия отнюдь не способствует укреплению доверия больного по отношению к лечащему врачу, который, как ему кажется, не знает, как лечить АГ.

(3) *Уменьшение частоты побочных эффектов.* При комбинированной терапии обычно используются низкие или средние дозы антигипертензивных препаратов, относящихся к разным фармакологическим классам, а, как известно, чем ниже дозы, тем меньше частота и выраженность побочных эффектов. К тому же при комбинировании некоторых препаратов происходит взаимная нейтрализация некоторых побочных эффектов их компонентов. Например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) повышают содержание калия в крови, а тиазидные диуретики снижают содержание калия в крови. При комбинировании же – ИАПФ и диуретики – уровень калия существенно не изменяется. Поэтому контроль за содержанием калия в крови необходим при назначении ИАПФ или тиазидного диуретика в качестве монотерапии, но не требуется при использовании комбинации ИАПФ и диуретика. Кроме того, по некоторым наблюдениям, ИАПФ могут ослаблять периферические отеки, вызываемые антагонистами кальция (АК) дигидропиридинового ряда. Благодаря уменьшению частоты побочных эффектов при комбинированной терапии улучшается приверженность больных с АГ к лечению.

(4) *Органопротективное действие комбинированной терапии более выражено, чем при монотерапии,* поскольку она вызывает более выраженное снижение

АД и направлена на разнообразные органы-мишени [11–13].

Среди всевозможных комбинаций антигипертензивных препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, далеко не все подходят для длительного лечения АГ. Различают рациональные и нерациональные комбинации антигипертензивных препаратов. Считается, что синергизмом (или аддитивностью) антигипертензивного действия и, в то же время, хорошей переносимостью обладают следующие комбинации лекарственных препаратов:

- (1) диуретик и β -адреноблокатор;
- (2) диуретик и ИАПФ;
- (3) диуретик и блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов;
- (4) ИАПФ и АК;
- (5) блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и АК;
- (6) β -адреноблокатор и АК дигидропиридинового ряда;
- (7) β -адреноблокатор и α 1-адреноблокатор; и
- (8) АК и диуретик [2–5, 11–13].

Комбинации антигипертензивных препаратов могут быть произвольными (свободными) и фиксированными. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов всегда рациональнее, поскольку в них включают препараты с разным механизмом действия, оказывающие синергическое (или аддитивное) антигипертензивное действие, дозы которых определены на основании специальных исследований.

К несомненным преимуществам фиксированных комбинаций относятся: (1) простота назначения и удобство для больного и врача, а также простота титрования, что повышает приверженность больного к лечению; (2) потенцирование антигипертензивных эффектов за счет сочетания препаратов с разными механизмами действия (аддитивный или синергический эффект), что позволяет лучше контролировать АД у больных с недостаточным ответом на один из компонентов; (3) ослабление побочных эффектов благодаря взаимной нейтрализации нежелательных эффектов, а также за счет использования более низкой дозы одного или обоих компонентов; (4) уменьшение стоимости лечения, учитывая, что стоимость комбинированных препаратов обычно меньше, чем стоимость компонентов, приписываемых по отдельности и др.

В США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA) при регистрации нового комбинированного антигипертензивного препарата требует представить доказательства не только его антигипертензивной эффективности (в сравнении с плацебо). Необходимо также доказать, что существует аддитивность или синергизм в антигипертензивных эффектах

компонентов комбинации. Более того, новый комбинированный препарат регистрируется, если каждый из компонентов ослабляет побочные эффекты друг друга или же побочные эффекты каждого из компонентов зависят от его дозы.

Всем этим требованиям удовлетворяет лишь небольшая часть комбинированных антигипертензивных препаратов, которые выпускаются в настоящее время.

Все фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов условно можно разделить на две основные группы – комбинации, содержащие тиазидный (или тиазидоподобный) диуретик, и комбинации, не содержащие диуретика. Из фиксированных комбинаций, содержащих диуретик, наиболее широко используются при лечении неосложненной АГ те, в состав которых входит ИАПФ или блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. В последние годы создано несколько фиксированных комбинаций, не содержащих диуретика, в состав которых входит АК и ИАПФ (табл. 2).

Основными преимуществами комбинированных препаратов, содержащих АК и ИАПФ, перед комбинацией диуретика с ИАПФ или АТ₁-блокатором являются: (1) наличие антиангинального (антиишемического) действия и (2) более выраженное ренопротективное действие. Благодаря этим преимуществам, фиксированная комбинация АК и ИАПФ незаменима при лечении АГ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), СД и недиабетическими заболеваниями почек.

Место антагонистов кальция в современной терапии АГ

АК являются “основным” классом антигипертензивных препаратов [2–6]. Как известно, “основными” называют такие классы антигипертензивных препаратов, о которых известно, что некоторые препараты этого класса предотвращают развитие сердечно-сосудистых осложнений. Антигипертензивные препараты “основных” классов используются как для монотерапии, так и для комбинированной терапии.

По данным мета-анализов результатов плацебо-контролируемых исследований, у больных с АГ антигипертензивные препараты пяти “основных” классов примерно в одинаковой мере снижают вероятность развития мозгового инсульта, которая напрямую зависит от степени снижения АД [14–16].

Способность АК предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ продемонстрирована в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В отношении профилактики ИМ, АК сравнимы по эффективности с низкими дозами тиазидных диуретиков и ИАПФ и превосходят высокие дозы диуретиков и β -адреноблокаторы (табл. 3).

АК представляют собой неоднородную группу кардиоваскулярных препаратов. И, строго говоря, их пра-

Таблица 2
Комбинированные антигипертензивные препараты, в состав которых входят антагонист кальция и ингибитор АПФ

Состав	Торговое название
Амлодипин 2,5 мг или 5 мг + + бенazeприл 10 мг или 20 мг	Лотрель (Lotrel)
Амлодипин 5 мг + + лизиноприл 10 мг	Экватор (Equator)
Верапамил-SR 180 мг или 240 мг + + трандолаприл 1мг, 2 мг или 4 мг	Тарка (Tarka)
Дилтиазем-ER 180 мг + + эналаприл 5 мг	Текзем (Teczem)
Фелодипин-ER 2,5 мг или 5 мг + + рамиприл 5 мг	Лекксель (Lexxel)
Фелодипин-ER 2,5 мг или 5 мг + + рамиприл 2,5 мг или 5 мг	Триапин (Triapin)

Примечание: ER – extended release (замедленное высвобождение).

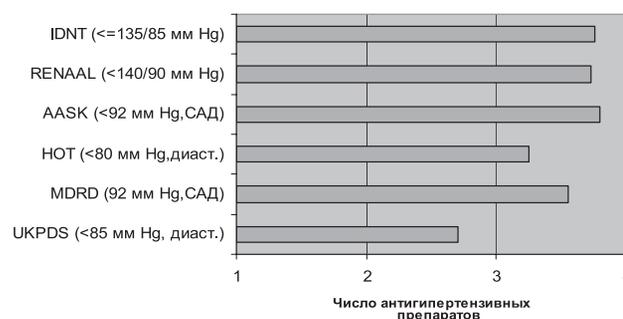


Рис. Число антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения целевого АД, в крупных рандомизированных исследованиях

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; HOT – Hypertension Optimal Treatment; AASK – African American Study of Kidney Disease; RENAL – Reduction of Endpoints in NIDDM with the angiotensin II Antagonist Losartan; IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; САД – среднее артериальное давление.

вильнее рассматривать как два самостоятельных класса антигипертензивных препаратов: (1) вазоселективные препараты или производные 1,2–дигидропиридина; и (2) кардиоселективные препараты, или недигидропиридиновые препараты. АК вазоселективного ряда представлены более чем десятком препаратов и наиболее широко используются при лечении АГ. Они могут сочетаться со всеми распространенными кардиоваскулярными препаратами, включая статины и антиаритмические препараты.

АК кардиоселективного ряда представлены в России всего двумя препаратами – верапамилом и дилтиаземом; существуют также ретардные формы верапамила и диалтиазема. Кардиоселективные АК обладают кардиоселективным действием, независимым от их антигипертензивного эффекта. Этим они в чем-то сходны с β-адреноблокаторами, которые не только полезны при лечении хронических форм ИБС, но и используются в качестве средств для вторичной профилактики после ИМ. По этой причине кардиоселективные АК и, в особенности, верапамил рекомендуется назначать больным ИБС, у которых имеются противопоказания к назначению β-адреноблокаторов. С другой стороны, обычно не рекомендуется комбинировать верапамил и дилтиазем с β-адреноблокаторами и некоторыми антиаритмическими препаратами (амиодарон, пропafenон, соталол, этагизин и др.). АК кардиоселективного ряда (в особенности верапамил), а также амлодипин обладают ренопротективным действием, которое несколько менее выражено, чем у ИАПФ.

Все антагонисты кальция обладают высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. Механизм их действия и действия ИАПФ различается. Поэтому при комбинировании АК и ИАПФ можно

получить аддитивный антигипертензивный эффект.

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия АК не зависит от пола, возраста и расы больных, а также от функциональной активности РАС. Более того, у пожилых лиц амлодипин, по-видимому, оказывает более выраженное антигипертензивное действие, чем у более молодых больных. Выраженность антигипертензивного действия АК не снижается у курильщиков и людей с избыточной массой тела или ожирением. Повышенное потребление поваренной соли ослабляет антигипертензивное действие тиазидных диуретиков, β-адреноблокаторов, ИАПФ и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов, но усиливает действие АК [17–20].

Наличие у АК антиангинальной (антиишемической) активности, сравнимой с таковой у β-адреноблокаторов, позволяет использовать их при лечении АГ у больных с ИБС. В нескольких исследованиях показано, что АК вазоселективного ряда более эффективно снижают риск развития мозгового инсульта у больных с АГ, чем β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях Syst-Eur [21] и Syst-China [22] обнаружено, что у пожилых больных с изолированной систолической АГ АК вазоселективного ряда оказывают особенно выраженное церебропротективное действие. Выявленное церебропротективное действие АК вазоселективного ряда и, в частности, амлодипина было продемонстрировано в крупномасштабном сравнительном исследовании ASCOT-BPLA [6]. У больных с АГ терапия, основанная на применении амлодипина, значительно более эффективно предотвращала развитие фатального и нефатального инсульта, чем терапия, основанная на применении атенолола (снижение риска на 23 %; p=0,0003). Следует отметить, что

Таблица 4

Отношения остаточный эффект/наибольший эффект (ОЭ/НЭ) некоторых антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [24]

Международное название	Отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД (%)	Диапазон колебаний (%)
Антагонисты кальция		
Амлодипин	63	50–100
Верапамил-SR	82	45–100
Дилтиазем-SR	51	20–80
Исрадипин-SRO	44	10–80
Лацидипин	62	40–100
Нитрендипин	47	10–80
Нифедипин-CC	60	50–69
Нифедипин-GITS	77	60–94
Фелодипин-ER	38	30–45
Ингибиторы АПФ		
Беназеприл	25	10–40
Каптоприл (x 2 раза в день)	20	0–40
Квинаприл	35	30–40
Лизиноприл	56	40–70
Мозексиприл	5	0–9
Периндоприл	35	35
Рамиприл	56	50–63
Трандолаприл	84	50–100
Фозиноприл	64	---
Цилазаприл	51	10–80
Эналаприл	51	40–64

Примечание: CC, ER, GITS и SRO – условные обозначения для ретардных форм антагонистов кальция.

во всех трех исследованиях АК использовались в комбинации с ИАПФ.

АК кардиоселективного ряда (в особенности верапамил) обладают кардиопротективным действием, которое несколько менее выражено, чем у β -адреноблокаторов, и ренопротективным действием, которое несколько менее выражено, чем у ИАПФ.

АК вазоселективного ряда вызывают избирательную вазодилатацию афферентных (приносящих) артериол почечных клубочков, не оказывая существенного влияния на эфферентные (выносящие) артериолы. Поэтому при назначении в качестве монотерапии они могут вызывать нежелательное нарушение акторегуляции внутрпочечного кровообращения и повышение гидравлического давления в почечных клубочках. С другой стороны, ИАПФ, которые оказывают избирательное сосудорасширяющее действие на эфферентные артериолы и снижают повышенное давление в почечных клубочках. Оптимальная ренопротекция достигается, если АК комбинируют с ИАПФ.

АК метаболически нейтральны, т. е. не вызывают гипокалиемии и других неблагоприятных метаболических эффектов, присущих диуретикам. Они не оказывают существенного влияния на метаболизм углеводов и липидов, а также пуриновых оснований. А это означает, что в отличие от диуретиков и β -адреноблокаторов, АК без опасения могут назначаться больным

с СД, метаболическим синдромом, атерогенной дислипидемией и подагрой [17–20].

Различные АК входят в состав комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих ингибиторы АПФ (табл. 2). С точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики наиболее перспективным представляется АК вазоселективного ряда амлодипин.

Амлодипин сам по себе оказывает длительное антигипертензивное действие. При приеме один раз в день он обеспечивает значительное и равномерное снижение АД на протяжении суток. Более того, его антигипертензивное действие продолжается более 24–48 часов; поэтому амлодипин может считаться препаратом выбора для длительной терапии АГ у больных, которые не хотят или забывают регулярно принимать антигипертензивные препараты.

Для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия в 1988 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration; FDA) рекомендовано было использовать особый показатель – отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту.

Остаточный эффект (ОЭ) – это степень снижения АД через 24 часа после приема антигипертензивного

препарата длительного действия (или в конце междозового интервала – при назначении препаратов короткого действия) по сравнению с плацебо. Наибольший (пиковый) эффект (НЭ) – это степень снижения АД на максимуме действия данного антигипертензивного препарата. В рекомендациях FDA указывается, что для новых антигипертензивных препаратов отношение ОЭ/НЭ должно составлять не менее 50 %. Если антигипертензивный эффект препарата выражен умеренно (например, наибольшее снижение диастолического АД всего 5 мм рт. ст.), то необходимо, чтобы величина его отношения ОЭ/НЭ была не менее 67 %. По мнению Р. Meredith [23], в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60 %. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100 % (или 1,00), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток.

Определение величины отношения ОЭ/НЭ позволяет более объективно оценить продолжительность действия антигипертензивных препаратов и давать рекомендации, сколько раз в сутки необходимо принимать тот или иной препарат, чтобы обеспечить равномерное снижение АД на протяжении всех суток. Значения отношения ОЭ/НЭ меньше 50 % указывают на необходимость приема данного антигипертензивного препарата не менее 2 раз в сутки.

Величина отношения ОЭ/НЭ у амлодипина превышает 60 % и может достигать 100 %. Это позволяет считать, что он является антигипертензивным препаратом длительного или даже сверхдлительного действия (табл. 4).

Амлодипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. Он вызывает значительное и равномерное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, при этом частота сердечных сокращений и ударный объем практически не изменяются. Высокая вазоселективность и отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия выгодно отличают амлодипин от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка меньше 40 %, а отсутствие рефлекторной тахикардии – от нифедипина, исрадипина, никардипина, нитрендипина и фелодипина [17, 18].

Высокая антигипертензивная эффективность амлодипина была продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, таких, как TOMHS [25], ALLHAT [8], CAMELOT [26], ASCOT-BPLA [6] и др. Так, в плацебо-контролируемом исследовании TOMHS [25] показано, что амлодипин вызывал более значительное снижение систолического АД, чем ацебутолол, доксazosин, хлорталидон и эналаприл, и более значительное снижение диастолического АД, чем плацебо. В сравнительном исследовании ALLHAT [8] у больных с АГ амлодипин по влиянию на частоту основных изучавшихся осложнений (смерть

от ИБС + нефатальный ИМ) не отличался от хлорталидона, а в плане профилактики инсульта был несколько более эффективен. В исследовании ALLHAT при лечении амлодипином СД развивался достоверно реже, чем при лечении хлорталидоном (9,8 % против 11,6 %).

Кроме исследований Syst-Eur [21] и Syst-China [22], высокая органопротективная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на использовании АК дигидропиридинового ряда с добавлением ИАПФ, была продемонстрирована в крупном рандомизированном исследовании ASCOT-BPLA [6], в котором приняли участие почти 20 тысяч больных с АГ. В этом исследовании сравнивалось влияние комбинации амлодипина плюс ИАПФ и комбинации селективного β-адреноблокатора плюс тиазидный диуретик на развитие фатальных и нефатальных случаев ИБС и другие сердечно-сосудистые осложнения. Применение комбинации амлодипина и ИАПФ сочеталось со значительным и достоверным снижением общей смертности (в среднем на 11 %) и смертности от сердечно-сосудистых причин (на 25 %), а также риска всех кардиальных и церебральных осложнений АГ (на 16 %). Общее число случаев нефатального ИМ и смерти от ИБС под влиянием комбинации амлодипина и ИАПФ снизилось значительно, но статистически недостоверно (на 10 %). Особенно значительно при лечении комбинацией амлодипина и ИАПФ снизился риск развития мозгового инсульта.

Таким образом, целесообразность комбинирования АК и ИАПФ при лечении АГ, которая основывается на взаимном усилении полезных фармакологических эффектов этих препаратов и взаимном ослаблении неблагоприятных эффектов, подтверждается результатами многолетних рандомизированных клинических исследований.

Большое клиническое значение имеют данные ретроспективного анализа результатов исследования ASCOT-BPLA, который показал, что существует синергизм между кардио- и церебропротективными эффектами амлодипина и статинов. Дело в том, что в рамках исследования ASCOT-BPLA – в плацебо-контролируемом исследовании ASCOT-LLA – более чем у 10 тысяч больных с сывороточными уровнями общего холестерина меньше 6,5 ммоль/л [250 мг/дл] одновременно изучали эффективность и безопасность аторвастатина (10 мг/сут). По сравнению с плацебо аторвастатин достоверно снижал общее число случаев смерти от ИБС и нефатального ИМ – в данном случае на 36 % (относительный риск 0,64; 95 %-й доверительный интервал от 0,50 до 0,87) [27]. Анализ данных, полученных в исследованиях ASCOT-BPLA и ASCOT-LLA [28], показал, что аторвастатин проявляет определенный синергизм с амлодипином, но не с ателололом. Иными словами, кардиопротективный эффект аторвастатина и, в меньшей степени, его церебропротек-

тивный эффект усиливается при одновременном назначении с амлодипином, но не с атенололом.

Наличие синергизма в кардиопротективных эффектах амлодипина и аторвастатина подтверждается результатами исследования CAMELOT у больных с ИБС, но с нормальным уровнем АД [26].

В настоящее время амлодипин — единственный кардиоваскулярный препарат, синергизм кардиопротективного и антиатерогенного эффектов которого со статинами доказан.

Место ингибиторов АПФ в современной терапии АГ

ИАПФ, как и АК, относятся к “основным” классам антигипертензивных препаратов. В отношении профилактики ИМ ингибиторы АПФ сравнимы с низкими дозами тиазидных диуретиков и АК и превосходят высокие дозы диуретиков и β -адреноблокаторы (табл. 3). У больных СД 2-го типа ИАПФ более эффективно предотвращают развитие ИМ, чем АК вазоселективного ряда и, возможно, блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

ИАПФ, по данным мета-анализов, вызывают более выраженное обратное развитие гипертрофии левого желудочка, чем антигипертензивные препараты других классов (возможно, за исключением блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов). ИАПФ являются препаратами выбора для начального лечения АГ у больных СД, независимо от типа заболевания и уровня АД. Они повышают чувствительность тканей к инсулину и в большей степени, чем другие препараты, уменьшают экскрецию альбуминов с мочой. ИАПФ предотвращают возникновение диабетической нефропатии и замедляют ее прогрессирование до стадии почечной недостаточности.

ИАПФ также оказывают антидиабетическое действие. В частности, они значительно (на 10–30 %) уменьшают вероятность развития СД у больных с АГ, по крайней мере не старше 60 лет, по сравнению с плацебо, диуретиками и (или) β -адреноблокаторами. Это делает ИАПФ препаратами первого ряда для лечения АГ у больных, предрасположенных к развитию СД.

ИАПФ, вне всякого сомнения, являются препаратами первого ряда для длительного лечения АГ у больных с систолической дисфункцией левого желудочка независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений сердечной недостаточности.

Эффективность и переносимость ИАПФ как антигипертензивных средств в значительной степени зависят от возраста, пола и расы больных. Наибольшую антигипертензивную и профилактическую эффективность они при назначении в качестве монотерапии проявляют у мужчин белой расы не старше 60 лет. Менее эффективны ИАПФ в качестве монотерапии у лиц пожилого возраста, женщин и негров, что объясняется тем, что у этих категорий больных с АГ активность РАС снижена.

К ИАПФ относятся более десяти десятков лекарственных препаратов с различной химической структурой, общим свойством которых является способность тормозить активность ангиотензин I-превращающего фермента. ИАПФ можно классифицировать по-разному. Наибольшее клиническое значение имеют различия между препаратами в таких фармакокинетических и фармакодинамических показателях, как растворимость в жирах и воде и особенно длительность действия.

Липофильные ИАПФ или их активные метаболиты (каптоприл, рамиприл и др.) метаболизируются в печени, в то время как гидрофильные препараты (в частности лизиноприл) выводятся почками в неизменном виде. Соответственно липофильные ИАПФ более предпочтительны у больных с почечной недостаточностью, а гидрофильные — при заболеваниях печени. Лизиноприл и другие гидрофильные ИАПФ плохо растворяются в жирах и потому не накапливаются в жировой ткани человека. Поэтому считается, что лизиноприл более предпочтителен, чем липофильные ИАПФ, для лечения АГ у больных с ожирением.

Принято считать, что антигипертензивная терапия улучшает отдаленный прогноз у больных с АГ лишь в тех случаях, когда лекарственные препараты принимаются регулярно и обеспечивают более или менее равномерное снижение АД на протяжении суток. Специальные исследования показали, что больные с АГ крайне неохотно принимают антигипертензивные препараты короткого действия, которые необходимо принимать ежедневно несколько раз в день. Меньше всего пропусков в приеме антигипертензивных препаратов допускается больными, когда эти препараты в течение длительного времени можно принимать 1 или 2 раза в сутки. Чтобы избежать неблагоприятных последствий нерегулярного приема антигипертензивных препаратов, следует по возможности назначать в первую очередь препараты длительного действия. Среди более десяти доступных в настоящее время ИАПФ к препаратам длительного действия относятся всего три и в частности, лизиноприл [29–31].

Судя по средней величине отношения ОЭ/НЭ, установленного в плацебо-контролируемых исследованиях, подавляющее большинство доступных ИАПФ (кроме каптоприла, беназеприла, квинаприла, мозексиприла) при приеме 1 раз в сутки обычно обеспечивают равномерное снижение АД в течение суток. В отдельных исследованиях значения отношения ОЭ/НЭ превышали 60 % лишь у лизиноприла, рамиприла, трандолаприла и эналаприла [24] (табл. 3).

Существуют определенные ограничения в использовании ИАПФ в качестве монотерапии для длительного лечения. Во-первых, они более эффективны при АГ с высокой или нормальной активностью РАС. Это объясняется основным механизмом антигипертензивного действия ИАПФ — ослабление

Таблица 4

Уровень АД (мм рт. ст.) у больных с АГ в исследовании HAMLET до и после лечения (M±m)

	Амлодипин		Лизиноприл		Комбинация	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
До лечения	155±10	98±5	156±10	97±6	156±10	98±5
В конце лечения	141±14	86±7	140±23	87±8	136±12	86±7
Степень снижения АД	14	12	16	10	20	12

Примечание: ДАД – диастолическое АД; САД – систолическое АД.

почечных и сосудистых эффектов ангиотензина II путем торможения его образования из ангиотензина I. По этой причине ИАПФ более эффективно снижают АД у мужчин по сравнению с женщинами. С возрастом антигипертензивная эффективность ИАПФ при назначении в качестве монотерапии уменьшается. Поэтому у пожилых теоретически требуются более высокие дозы препаратов, которые чаще вызывают побочные эффекты. Отсюда следует, что ИАПФ в качестве монотерапии больше подходят для лечения АГ у мужчин среднего возраста, однако возможности их использования у пожилых больных и, в частности, у женщин ограничены. Во-вторых, ослабляя внутрпочечные эффекты РАС, ИАПФ могут ухудшать функцию почек. Это объясняется тем, что ангиотензин II, образование которого уменьшается под влиянием ИАПФ, оказывает избирательное сосудосуживающее действие на эфферентные (выносящие) артериолы почечных клубочков.

Оба эти ограничения ИАПФ в качестве монотерапии можно преодолеть, комбинируя их, например, с АК.

Преимущества комбинации амлодипина и лизиноприла перед монотерапией при АГ.

АК амлодипин и ИАПФ лизиноприл давно и успешно используются в России при лечении АГ. Нередко их комбинируют друг с другом. Недавно в России появилась первая фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла – препарат ЭКВАТОР (фирма “Гедеон Рихтер”, Венгрия). В состав ЭКВАТОРА входит 5 мг амлодипина и 10 мг лизиноприла. Опыт использования ЭКВАТОРА в клинической практике показывает, что эта фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла позволяет лучше контролировать АД у больных с АГ, чем монотерапия

этим препаратами, причем частота побочных эффектов при этом не возрастает.

В частности, высокая эффективность и хорошая переносимость ЭКВАТОРА была недавно продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном исследовании HAMLET, которое проводилось в Венгрии. После 2-недельного периода “отмывания” больные с АГ в возрасте от 18 до 65 лет в течение 8 недель получали амлодипин (5 мг) и лизиноприл (10 мг) по отдельности или в комбинации друг с другом. Критерием положительного ответа на терапию являлось снижение АД на 20/10 мм рт. ст. [цит. по: 32]. К концу исследования снижение систолического АД в группе больных, получавших комбинированную терапию, было достоверно большим, чем у больных, получавших монотерапию (табл. 4).

Различия между группами в степени снижения диастолического АД не были достоверными. Обращало внимание, что среди получавших комбинированную терапию доля больных с положительным ответом на лечение составила 90 % и была значительно больше, чем доля таких больных в группе получавших амлодипин (79 %; p=0,003) и в группе получавших лизиноприл (76 %; p=0,008). Статистически достоверных различий между группами больных, получавших монотерапию, не обнаружено.

Следует отметить хорошую переносимость комбинированной терапии [цит. по: 32]. Частота нежелательных побочных эффектов была низкой и не различалась в трех сравниваемых группах (табл. 5).

Таким образом, комбинация амлодипина и лизиноприла вызывает более значительное снижение АД (в особенности систолического) и позволяет достигнуть целевых уровней АД у гораздо большего числа больных с АГ.

Таблица 5

Число случаев наиболее частых побочных явлений в исследовании HAMLET

Нежелательные побочные явления	Амлодипин	Лизиноприл	Комбинация
Головная боль	4	6	5
Головокружение	1	3	2
Кашель	0	2	3
Боль в горле	3	2	0
Сердцебиение	3	0	1

Недавно в 12-недельном исследовании было показано, что комбинация амлодипина (5–10 мг) и лизиноприла (10–20 мг) оказывает более выраженное антигипертензивное действие и чаще позволяет достигнуть целевых уровней АД, чем комбинация гидрохлортиазида (12,5–25 мг) и лизиноприла (10–20 мг) [33]. Эти данные указывают, что из двух наиболее частых рациональных комбинаций ИАПФ комбинация с АК более эффективна при АГ, чем комбинация с диуретиком.

Итак, за последние годы подходы к медикаментозной терапии значительно изменились. Это проявляется

ся, в частности, в значительном расширении показаний к комбинированной антигипертензивной терапии. С нее рекомендуется сразу начинать лечение больных с АГ 2-й и 3-й степени, а также больных с СД или хроническим заболеванием почек. Для комбинированной терапии можно использовать как производные, так и фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов “основных” классов, хотя очевидно, что фиксированные комбинации более удобны для длительного применения, причем как для больного, так и для врача.

Литература

- Collins R., Peto R., McMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. – *Lancet*, 1990; 335: 827–838.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 2413–2446.
- Chobanian A. N., Bakris G. L., Black H. R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // *JAMA*, 2003; 289: 2560–2571.
- 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension // *Hypertension*, 1999; 17: 151–183.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*, 2003; 21: 1011–1153.
- Dahluf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluzide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*, 1998, 351 (9118): 1755–1762.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*, 2000; 283: 1967–1975.
- Pepine C.J., Handberg-Thurmond E. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension // *JACC*, 1998; 32 (5): 1228–1237.
- Dahluf B., Devereux R.B., Kjeldsen et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol // *Lancet*, 2002; 359: 995–1003.
- Opie L.H. Combination drug therapy for hypertension // Philadelphia-New York, 1997.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни // *Кардиология*, 1997, № 4, с. 18–22.
- Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо. Составители: И.Е.Чазова, С.А.Бойцов, О.Д.Остроумова // М., 2004.
- Psaty B., Smith N. L., Siscovick D. S. et al Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. An systematic review and meta-analysis // *JAMA*, 1997; 277: 739–745.
- Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.A. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*, 2000; 356: 1949–1954.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // *Lancet*, 2003; 362: 1527–1535.
- Opie L.H. Clinical use of calcium channel antagonist drugs. 2th edition // Boston, 1990.
- Epstein M. (ed.). Calcium antagonists in clinical medicine. 2nd edition // Philadelphia, 1998.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция // М., 1997.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике. – М., 1997.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*, 1997; 350: 757–764.
- Liu L., Wang J. L., Gong L. et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension // *J. Hypertension*, 1998; 16: 1823–1829.
- Meredith P.A. Role of through to peak efficacy in the evaluation of antihypertensive efficacy // *J. Hypertension*, 1998; 16 (suppl. 1): S59–S66.
- Zannad F., Matzinger A., Larche J. Through/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists // *Amer. J. Hypertension*, 1996; 9 (7): 633–643.
- Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results // *JAMA*, 1993; 270: 713–724.
- Nissen S., Tuzcu E., Libby P. et al. Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure. Randomized controlled CAMELOT study // *JAMA*, 2004; 292 (18): 2217–2226.
- Sever P. S., Dahluf B., Poulter N. R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomised controlled trial // *Lancet*, 2003; 361: 1149–1158.
- Sever P. S., Dahluf B., Poulter N. R. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. // *Europ. Heart J.*, 2006; 27: 2982–2988.
- Opie L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. 3th edition. – New York, 1999.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента // Москва, 1998.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Батыралиев Т. А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. 2-е издание // Москва, 2007.
- Архипов В. Сочетание антагонистов кальция и ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертензией // *Врач*, 2007; 8: 62–64.
- Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: что нового? // *ПМЖ*, 2007; 20: 1–6.

Поступила 15/07-2008

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АКЦЕНТ НА НЕБИВОЛОЛ*

Войцеховский Д., Пападеметрио В.

Медицинский центр ветеранов и Медицинский центр университета Джорджтауна – Вашингтон, США

Артериальная гипертензия является основным фактором сердечно-сосудистого риска, однако у большинства пациентов в течение многих лет она протекает бессимптомно. Успешная антигипертензивная терапия должна не только эффективно снижать АД, но и хорошо переноситься. Бета-адреноблокаторы представляют хорошо изученный класс эффективных антигипертензивных средств. Тем не менее, существенным шагом назад для доступных в настоящее время β -адреноблокаторов, особенно для неселективных β -адреноблокаторов, являются их побочные эффекты, включая сексуальную дисфункцию, повышенную утомляемость, депрессию и метаболические нарушения, такие как нарушение толерантности к глюкозе и нарушения липидного обмена. Небиволол – новый высокоселективный β -адреноблокатор 3-го поколения, который недавно получил одобрение FDA для лечения артериальной гипертензии в США, эффективно снижает АД и обладает благоприятным профилем безопасности. Исследования, проводившиеся в Европе, в ходе которых небиволол назначался на разный период времени для лечения артериальной гипертензии, показали, что небиволол обладает сопоставимым с другими β -адреноблокаторами антигипертензивным действием и меньшим числом нежелательных явлений. Кроме того, небиволол продемонстрировал аналогичную антигипертензивную эффективность при сравнении с блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы. Добавление к небивололу гидрохлортиазида позволяет достичь дополнительного антигипертензивного эффекта. Кроме того, небиволол обладает способностью к вазодилатации за счет продукции NO (оксида азота) эндотелием сосудов. Небиволол увеличивает биодоступность оксида азота. В исследованиях было также показано, что небиволол может проявлять антиоксидантные свойства и понижать уровень маркеров оксидативного стресса. Данные эффекты считаются четко связанными с модулирующим влиянием препарата на эндотелиальную дисфункцию, которая обычно имеет место при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия – ключевой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и ведущая причина развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и заболеваний почек. Считается, что более 65 миллионов американцев страдают артериальной гипертензией [1] и ее распространенность может

нарастать. Распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, и пожилые пациенты чаще страдают от сердечно-сосудистых осложнений, развившихся на ее фоне. Хотя польза от антигипертензивной терапии и контроля АД хорошо доказана, большинство пациентов не получают адекватного лечения и плохо контролируют уровень АД. [2–5]. Было подсчитано, что в США менее 60 % пациентов получают какую-либо терапию и только у 31 % уровень АД адекватно контролируется [2]. Хотя множество факторов влияют на плохую приверженность пациентов лечению, зачастую стоимость препаратов и их побочное действие ответственны за это. Артериальная гипертензия – бессимптомное заболевание, поэтому очень важно использовать эффективные и хорошо переносимые длительные схемы терапии для сохранения приверженности пациентов лечению.

Различные препараты получили одобрение для лечения артериальной гипертензии, и в целом их можно разделить на 6 классов: диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прямые вазодилататоры и препараты центрального действия. Каждый класс препаратов имеет различный механизм действия и различный профиль безопасности. Большинству пациентов с артериальной гипертензией требуется более одного препарата для контроля АД, поэтому логичным представляется комбинировать препараты с различными механизмами действия. Применение β -адреноблокаторов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний хорошо изучено [6], а их способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений была продемонстрирована на разных группах пациентов. Тем не менее, традиционные неселективные β -адреноблокаторы обладают побочным действием, которое часто обуславливает их непереносимость, например, снижение либидо, эректильная дисфункция, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и повышение уровня липидов [7–9]. Кроме того, результаты исследований, обобщенные в недавних мета-анализах, предполагают, что традиционные β -адреноблокаторы, в частности, атенолол, могут быть не столь эффективны в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими классами антигипертензивных средств [10, 11].

Небиволол – новый β -адреноблокатор, использу-

*Статья опубликована – Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(4):471-479.

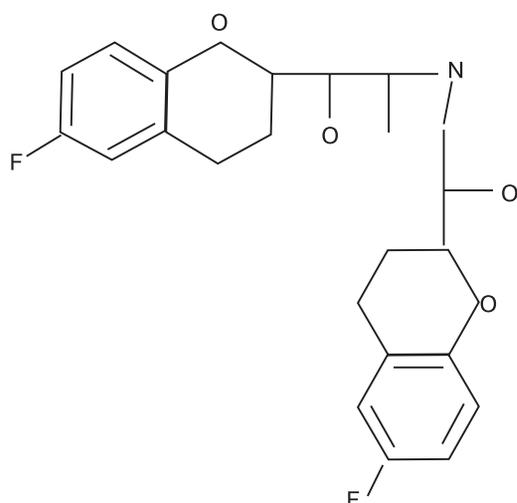


Рис. 1. Небиволол.

ющийся на протяжении ряда лет в Европе для лечения артериальной гипертензии и относительно недавно — для лечения хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. Небиволол в декабре 2007 г. получил одобрение FDA в США для лечения артериальной гипертензии в виде монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Небиволол представляет собой β -адреноблокатор 3-го поколения, который осуществляет высокоселективную блокаду β_1 -адренорецепторов и вызывает вазодилатацию за счет высвобождения оксида азота. Позитивные эффекты от применения небиволола в качестве антигипертензивного средства не сопровождаются обычными для β -адреноблокаторов нежелательными явлениями [12,13].

Данная статья представляет собой обзор доказательной опубликованной базы, подтверждающей, что небиволол является эффективным и хорошо переносимым антигипертензивным средством с дополнительными позитивными свойствами, которые, вероятно, связаны с уменьшением оксидативного стресса, увеличением уровня оксида азота и улучшением функции эндотелия.

Фармакодинамика

Бета-адреноблокаторы реализуют антигипертензивный эффект за счет нескольких механизмов действия: центральное ингибирование симпатической нервной системы, ингибирование ренин-ангиотензиновой системы за счет уменьшения высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата, снижения частоты сердечных сокращений и уменьшения сократимости миокарда, а также перенастройки барорецепторов [16]. Однако β -адреноблокаторы отличаются друг от друга по своим фармакологическим свойствам, включая селективность действия на β_1/β_2 -адренорецепторы и вазодилатирующей способности.

В настоящее время на основе аффинности к рецеп-

торам и гемодинамических свойств, имеющиеся β -адреноблокаторы могут быть разделены на четыре основные группы: неселективные без вазодилатирующих свойств, селективные без вазодилатирующих свойств, неселективные с вазодилатирующими свойствами, селективные с вазодилатирующими свойствами. Пятую группу представляют собой неселективные β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью, такие как ацебуталол и пиндолол; последняя группа попала “в немилость”, поскольку было показано, что ее представители увеличивают периферическое сосудистое сопротивление и ослабляют уменьшение ЧСС и сердечного выброса, что может нивелировать любые преимущества в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. Неселективные β -адреноблокаторы из первой группы, такие как пропранолол, осуществляют блокаду как β_1 , так и β_2 -адренорецепторов и не обладают вазодилатирующими свойствами. Бета-адреноблокаторы из второй группы, такие как метопролол и атенолол, продемонстрировали более высокую аффинность к β_2 -адренорецепторам, и поэтому их считают кардиоселективными. Тем не менее, при использовании в высоких дозах могут появляться некоторые эффекты от блокады β_2 -рецепторов [15]. Эти препараты также не обладают вазодилатирующими свойствами. К третьей группе относится неселективный β -адреноблокатор карведилол, который осуществляет равноценную блокаду β_1 - и β_2 -адренорецепторов, и обладает вазодилатирующими свойствами благодаря блокаде α -1-адренорецепторов [16]. В отличие от всех вышеперечисленных препаратов, самый инновационный препарат данного класса небиволол обладает как кардиоселективностью, так и вазодилатирующими свойствами. Небиволол обладает самой большей степенью кардиоселективности среди всех доступных в настоящее время β -адреноблокаторов [12], обладая в 321 раз большим влиянием на β -1-адренорецепторы, по сравнению с β_2 -адренорецепторами [17]. Небиволол представляет собой смесь изомеров, состоящую из равных концентраций D- и L-небиволола (рис.1). Именно d-изомер, в первую очередь, ответственен за селективное действие на β -1-адренорецепторы [18]. Кроме того, небиволол проявляет вазодилатирующие свойства, не связанные с блокадой α -1-адренорецепторов, а опосредованно — через оксид азота (NO)[19]. Более точно, небиволол реализует свои эффекты через взаимодействие с метаболизмом L-аргинина и NO в эндотелии сосудов, что приводит к увеличению биодоступности естественного вазодилататора NO. Оба изомера, в первую очередь, L-небиволол, обеспечивают вазодилатирующий эффект [18]. Наконец, небиволол лишен каких-либо признаков внутренней симпатомиметической активности [13].

Небиволол влияет на метаболизм эндотелиального NO двумя дополняющими друг друга путями: он уве-

личивает экспрессию NO, опосредованную эндотелием, и тормозит оксидативный стресс, что приводит к уменьшению распада NO [19–21]. Клинически способность небиволола оказывать модулирующее действие на эндотелиальную дисфункцию может обеспечивать дополнительную вазопротекцию при лечении артериальной гипертензии. В исследовании Tzemos et al., в котором небиволол сравнивался с ателололом у 12 пациентов с артериальной гипертензией, оба препарата приводили к сопоставимому антигипертензивному эффекту [22]. Однако более детальная оценка влияния препарата на кровоток по плечевой артерии у данных пациентов с эндотелиальной дисфункцией выявила, что только небиволол увеличивает как стимулированное так и базальное высвобождение эндотелиального NO, что приводит к усилению вазодилатации и кровотока. Напротив, при аналогичном антигипертензивном эффекте ателолол не оказывал влияния на активность NO и не обладал вазодилатирующим действием. Способность небиволола нивелировать эндотелиальную дисфункцию посредством модуляции биоактивности NO может иметь особо важное значение для афроамериканских пациентов, у которых, помимо большей распространенности факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет [23], имеется также более низкая NO-опосредованная вазодилатация микроциркуляторного русла по сравнению с белыми лицами того же возраста [24]. Было показано, что небиволол способен не только увеличивать растяжимость артериальной стенки *in vivo* [25], но также восстанавливать уровень NO, его биодоступность в клетках эндотелия, полученных от афроамериканских пациентов, до уровня, эквивалентного тем, что имеются у белых лиц того же возраста [26].

Небиволол также проявил свои антиоксидантные свойства и способность модифицировать маркеры оксидативного стресса. Pasini et al. оценивали влияние небиволола на оксидативный стресс, назначая 20 пациентам с артериальной гипертензией на протяжении 4 недель небиволол в дозе 5 мг/сутки или ателолол в дозе 100 мг/сутки [27]. Показатели оксидативного стресса определялись исходно и через 4 недели лечения. Было обнаружено, что после 4 недель лечения уровень гидропероксидов в плазме и ЛНП, 8-изопростанов плазмы и окисленных ЛНП плазмы достоверно понижался, а ЛНП логарифмическая фаза окисления достоверно пролонгировалась у пациентов в группе небиволола по сравнению с пациентами в группе ателолола [27]. Кроме того, было отмечено снижение реактивных форм кислорода и супероксид-анионов в эндотелиальных клетках, подвергавшихся *in vitro* экспозиции оксидативного стресса после инкубации клеток с плазмой, полученной от пациентов, получавших небиволол, в отличие от плазмы пациентов на ателололе [27]. Базальные и стимулированные внутриклеточные уровни NO были

также достоверно ниже после инкубации в присутствии сыворотки пациентов, получавших ателолол, по сравнению с пациентами на небивололе. Наконец, небиволол показал способность ингибировать *in vitro* как агрегацию тромбоцитов [28], так и пролиферацию гладких мышечных клеток коронарных артерий [29]. Оба данных эффекта опосредованы через NO и играют важную роль в атерогенезе, в частности, в развитии ишемической болезни сердца. Поэтому набор имеющихся доказательств позволяет предположить, что небиволол обладает дополнительными свойствами, помимо собственно снижения артериального давления, особенно при его сопоставлении с ателололом.

Будучи эффективным антигипертензивным препаратом, небиволол не обладает целым рядом типичных для β -адреноблокаторов побочных эффектов – таких, как утомляемость, депрессия, брадикардия и сексуальная дисфункция [12,30,31]. У пациентов, получавших небиволол, не было отмечено влияния на метаболические показатели, включая уровень липидов плазмы, чувствительность к инсулину и нарушенную толерантность к глюкозе [31]. Нейтральное действие небиволола на метаболический профиль пациентов имеет особую важность, принимая во внимание увеличивающуюся распространенность сахарного диабета и метаболического синдрома в американской популяции. Низкая частота побочных эффектов на лечении небивололом, по сравнению с другими β -адреноблокаторами, может быть связана с высокой селективностью действия по отношению к β_1 -адренорецепторам и гемодинамической выгодой от NO-опосредованной вазодилатации [30–34].

Небиволол также продемонстрировал меньшую частоту нежелательных явлений при его использовании у пациентов с заболеваниями легких. В отличие от неселективных β -адреноблокаторов, которые чаще вызывают бронхообструкцию вследствие антагонистического действия на β_2 -адренорецепторы, небиволол не влияет на бронхиальную проходимость у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких [35,36].

Фармакокинетика

Небиволол быстро всасывается после перорального приема вне зависимости от приема пищи [18]. Пиковые неизмененные концентрации небиволола в плазме достигаются через 1 час после перорального приема здоровыми добровольцами однократной дозы 5 мг небиволола [37]. Период полувыведения D-небиволола составляет приблизительно 12 часов при повышенном метаболизме и 19 часов – при сниженном [38]; объем распределения составляет приблизительно 200 л/кг при повышенном метаболизме и 15 л/кг при медленном метаболизме; при этом он одинаков у пациентов с ожирением и без такового [39].

Таблица 1

Эффективность небиволола в сравнении с другими β-адреноблокаторами

Исследование	Тип исследования	Режим (продолжительность в неделях)	Пациенты (n)	Среднее АД сидя исходно (мм рт.ст.)	Среднее АД сидя в конце исследования* (мм рт.ст.)	Уровень ответа (%)	Номер ссылки
Van Nueten et al.	Двойное слепое, рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (4) Атенолол 50 мг 1 раз в сутки (4) Плацебо	119 121 124	167/101 169/101 169/102	151/89 152/90,5 163/97,5	59 59 29	[53]
Czuriga et al.	Двойное слепое, рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12) Бисопролол 5 мг 1 раз в сутки (12)	138 135	153/99 153/100	132,5/83,3 133/84	90,6 87,4	[54]
Uhlir et al.	Двойное слепое, рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12) Метопролол 100 мг 2 раза в сутки (12)	73 67	160/106 157/107	140/89 142/91	79,5 65,6	[55]

Небиволол приблизительно на 98 % связывается с белками плазмы [18].

Метаболизм и выведение

Небиволол первично метаболизируется в печени ферментом CYP2D6 при помощи различных процессов, включающих: *N*-деалкилирование, гидроксирование, окисление и глюкуронизацию [40]. При назначении лицам с повышенным метаболизмом 44 % препарата выводится с калом и около 38 % — с мочой. Напротив, при назначении лицам с медленным метаболизмом первичным путем выведения препарата является моча (67 %), а не кал (13 %)[40].

Дозировка

Рекомендуемая начальная доза небиволола у большинства пациентов с артериальной гипертензией составляет 5 мг в 1 раз в сутки. Доза может быть с 2-недельным интервалом увеличена до максимальной, составляющей 40 мг 1 раз в сутки, если требуется дальнейшее снижение АД. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек или умеренным нарушением функции печени начинать лечение небивололом рекомендуется с дозы 2,5 мг в сутки, а затем с осторожностью ее подбирать. Препарат с осторожностью следует применять у пациентов, получающих гемодиализ, поскольку на данной группе пациентов не проводилось клинических исследований. Небиволол противопоказан пациентам с тяжелым поражением функции печени, поскольку собрано мало клинических данных о применении препарата в данной популяции.

Межлекарственные взаимодействия

Не было выявлено клинически значимых межлекарственных взаимодействий в ходе исследований при назначении небиволола совместно с такими препаратами, как дигоксин, варфарин, лозартан, спиронолактон, рамиприл, фуросемид, антациды и ранитидин

[41–47]. Совместное назначение небиволола с флуоксетином или циметидином повышает его концентрацию в плазме [41,48]. Рекомендуется с осторожностью назначать небиволол с препаратами, ингибирующими фермент CYP2D6. Когда небиволол и нитроглицерин назначаются совместно, концентрации обоих препаратов несколько увеличиваются [41].

Клиническая эффективность

Небиволол изучался при лечении артериальной гипертензии в Европе и США, а также при лечении пожилых пациентов с сердечной недостаточностью в Европе. В данном обзоре особое внимание будет сосредоточено на данных по эффективности небиволола при лечении артериальной гипертензии в ходе европейских и американских исследований, а также сравнительные данные с различными стандартными антигипертензивными средствами в европейских исследованиях.

Артериальная гипертензия**Европейские двойные слепые плацебо-контролируемые исследования**

Антигипертензивная эффективность небиволола изучалась в ходе нескольких европейских исследований. Ниже мы остановимся на двух двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [49,50]. Van Bortel et al. провели 8-недельное многоцентровое исследование, в ходе которого изучали эффективность 4- и 8-недельной терапии небивололом в дозе 5 мг/сутки в отношении артериального давления, частоты сердечных сокращений, качества жизни и профиля нежелательных явлений [49]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. Группу 1 составили 40 пациентов, получавших небиволол 5 мг/сутки в ходе первого двойного слепого 4-недельного периода лечения, после чего на следующие 4 недели им назначалось плацебо. Группу 2 соста-

Таблица 2

Эффективность небиволола в сравнении с блокаторами кальциевых каналов

Исследование	Режим (продолжительность в неделях)	Пациенты (n)	Среднее АД сидя исходно (мм рт.ст.)	Среднее АД сидя в конце исследования* (мм рт.ст.)	Уровень ответа (%)	Номер ссылки
Van Nueten et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Нифедипин 20 мг 2 раза в сутки	211	159/104	146/92	70	[57]
		209	160/105	145/94	67	
Mazza et al.	Небиволол 2,5–5 мг 1 раз в сутки Амлодипин 5–10 мг 1 раз в сутки	81	163/100	140/84	88	[58]
		87	164/101	139/85	86	

вили 40 пациентов, получавших в первые 4 недели двойного слепого исследования плацебо, а затем небиволол 5 мг/сутки. И, наконец, группа 3, которая состояла из 32 пациентов, которым в ходе всех 8 недель назначался небиволол в дозе 5 мг/сутки. Пациенты считались “ответившими на терапию”, если уровень их диастолического АД в ходе двойного слепого периода лечения составлял ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 %. В ходе лечения небивололом, по сравнению с плацебо, были выявлены достоверные различия в уровнях систолического и диастолического АД, а также ЧСС. Среднее АД лежа в ходе “периода плацебо” составило 161/98 мм рт.ст., в то время как среднее АД лежа на фоне лечения небивололом было 150/90 мм рт.ст. ЧСС также снижался с 80 до 68 уд/мин. в период активного лечения. Качество жизни, определяемое по вопроснику “Inventory of Subjective Health questionnaire”, не различалось в период двойной слепой фазы плацебо и небиволола. Кроме того, не было статистически значимых различий по числу нежелательных явлений между плацебо и небивололом.

Van Nueten et al. приводят данные по двойному слепому, рандомизированному, плацебо-контролируемому, дозопоисковому исследованию в параллельных группах, в которое вошли 509 пациентов с артериальной гипертензией [50]. После 4-недельного “отмывочного” периода пациенты были распределены в группу плацебо и в одну из групп небиволола с разными дозами (0,5; 1,0; 2,5; 5,0 или 10 мг в сутки в течение 1 месяца). Пациенты считались “ответившими на терапию”, если уровень их диастолического АД составлял ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 %. Достоверное снижение уровня диастолического АД лежа в сравнении с исходным было отмечено во всех группах лечения, включая группу плацебо. На двух самых низких дозовых режимах небиволола не было выявлено достоверных различий с динамикой АД по сравнению с группой плацебо. Достоверное снижение уровня АД было отмечено в группе 2,5 мг. Достоверных различий между группа-

ми, в которых небиволол принимался в дозах 5 и 10 мг/сутки, не было. Уровень ответа на прием небиволола в дозе 5 и 10 мг/сутки был 58 и 57 % соответственно. Небиволол оказался одинаково эффективен как у темнокожих, так и у белых пациентов. ЧСС была достоверно ниже в группах приема небиволола в дозах 5 и 10 мг/сутки. Не было выявлено различий по числу нежелательных явлений в группе плацебо и в любой другой группе небиволола.

Американские двойные слепые плацебо-контролируемые исследования

В США были проведены два ключевых исследования, которые были представлены FDA и послужили основой для принятия решения об одобрении небиволола для лечения артериальной гипертензии в США. Первое исследование, проведенное Weiss et al., было двойным слепым, многоцентровым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, целью которого была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности небиволола у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [51]. Пациенты включались в исследование, если уровень их диастолического АД сидя составлял 95–109 мм рт.ст. включительно. В целом, 909 пациентов были рандомизированы в группы плацебо, а также небиволола в дозах 1,25, 2,5, 5, 10, 20 и 40 мг/сутки на протяжении 84 дней. Первичной конечной точкой послужила динамика максимального снижения уровня диастолического АД сидя от исходного к концу периода лечения. Небиволол достоверно снижал среднее диастолическое АД сидя, в сравнении с исходным (8,0–11,2 мм рт.ст., по сравнению с 2,9 мм рт.ст. для плацебо; $p < 0.001$), а также среднее систолическое АД сидя, в сравнении с исходным (снижение на 4,4–9,5 мм рт.ст. по сравнению с 2,2 мм рт.ст. на плацебо; $p \leq 0.002$). Пациенты считались “ответившими на терапию”, если уровень их диастолического АД сидя к концу исследования составлял ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 % по сравнению с исходным. Уровень ответа в группе плацебо соста-

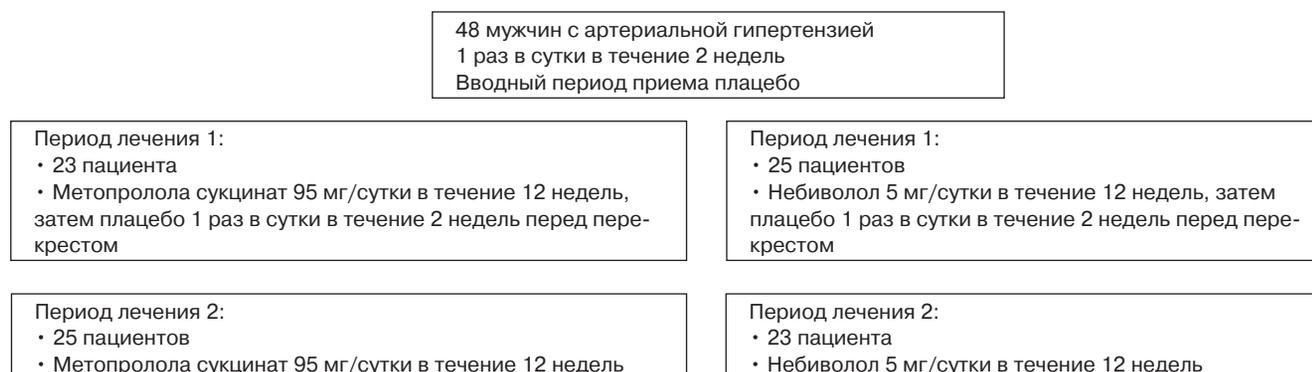


Рис. 2. Дизайн исследования MR NOED.

вил 24,7 %, а в группах небиволола — от 45,8 до 64,5 %. Уровни ответа в группах небиволола были дозозависимыми. Кроме того, общая частота нежелательных явлений достоверно не различалась между группами небиволола (46,1 %) и плацебо (40,7 %).

Второе ключевое американское исследование, проведенное Saunders et al., было значимым, поскольку в него были включены исключительно афроамериканские пациенты — популяция, которая традиционно плохо отвечает на монотерапию артериальной гипертензии β-адреноблокаторами в сравнении с белыми [52]. Это — двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, целью которого была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности небиволола у 300 пациентов. Пациенты включались в исследование, если уровень их диастолического АД сидя составлял 95–109 мм рт.ст. включительно. Пациенты были рандомизированы в группы приема плацебо или небиволола в дозах 2,5, 5, 10, 20 или 40 мг 1 раз в сутки на протяжении 12 недель. Первичной конечной точкой послужила динамика максимального снижения уровня диастолического АД сидя от исходного к концу периода лечения. Небиволол достоверно снижал, по сравнению с плацебо, среднюю разницу от исходного в диастолическом АД (4,9–6,1 мм рт.ст.; $p \leq 0.004$) при его назначении в дозе от 5 мг и выше к концу периода лечения. Небиволол достоверно снижал, по сравнению с плацебо, среднюю разницу от исходного в систолическом АД (6–7,3 мм рт.ст.; $p \leq 0.044$) при его назначении в дозе от 10 мг и выше к концу лечения. Пациенты считались “ответившими на терапию”, если среднее минимальное диастолическое АД сидя составляло ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 % по сравнению с исходным. Уровень ответа в группе плацебо составил 26,5 %, а в группах небиволола, начиная с дозы 5 мг/сутки, — от 58 до 64 %. Наконец, достоверных различий между группами активного лечения и плацебо по числу нежелательных явлений выявлено не было.

Европейские сравнительные исследования

В исследованиях, проводившихся в Европе, небиволол сравнивали с другими антигипертензивными средствами, включая: другие β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II и гидрохлортиазид (ГХТЗ). В трех исследованиях, в которых небиволол сравнивали с β-адреноблокаторами — атенололом, бисопрололом и метопрололом — соответственно, были выявлены достоверные снижения ($p < 0.05$) уровня АД, по сравнению с исходным, во всех группах активной терапии [53–55]. В табл. 1 суммированы ключевые позиции и уровни снижения АД по каждому из данных исследований. Пациенты в группе небиволола в каждом из исследований имели меньшее число нежелательных явлений. Так, при сравнении небиволола с метопрололом их частота составила 23 против 36 % соответственно [55]. В исследовании Nitric Oxide, Erectile Dysfunction and β-blocker Treatment (MR NOED) был использован перекрестный дизайн для сравнения нежелательных эффектов на сексуальную функцию при назначении небиволола и метопролола мужчинам с артериальной гипертензией с отсутствием в прошлом данных об эректильной дисфункции [56]. Дизайн исследования представлен на рис.2. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по уровню снижения АД. Однако влияние на сексуальную функцию различалось при ее оценке с помощью международного индекса эректильной дисфункции — достоверной, валидной и широко используемой шкалы самооценки. Подшкала эректильной дисфункции не выявила достоверных различий от исходного уровня у пациентов, получавших лечение небивололом в 1-й период терапии. Аналогичные показатели были и для назначения небиволола в период 2. Напротив, было выявлено ухудшение эректильной функции по подшкале у пациентов, получавших метопролол в ходе периода 1 и периода 2 после перекрестной фазы [56].

Как видно из табл. 2, в исследованиях, сравнивавших небиволол с блокаторами кальциевых каналов —

Таблица 3

Эффективность небиволола в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II

Исследование	Режим (продолжительность в неделях)	Пациенты (n)	Среднее АД сидя исходно (мм рт.ст.)	Среднее АД сидя в конце исследования* (мм рт.ст.)	Уровень ответа (%)	Номер ссылки
Van Nueten et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Эналаприл 10 мг 1 раз в сутки	208	162/104,6	147/92,3	70	[59]
		211	163/105,5	151/95,6	55	
Rosei et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Лизиноприл 20 мг 1 раз в сутки	35	159,3/101	132/82,1	94	[60]
		30	156,4/98,6	134/81,8	90	
Van Bortel et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Лозартан 50 мг 1 раз в сутки	147	166/103	151/914,5	65,3	[61]
		151	165/102	147/924,5	58,3	

нифедипином и амлодипином – не было выявлено статистически значимых различий по степени антигипертензивного эффекта между группами активного лечения к концу исследования [57,58]. Пациенты, получавшие небиволол, в обоих клинических исследованиях имели достоверно более низкую ЧСС. Тем не менее, общее число нежелательных явлений было достоверно выше в группах нифедипина и амлодипина по сравнению с небивололом [57,58]. Когда небиволол сравнивали с амлодипином, было зарегистрировано 13 и 30 нежелательных явлений, связанных с препаратами, в группах соответственно ($p = 0.0358$)[58]. Доля пациентов, у которых были зафиксированы нежелательные явления в группе небиволола, по сравнению с таковой в группе нифедипина, составила 39 против 56,5 % соответственно [57]. Кроме того, в ходе периода сравнения 7 пациентов из группы небиволола и 32 пациента из группы нифедипина прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений ($p < 0.001$).[57].

Небиволол также сопоставлялся с двумя разными ингибиторами АПФ, а также с блокатором рецепторов к ангиотензину II (БРА) лозартаном. Результаты данных исследований суммированы в табл.3. При сопоставлении с эналаприлом в течение 12 недель лечения небиволол продемонстрировал более выраженный антигипертензивный эффект [59]. Напротив, через 12 недель терапии антигипертензивное действие небиволола было сопоставимо с таковым у лизиноприла и лозартана [60,61]. Однако следует отметить, что в исследовании, сравнивавшем небиволол и лозартан, через 6 недель лечения при отсутствии достижения цифр диастолического АД ≤ 90 мм рт.ст. к терапии добавлялся гидрохлортиазид (ГХТЗ) в дозе 12,5 мг/сутки. Достоверно большее число пациентов в группе лозартана не смогли достичь целевого уровня диа-

столического АД к 6-й неделе, и поэтому им к терапии был добавлен ГХТЗ. Дополнительная терапия ГХТЗ у большого числа пациентов в группе лозартана могла повлиять на итоговые сравнения лозартана и небиволола. Наконец, в исследовании небиволола и лозартана оценивалось самочувствие по шкале самооценки. Динамика общего самочувствия не различалась между двумя группами лечения [61].

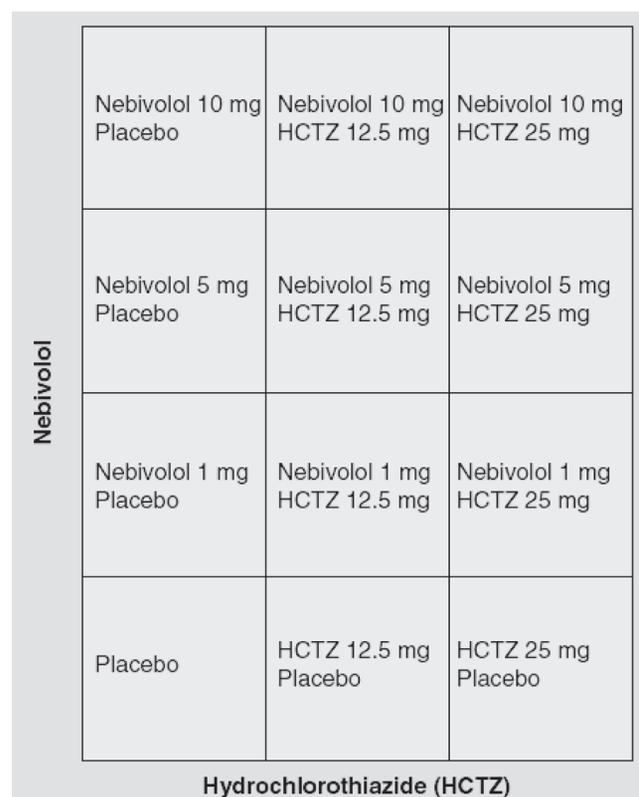


Рис. 3. Дизайн мультифакториального (3 x 4 параллели) исследования лечения амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией монотерапией небивололом и гидрохлортиазидом или их комбинацией.

Эффективность небиволола при лечении артериальной гипертензии также сравнивалась с ГХТЗ в рамках исследования с факториальным дизайном, представленным на рис.3[62]. После 4-недельного вводного периода приема плацебо пациенты были рандомизированы в группы плацебо, небиволола 1, 5 или 10 мг в сутки или ГХТЗ 12,5 или 25 мг в сутки, либо в одну из 6 возможных комбинаций небиволола и ГХТЗ с периодом лечения 12 недель. Через 2 недели терапии АД достоверно снизилось, в сравнении с исходным уровнем, во всех группах небиволола, ГХТЗ и комбинации небиволол+ГХТЗ. Во всех группах лечения степень снижения АД была дозозависимой. Однако были выявлены некоторые различия при сравнении разных групп, заключающиеся в том, что только в группах небиволола 5 и 10 мг/сутки и ГХТЗ 25 мг/сутки были получены достоверные результаты в сравнении с плацебо. Небиволол в дозе 1 мг/сутки вызывал снижение АД аналогично ГХТЗ в дозе 12,5 мг и плацебо, но уступал ГХТЗ в дозе 25 мг/сутки. Комбинация ГХТЗ 25 мг/сутки с небивололом 5 или 10 мг/сутки приводила к достоверно более значимому снижению АД, чем при всех других видах монотерапии. В группах терапии небивололом и комбинированного лечения было отмечено небольшое число нежелательных явлений. Наиболее частым побочным эффектом была гипостезия (8,3 %) в группе монотерапии небиволола, а также утомляемость и головокружение (по 5 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями на ГХТЗ были утомляемость (12 %), головные боли и одышка (по 7,5 %). Частота нежелательных явлений не возрастала при комбинированном приеме небиволола и ГХТЗ и была даже ниже, чем на монотерапии.

Выводы

1. Небиволол является β-адреноблокатором третьего поколения, который проявляет высокую селективность в отношении β-1-адренорецепторов, а также вазодилатирующие свойства, опосредованные эндотелиальными путем метаболизма L-аргинин/NO. В ряде исследований были показаны эффективность и безопасность терапии пациентов с артериальной гипертензией данным препаратом. Сравнительные результаты показали сопоставимую эффективность

с другими видами монотерапии, включая другие β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и БРА лозартан, зачастую с меньшим числом нежелательных явлений в группах небиволола.

2. При комбинировании небиволола с ГХТЗ был продемонстрирован дополнительный антигипертензивный эффект.

3. Польза от приема небиволола может возрастать с учетом его антиоксидантных свойств и увеличения биодоступности эндотелиального NO. Данный двойной механизм действия может способствовать устранению эндотелиальной дисфункции, связанной с артериальной гипертензией и оксидативным стрессом, и оказаться полезным афроамериканской популяции пациентов, у которых отмечена более низкая экспрессия NO эндотелием сосудистой стенки по сравнению с белыми.

Комментарий эксперта

Способность небиволола уменьшать эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс может быть одним из его наиболее привлекательных качеств. Оксидативный стресс играет большую роль в развитии резистентной или трудно поддающейся контролю артериальной гипертензии, а также в поражении органов-мишеней — например, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и хронической почечной недостаточности. Требуется проведение дальнейших исследований для дальнейшего понимания данного эффекта небиволола на конечные клинические точки.

5-летние перспективы

По нашему мнению, в течение ближайших 5 лет небиволол станет β-адреноблокатором выбора для лечения артериальной гипертензии. Небиволол обладает эквивалентной антигипертензивной эффективностью, сопоставимой с другими β-адреноблокаторами, с дополнительным преимуществом в виде меньшего числа негативных явлений. Благоприятный метаболический профиль небиволола, а также его способность уменьшать оксидативный стресс и улучшать биодоступность NO представляют дополнительные позитивные качества, являющиеся частью его сердечно-сосудистого профиля.

Финансирование и конфликт интересов: авторы не являются членами и не обладают финансовыми интересами в каких-либо организациях, имеющих финансовую заинтересованность, либо конфликт финансовых интересов в области, которая обсуждается в данной статье. Отсутствие финансовых интересов подразумевает, что авторы не являются сотрудниками или акционерами подобных организаций, не оказывают консультативные или экспертно-оценочные услуги, не получают премий, грантов, патентных и других бонусов. Данная статья была целиком и полностью подготовлена самими авторами, без какой-либо внешней поддержки и редактирования.

Литература

1. Fields LE, Burt VL, Cutler JA. The burden of adult hypertension in the United States, 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 44, 398–404 (2004).
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *J. Am. Med. Assoc.* 290, 199–206 (2003).
3. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch. Intern. Med.* 161, 1183–1192 (2001).
4. Coresh J, Wei GL, McQuillan G et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the USA: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch. Intern. Med.* 161, 1207–1216 (2001).
5. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am. J. Hypertens.* 7(7 Pt 2), S7–S12 (1994).
6. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J. et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 25, 1341–1362 (2004).
7. Ubel PA, Jepson C, Asch DA. Misperceptions about β -blockers and diuretics: a national survey of primary care physicians. *J. Gen. Intern. Med.* 18, 977–983 (2003).
8. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS et al. β -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *J. Am. Med. Assoc.* 288, 351–357 (2002).
9. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of β -blocking agents? *Am. J. Hypertens.* 11, 1258–1265 (1998).
10. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 364, 1684–1689 (2004).
11. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 366, 1545–1553 (2005).
12. Weber M. The role of the new β -blockers in treating cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* 18, 169S–176S (2005).
13. Gielen W, Cleophas TJ, Agrawal R. Nebivolol. A review of its clinical and pharmacological characteristics. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 44, 344–357 (2006).
14. Prichard BNC. Pharmacologic aspects of intrinsic sympathomimetic activity in β -blocking drugs. *Am. J. Cardiol.* 59, 13F–17F (1987).
15. McDevitt DG. Pharmacologic aspects of cardioselectivity in a β -blocking drug. *Am. J. Cardiol.* 59, 10F–12F (1987).
16. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101, 558–569 (2000).
17. Bristow M. Characterization of β_1 -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various β -blockers in human myocardium. *Am. J. Hypertens.* 18(Pt 2), 51A–52A (2005).
18. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol. A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs* 66, 1389–1409 (2006).
19. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation β -blocker. *Blood Pressure* 13(S1), 3–17 (2004).
20. Bowman AJ, Chen CPL-H, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 38, 199–204 (1994).
21. Cockcroft JR, Chowienzyk PJ, Brett SE et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274, 1067–1071 (1995).
22. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. *Circulation* 104, 511–514 (2001).
23. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1991). *Hypertension* 25, 305–313 (1995).
24. Campia U, Choucair WK, Bryant MB. et al. Reduced endothelium-dependent and -independent dilation of conductance arteries in African Americans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 754–760 (2002).
25. McEnery CM, Schmitt M, Qasem A et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 44, 305–310 (2004). • Demonstrates the ability of nebivolol to attenuate large arterial stiffness that often accompanies hypertension, particularly in elderly patients.
26. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF. et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 112, 3795–3801 (2005). • Demonstrates the effects of nebivolol on nitric oxide (NO) in a patient group that is thought to be deficient in NO compared with aged-matched Caucasians.
27. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J. Hypertens.* 23, 589–596 (2005). • Provides insight into the antioxidant effects of nebivolol.
28. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 38, 922–929 (2001).
29. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 49, 430–439 (2001).
30. Pessina AC. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 38(Suppl. 3), 33–35 (2001).
31. Poirier L, Сийroux J, Nadeau A et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 19, 1429–1435 (2001).
32. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective 1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc. Drug Rev.* 22, 155–168 (2004).
33. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 24, 591–596 (2006).
34. Uhlir O, Dvorak I, Gregor P et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. *J. Card. Fail.* 3, 271–276 (1997).
35. Dal Negro RW, Tognella S, Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: a randomized, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.* 22, 197–204 (2002).
36. Dal Negro RW, Tognella S, Pomari C. Once-daily nebivolol 5mg doses does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: a placebo-controlled crossover study. *Clin. Drug Invest.* 22, 361–367 (2002).
37. Kamali F, Howes A, Thomas SH. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between nebivolol and the H₂-receptor antagonists cimetidine and ranitidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 43, 201–204 (1997).
38. Shaw AA, Ziemniak J, Liu S. et al. Pharmacokinetic disposition of nebivolol in extensive and poor CYP2D6 metabolizers [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 77 (2005).
39. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 51, 493–498 (1997).
40. Gu Z, Robinson RA, Cai L. et al. Metabolism study of ¹⁴C-nebivolol in humans with different CYP2D6 genotypes [abstract]. *AAPS PharmSci* 5, T3362 (2003).
41. Janssens WJ, Snoeck E. Pharmacology and pharmacokinetics of nebivolol. Symposium on endothelium in hypertension. *New Therapeutic Trends.* 1, 10–13 (1997).
42. Lawrence TE, Liu S, Fisher JW et al. No interaction between nebivolol and digoxin in healthy volunteers [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 76 (2005).
43. Lawrence TE, Chien C, Tu HC et al. Single-dose pharmacokinetics and anticoagulant activity of warfarin is unaffected by nebivolol in healthy volunteers [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 39 (2005).
44. Lawrence TE, Chien C, Tu HC et al. No effect of concomitant administration of nebivolol and losartan in healthy volunteers genotyped for CYP2D6 status [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 82 (2005).

45. Morton TL, Tu HC, Liu S. et al. Lack of pharmacokinetic interaction between nebivolol and spironolactone [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77(2), 46 (2005).
46. Morton TL, Liu S, Phillips JL et al. Pharmacokinetics of nebivolol and ramipril are not affected by co-administration [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 77 (2005).
47. Morton TL, Liu S, Phillips JL et al. No pharmacokinetic interaction between nebivolol and furosemide in healthy subjects [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 79 (2005).
48. Shaw AA, Liu S, Zachwieja LF et al. Effect of chronic administration of fluoxetine on the pharmacokinetics of nebivolol [abstract]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 38 (2005).
49. Van Bortel LMAB, Breed JGS, Joosten J, et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 21, 856–862 (1993).
50. Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 11, 139–144 (1997).
51. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel β -blocker, in patients with mild to moderate hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 9, 667–676 (2007). Instrumental in the US FDA decision to approve nebivolol for use in hypertension.
52. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, et al. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J. Clin. Hypertens.* 9, 866–875 (2007). Instrumental in the FDA decision to approve nebivolol for use in hypertension as well as demonstrating nebivolol's effectiveness in African-American patients.
53. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertens.* 12, 135–140 (1998).
54. Czuriga I, Rieicansky I, Bodnar J. et al. Comparison of the new cardioselective β -blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS). *Cardiovasc. Drugs Ther.* 17, 257–263 (2003).
55. Uhlir O, Fejfusa M, Havranek K et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest.* 3(S1), 107–110 (1991).
56. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A. et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and β -blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharm. Phys.* 34, 327–331 (2007).
57. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized comparative trial. *Am. J. Ther.* 5, 237–243 (1998).
58. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A. et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press.* 11, 182–188 (2002).
59. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C. et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertens.* 11, 813–819 (1997).
60. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press.* 12(S1), 30–35 (2003).
61. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am. J. Hypertens.* 18, 1060–1066 (2005).
62. Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L. et al. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am. J. Hypertens.* 7, 137–145 (1994).

Поступила 07/08-2008

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР НЕБИВОЛОЛ В НОВЫХ РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ратова Л.Г., Чазова И.Е.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

В 1948 г. R.Ahlquist предположил, что стимулирующее действие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему опосредуется через два типа адренорецепторов. В конце 50-х годов были проведены первые исследования по созданию лекарственных препаратов, которые могут подавлять стимулирующие эффекты катехоламинов. Руководителем работ, приведших к созданию первых β -адреноблокаторов (β -АБ), был J.Black, который в 1988 г. за свои работы в этой области был удостоен Нобелевской премии. В 1964 г. в Британском медицинском журнале появились первые сообщения о применении β -АБ пропранолола для лечения артериальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме сердечно-сосудистых заболеваний, β -АБ оказались весьма эффективны при лечении тиреотоксикоза, мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома и многих других состояний. В настоящее время они являются наиболее эффективными средствами для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда. Доказана их эффективность в качестве средств для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при лечении АГ.

Бета-АБ уже давно являются препаратами выбора при лечении больных с АГ, что подтверждено национальными и международными рекомендациями по антигипертензивной терапии. Применение β -АБ у пациентов с АГ обосновано благодаря снижению повышенного артериального давления и уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), особенно учитывая, что средний показатель ЧСС у лиц с АГ выше, чем в нормотензивной популяции. Этот факт был доказан в субанализе Фрамингемского исследования, где средний показатель ЧСС у пациентов с АГ был выше, чем в нормотензивной популяции, а летальность при последующем наблюдении возрастала по мере повышения ЧСС [1, 2]. Такая закономерность наблюдалась не только у молодых пациентов (18–30 лет), но и в средней возрастной группе, а также у больных старше 60 лет [1]. Повышение симпатического и снижение парасимпатического тонуса регистрируется в среднем у 30 % пациентов с АГ и, как правило, ассоциируется с метаболическим синдромом, гиперлипидемией, гиперинсулинемией и высоким риском развития ИБС [3–5]. Для таких пациентов применение β -АБ — патогенетически обоснованная терапия.

До сегодняшнего дня нет полного понимания механизма антигипертензивного действия препаратов группы β -АБ. Общепринятой классификации

β -АБ не существует, и они представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении β -адренергических рецепторов. Антигипертензивное действие различных β -АБ реализуется за счет уменьшения сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ритма сокращений сердца; торможения секреции ренина; перестройки барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса; уменьшения высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических β_2 -адренорецепторов; увеличения высвобождения вазодилатирующих веществ (простагландинов E2 и I2, оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др.); уменьшения общего периферического сопротивления; влияния на сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Однако механизм антигипертензивного действия β -АБ во многом зависит от β_1 -селективности, наличия внутренней симпатомиметической активности, мембраностабилизирующего действия, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей конкретного препарата.

Существует ошибочное мнение, что при правильном дозировании любой β -АБ может быть эффективен при АГ, стенокардии и аритмии. Однако это не соответствует действительности в силу наличия клинически важных фармакологических различий между препаратами этой группы, а также разных фармакокинетических свойств, определяющих стабильность и продолжительность действия в клинических условиях. Так, прочность связи лекарственного средства с рецептором определяет концентрацию медиатора норадреналина, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора, поэтому терапевтические дозы небиволола и бисопролола ниже, чем у атенолола, метопролола и пропранолола, у которых связь с β -адренорецептором менее прочная.

Наиболее удобная классификация используемых в клинической практике β -АБ разделяет их на подгруппы в зависимости от β_1 -селективности и внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Селективность β -АБ к β_1 -адренорецепторам отражает способность препаратов в разной степени блокировать специфические β -адренорецепторы в тканях. Селективность по отношению к β_1 -адренорецепто-

рам имеет важное клиническое значение не только при бронхообструктивных заболеваниях, но и при использовании у пациентов с АГ, при заболеваниях периферических сосудов, в частности при болезни Рейно и перемежающейся хромоте. При назначении селективных β_1 -АБ β_2 -адренорецепторы остаются активными и реагируют на эндогенные катехоламины и экзогенные адреномиметики, что сопровождается вазодилатацией.

Классификация β -АБ:

1. Неселективные β_1, β_2 -блокаторы:

а) без ВСА: пропранолол, надолол, соталол, тимолол и др.

б) с ВСА: алпренолол, бопиндолол, окспренолол, пиндолол и др.

2. Селективные β_1 -блокаторы:

а) без ВСА: небиволол, бисопролол, метопролол, атенолол, эсмолол и др.

б) с ВСА: ацебутолол, практолол, талинолол.

Также важным для клинической практики является деление β -АБ в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств:

1. β -АБ без вазодилатирующих свойств:

а) неселективные: пропранолол, алпренолол, надолол, окспренолол, пиндолол и др.

б) β_1 -селективные: атенолол, бетаксоллол, метопролол, эсмолол и др.

2. β -АБ с вазодилатирующими свойствами:

а) неселективные: карведилол, пиндолол, лабетолол и др.

б) β_1 -селективные: небиволол.

Липофильность или гидрофильность β -АБ играет важное значение в фармакокинетике препарата. Водорастворимые β -АБ (атенолол, соталол и надолол) неполностью и неравномерно всасываются в желудочно-кишечном тракте, из организма элиминируются преимущественно через почки и мало метаболизируются в печени. Умеренно липофильные препараты (бисопролол, бетаксоллол, тимолол) имеют смешанный путь элиминации и частично метаболизируются в печени. Высоколипфильные (небиволол, пропранолол, метопролол, карведилол) быстро и практически полностью всасываются, а метаболизируются преимущественно в печени. Это имеет важное клиническое значение, так как дозу и частоту приема липофильных β -АБ следует уменьшать при нарушении функции печени, а гидрофильных β -АБ – при нарушении функции почек. При этом только липофильные β -АБ оказывают влияние на сосудодвигательные центры продолговатого мозга, так как они легче, чем гидрофильные препараты, проникают через гематоэнцефалический барьер, и лишь липофильные β -АБ обладают кардиопротективным действием [6].

В настоящее время доступны многие β -АБ, однако данные об их влиянии на отдаленный прогноз у боль-

ных с АГ противоречивы. Именно поэтому β -АБ уделено особое внимание как в европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 [7], так и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, хотя формально перечень показаний к их назначению изменился незначительно. В рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [8] указывается, что существенной проблемой при лечении β -АБ является их неблагоприятное метаболическое действие (дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с МС и высоким риском развития СД, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. Кроме того, в многоцентровых исследованиях была показана достоверно меньшая эффективность β -АБ по предупреждению мозгового инсульта в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на β -АБ, имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства (небиволол и карведилол) и высокоселективные (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения). Среди этих препаратов наибольшего внимания заслуживает небиволол, т. к. он сочетает высокую селективность и имеет дополнительные вазодилатирующие свойства, в то время как карведилол является неселективным β -блокатором, а бисопролол и метопролола сукцинат не имеют дополнительных свойств. В различных исследованиях было показано, что небиволол обладает вазодилатирующими свойствами, опосредованными высвобождением из эндотелия оксида азота (NO) [9,10]. Доказано, что он улучшает эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции NO путем стимуляции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), а также за счет уменьшения окислительной инактивации NO. Таким образом, небиволол может обладать значимыми защитными свойствами в отношении эндотелия за счет улучшения биодоступности NO. Скорее всего в течение ближайших лет небиволол станет препаратом первого выбора среди β -АБ для лечения пациентов с АГ, т. к. он показал равную антигипертензивную эффективность по сравнению с другими β -АБ при меньшем количестве нежелательных явлений, обладает благоприятным метаболическим профилем и положительным влиянием на функцию эндотелия [11].

Сопоставимая антигипертензивная эффективность небиволола с атенололом, метопрололом и бисопрололом была доказана в мета-анализе 10 исследований у пациентов с мягкой и умеренной АГ, где небиволол напрямую сравнивался с этими β -АБ [12]. Этот же ме-

та-анализ показал, что небиволол имеет более благоприятный профиль переносимости, чем атенолол, метопролол и биспоролол при лечении пациентов с АГ. Так риск развития всех нежелательных явлений у пациентов, лечившихся небивололом, был в три раза ниже, а нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, в 2 раза ниже по сравнению с этими β -АБ [12]. В различных исследованиях у пациентов с АГ было показано, что небиволол не обладает негативным влиянием на углеводный и липидный обмен и не приводит к увеличению частоты возникновения новых случаев сахарного диабета по сравнению с плацебо [13–15]. Особое влияние небиволола на углеводный и липидный обмен может быть связано с высокой селективностью и модуляцией оксидативного стресса данным препаратом [16].

Влияние β -АБ на обмен углеводов опосредуется через β_2 -адренорецепторы, так как через эти рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени. Поэтому применение неселективных β -АБ увеличивает риск развития СД типа 2, а при его наличии сопровождается повышением уровня глюкозы в плазме крови, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию. Высокоселективный β -АБ третьего поколения небиволол не удлиняет гипогликемию, индуцированную инсулином, так как гликогенолиз и секреция глюкагона опосредуются через β_2 -адренорецепторы. В клиническом исследовании YESTONO было наглядно доказано, что лечение единственным представителем третьего поколения β -АБ небивололом больных АГ в сочетании с СД типа 2 позволяет

значительно снизить АД и ЧСС, достоверно уменьшить выраженность микроальбуминурии, характеризуется хорошей переносимостью и крайне малой частотой развития нежелательных явлений. Однако особо стоит отметить положительные метаболические эффекты лечения небивололом в виде моно- и комбинированной терапии на углеводный и липидный обмен. Через 3 месяца применения небиволола величина глюкозы натощак снизилась на 13,1 мг/дл ($p < 0,001$), гликозилированного гемоглобина – на 0,25 % ($p < 0,001$), общего холестерина – на 16,3 мг/дл ($p < 0,001$), холестерина липопротеидов низкой плотности – на 13,3 мг/дл ($p < 0,001$), триглицеридов – на 24,1 мг/дл ($p < 0,001$), а уровень холестерина липопротеидов высокой плотности повысился на 2,4 мг/дл ($p < 0,001$) [17]. Эти факты свидетельствуют о том, что чувствительность к инсулину при использовании небиволола не снижается, в отличие от остальных β -АБ, особенно неселективных.

Таким образом, при выборе β -АБ для длительной терапии у пациентов с АГ следует учитывать фармакологические особенности препаратов. Необходимо отдавать предпочтение высокоселективным липофильным β -АБ с дополнительными свойствами, эффективность и безопасность которых установлена в контролируемых исследованиях у пациентов с АГ. Небиволол не только отвечает всем этим требованиям, но и обладает вазодилирующим действием, улучшает эндотелиальную функцию, что обеспечивает его дополнительные преимущества по сравнению с другими представителями группы β -адреноблокаторов.

Литература

1. Gillman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study // *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
2. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate // *J Cardiovascular Pharmacol Therapeutics* 2001; 6 (4): 313–33.
3. Kaplan NM. Multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension // *J Hypertension* 1995; 13 (2): 1–58.
4. McInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens* 1995; 13 (2): 49–56.
5. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension // *Eur Heart J* 1998; 19 (F): 14–18.
6. S.Yusuf и соавт., 1985.
7. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Проект Российских рекомендаций // Приложении к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» № 4, 2008.
9. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients // *Blood Press Suppl* 2004; 1:17–32.
10. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation betablocker // *Blood Press Suppl* 2004; 1:2–16.
11. E. Agabiti Rosei, D. Rizzoni. Metabolic Profile of Nebivolol, a β -Adrenoceptor Antagonist with Unique Characteristics // *Drugs* 2007; 67 (8):1097–107.
12. E. Ambrosioni, C. Borghi Tolerability of nebivolol in clinical trials comparing it with other selective beta-blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis // *High Blood Press & Cardiovascular Prevention* 2005; 12 (1):27–35.
13. Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension // *J Hum Hypertens* 2001; 15 (10):715–21.
14. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur Heart J* 2005; 26 (3):215–25.
15. SENIORS, data on file. In: The Proceedings of the World Congress of Cardiology; 2006 Sept. 2–6, Barcelona.
16. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients // *J Hypertens* 2006; 24 (3):591–6.
17. A.C. Schmidt, C. Graf, K. Brixius, J. Scholze. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study // *Clinical Drug Investigation* 2007; 27 (12):841–9.

Поступила 5/06-2008

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТАЛОПРАМА В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Стаценко М.Е., Шилина Н.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава

Резюме

В результате проведенного исследования было установлено, что назначение Опри (циталопрама) в течение трех месяцев в восстановительном периоде инфаркта миокарда эффективно устраняет аффективные расстройства, достоверно снижает уровень психологического стресса и улучшает сон у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью. На фоне комбинированной терапии с включением Опри у пациентов достоверно снизилась частота приступов стенокардии, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшились проявления вегетативной дисфункции, отмечались благоприятные изменения морфофункциональных параметров сердца и значительно повысилось качество жизни.

Ключевые слова: циталопрам (Опра), аффективные расстройства, сахарный диабет 2 типа, восстановительный период инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает оставаться одной из ведущих причин смерти пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последние десятилетия появились данные о том, что негативное влияние на течение и прогноз после ИМ оказывают тревожно-депрессивные расстройства [3]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что смертность у пациентов после ИМ с сопутствующим депрессивным состоянием в течение первых 6 месяцев была в 4 раза выше, чем у пациентов после ИМ без признаков депрессии [12].

Утяжеляет течение ИМ наличие сахарного диабета (СД) 2 типа [7]. Диабетическая кардиопатия, имеющаяся у больных СД 2 типа, определяет снижение сократительной способности сердца [10]. Высокая смертность при СД связана с повышением частоты застойной сердечной недостаточности [2].

Аффективные расстройства оказывают неблагоприятное влияние на уровень глюкозы крови, клиническое течение СД [6]. Ряд исследований непосредственно указывают на роль психосоциальных факторов в декомпенсации СД, и особое значение среди них придается стрессовым ситуациям [9].

Очевидной становится необходимость коррекции антидепрессантами аффективных расстройств после перенесенного ИМ. Однако практика терапии депрессии при ИМ вне рамок клинических испытаний ничтожно мала, а ее методы не отработаны. Сведения о влиянии различных вариантов терапии на симптоматику самой депрессии и на течение постинфарктного периода или постинфарктную смертность противоречивы [4].

Таким образом, в настоящее время стратегия реабилитации постинфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и СД 2 типа, страдающих аффективными расстройствами, остается малоизученной, что определяет актуальность про-

ведения целенаправленных комплексных исследований у данной категории пациентов.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния терапии циталопрамом на выраженность тревоги и депрессии, особенности течения восстановительного периода инфаркта миокарда, морфофункциональные параметры сердца, ВРС и качество жизни у больных СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование включено 60 больных с СД 2 типа и признаками тревожно-депрессивных расстройств на 3-й – 4-й неделе после перенесенного инфаркта миокарда. У всех пациентов ИМ осложнился наличием ХСН II-III функционального класса (ФК). Пациенты были разделены на 2 группы (по 30 человек), сопоставимые по полу, возрасту, тяжести перенесенного инфаркта миокарда, наличию гипертонической болезни, основным показателям гемодинамики и углеводного обмена. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Наблюдение проводилось исходно, через 4 и 12 недель терапии. Пациенты основной (1-й) группы в дополнение к базисным препаратам (аспирин, бисопролол, эналаприл, симвастатин, при необходимости – нитраты и мочегонные, а для коррекции гипергликемии – гликозид ± метформин) получали антидепрессант циталопрам (Опра, «Actavis», Исландия) 20 мг/сутки в течение 3 месяцев, пациенты контрольной (2-й) группы – только базисную терапию. С больными обеих групп проводились психотерапевтические беседы.

С целью определения наличия у пациентов тревожно-депрессивных расстройств, применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression scale), для подтверждения и оценки выраженности депрессии использо-

Таблица 1

Характеристика больных

Показатели	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, лет	65,31±2,89	66,4±2,32
Мужчины / женщины	13/17	14/16
ИМ с зубцом Q / без зубца Q	12/18	11/19
Пациенты с ГБ / без ГБ	29/1	28/2
ФК ХСН	2,82±0,91	2,79±0,94
ЧСС, ударов в минуту	78,2±3,64	77,4±3,82
САД, мм рт. ст.	118,4 ± 4,92	116,7 ± 6,85
ДАД, мм рт. ст.	66,4 ± 3,86	65,7 ± 3,42
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	7,2±1,14	7,4±1,3
HbA1c, %	7,3±0,67	7,2±0,64

Обозначения: ИМ – инфаркт миокарда; ГБ – гипертоническая болезнь; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; HbA1c – гликозилированный гемоглобин крови натощак.

вался опросник депрессии Бека. Уровень стресса оценивали по результатам шкалы психологического стресса Ридера, качество сна – с помощью анкеты субъективной оценки нарушений сна [11].

Объективные данные о состоянии пациентов были получены при физикальном обследовании и при помощи инструментальных исследований. Для оценки динамики клинических проявлений кардиальной недостаточности использовалась шкала оценки клинического состояния при ХСН (модификация Мареева В.Ю., 2000) [8, 11]. Для оценки ФК ХСН и изменений толерантности к физическим нагрузкам проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) [11]. Морфофункциональные параметры сердца регистрировали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «VOLUSON 530-D KRETZ TECHNIK» (США) с доплеровским датчиком. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006), оценивались систолическая и диастолическая функции сердца, а также полостные размеры сердца [8].

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов оценивался исходный вегетативный тонус с помощью вопросника для выявления признаков вегетативных изменений, проводился расчет вегетативного индекса Кердо [5], для определения вегетативной реактивности использовалась проба, предложенная Р.М. Баевским [1].

Параметры вариабельности ритма сердца (ВРС) оценивались на коротких участках записи ЭКГ в течение 5 минут с использованием аппаратно-программного комплекса «ВАРИКАРД-1,41» (Россия). Учитывались следующие показатели ВРС: MxDMn – разность между максимальным и минимальным значением интервала RR, SDNN-среднеквадратичное отклонение, CV-коэффициент вариации, SI-индекс напряжения, TR-суммарная мощность спектра, HF-

высокочастотная составляющая, LF-низкочастотная составляющая («медленные волны»), VLF – очень низкочастотные колебания («медленные волны 2 и 3 порядка»), IC-индекс централизации [1, 5].

Качество жизни больных оценивали по результатам специфических опросников: Сиетлского опросника качества жизни у больных со стенокардией, Миннесотского опросника качества жизни у больных ХСН (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) и неспецифического опросника качества жизни MOS SF-36 (MOS 36 – Item Short-Form Health Survey) [11].

Безопасность лечения Опрой определяли по данным ЭКГ (продолжительность основных кардиоинтервалов), анкеты скрининга синдрома апноэ во сне, лабораторных параметров (оценивали уровень глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина HbA1c), а также регистрировали нежелательные эффекты терапии.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу статистического анализа Microsoft Excel для Windows XP 2002. Для оценки достоверности полученных результатов применяли t – критерий Стьюдента, а для вычисления значимости различий процентных долей – метод углового преобразования Фишера. За статистически значимые изменения принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В конце 3-х месячной терапии циталопрамом у больных 1-й группы наблюдалась полная редукция тревожно-депрессивной симптоматики; были купированы проявления психологического стресса высокого уровня. На фоне приема циталопрама отмечалась нормализация сна: более быстрое засыпание, увеличение продолжительности ночного сна, отсутствие частых, ранних пробуждений. Во 2-й группе

Таблица 2

Динамика показателей психического статуса и качества жизни на фоне лечения

Показатель	1-я группа (n=30), прием циталопрама			2-я группа (n=30), группа контроля		
	исходно	3 месяца	Δ %	исходно	3 месяца	Δ %
Тревога по HADS, средний балл	10,68±0,53	6,21±0,82*	-42,4	10,43±0,9	8,63±1,7	-18,6**
Депрессия по HADS, средний балл	10,15±0,81	5,04±0,73*	-50,2	10,53±0,96	8,07±1,45	-23,9**
Депрессия по Беку, средний балл	19,81±1,32	10,85±2,46*	-32,6	19,28±1,54	17,72±2,46	-4,3**
Высокий уровень стресса, % больных	41	0	0	38	33	10,8**
Средний уровень стресса, % больных	39	37	-9,3	39	49	4,2
Низкий уровень стресса, % больных	20	63	25,8	23	18	12,5
Сон, балл	17,6±0,87	24,87±0,74*	41,8	17,56±0,82	18,46±1,01	7**
Апноэ, балл	5,01±0,86	4,04±0,62	-12,2	5,24±0,9	5,36±0,87	2,3
Сиетлский опросник, балл	66,03±3,38	71,5±3,24	8,28	67,34±4,51	64,72±5,67	-3,9
Миннесотский опросник, балл	54,3±3,01	42,25±3,6*	-22	54,9±3,24	49,6±3,17	-9,5
SF-36, %	47,6±2,68	58,47±2,7*	23,1	48,57±2,9	53,4±2,1	9,8

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$; ** - достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

пациентов (без циталопрама) к 3 месяцу наблюдения сохранялись субклинические проявления аффективных расстройств по результатам опросника HADS и легкая депрессия согласно опроснику Бека, не произошло достоверного изменения показателей стресса и качества ночного сна. При сравнении по критерию Фишера у пациентов основной группы, принимавших Опру, выявлены достоверные отличия от 2-й группы по снижению депрессии и тревоги, уменьшению уровня психологического стресса и улучшению качества сна (табл.2).

Включение в базисную терапию циталопрама оказывало позитивное влияние на клинические проявления восстановительного периода инфаркта миокарда. Отмечена достоверная динамика увеличения толерантности к физическим нагрузкам, подтверж-

денная дистанцией ТШХ у пациентов 1-й группы, что нашло отражение и в уменьшении ФК ХСН (табл.3).

По результатам ЭхоКГ наблюдалась тенденция к улучшению систолической функции сердца к 12-й неделе терапии, что проявлялось у пациентов основной группы увеличением фракции сердечного выброса (ФВ). В контрольной группе пациентов изменения систолической функции сердца не произошло (табл.3).

Установлено позитивное воздействие комбинированной терапии ХСН с включением Опры на диастолическую функцию сердца: снизился процент выявления диастолической дисфункции (ДД) в процессе лечения у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы. Исходно в основной группе

Таблица 3

Динамика клинического статуса и морфофункциональных параметров сердца на фоне лечения

Показатели	1-я группа (n=30), прием циталопрама			2-я группа (n=30), группа контроля		
	исходно	3 месяца	Δ %	исходно	3 месяца	Δ %
ШОКС, балл	4,4±0,11	3,56±0,14*	-19,1	4,3±0,16	3,86±0,2	-10,2
ТШХ, м	286±10,4	364±12,6*	27,3	290,3±12,5	312±14,7	7,5**
ФК ХСН	2,84±0,12	2,36±0,2*	-16,9	2,88±0,18	2,71±0,24	-5,9
ФВ, %	49,52±2,3	53,9±1,66	8,8	50,66±2,35	51,04 ±2,52	0,75
КДР ЛЖ, мм	56,34±2,01	53,3±1,87	-5,4	56,41±1,65	55,4±2,41	-1,8
РЛП, мм	41,85±1,2	37,6±2,04	-10,2	41,62±2,08	40,02±1,55	-3,8
IVRT, мс	124,38±6,2	118,8±5,22	-4,5	112,27±8,27	122,5±8,12	9,1
DT, мс	221,26±10,4	198,7±12,31	-13,3	218±19,95	203,64±12,6	-5,3
Е/А	1,03±0,08	1,2±0,13	16,5	1,24±0,29	1,15±0,37	-7,3

Обозначения: ШОКС – шкала оценки клинического состояния больного ХСН модификации Мареева; ТШХ – дистанция теста 6-минутной ходьбы; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ФВ – фракция сердечного выброса по Тейхгольцу; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; РЛП – размер левого предсердия;

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ** - достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика показателей variability ритма сердца на фоне лечения

Показатели	1-я группа (n=30), прием циталопрама			2-я группа (n=30), группа контроля		
	исходно	3 месяца	Δ %	Исходно	3 месяца	Δ %
MxDMn, мс	125,23±18,7	193,05±19,59*	22,2	124,57±19,5	159,71±23,6	11,3
SDNN, мс	19,3±2,27	37,5±5,3*	94,3	22,3±2,27	26,52±15	18,9**
CV, %	2,42±0,24	3,12±0,34	28,9	2,51±0,3	2,89±0,36	15,1
SI, усл.ед.	398±37,8	269,84±31,62*	-22,6	387,25±54,7	402,83±64,6	4,8**
TR, мс2 x 1000	698,4±341,6	708,69±362,54	1,5	702,93±352,7	748,63±347,9	6,5**
HF, %	33,35±1,89	33,34±3,89	-0,03	33,6±2,1	33,52±2,4	-0,2
LF, %	31,84±1,5	31,81±3,3	-0,09	30,99±0,85	31,48±1,86	1,58
VLF, %	34,81±1,74	34,75±2,97	-0,2	36,27±1,65	37,3±1,74	2,8
IC, (VLF\LF)\ HF	3,46±0,68	3,75±1,82	8,4	3,64±0,73	3,89±1,13	6,9

Обозначения: MxDMn – разность между максимальным и минимальным значением интервала RR; SDNN – среднее квадратичное отклонение; CV – коэффициент вариации; SI – индекс напряжения; TR – суммарная мощность спектра; HF – высокочастотная составляющая; LF – низкочастотная составляющая («медленные волны»); VLF – очень низкочастотные колебания («медленные волны 2 и 3 порядка»); IC – индекс централизации;

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ** – достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

ДД диагностировалась у 97,3 % пациентов; к 12-й неделе этот процент снизился до 78,4 (табл.3).

Благоприятные изменения на фоне лечения анти-депрессантом выявлены и в геометрии сердца. Уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) отмечено в обеих группах, но Δ% был больше в основной группе по сравнению с пациентами контрольной группы. Размеры левого предсердия (ЛП) в конце 12-й недели терапии у пациентов 1-й группы были меньше по сравнению с группой контроля (табл.3).

На фоне приема Опри у пациентов улучшились показатели исходного вегетативного тонуса ВНС. Уменьшились проявления вегетативной дистонии (дисфункции) по результатам вопросника для выявления признаков вегетативных изменений: достоверно у пациентов основной группы – с 37,56±3,8 до 24,9±4,1 (Δ% = -33,7); у пациентов контрольной группы только с 36,89±4,3 до 32,78±3,05 баллов (Δ% = -11,1, $p > 0,05$). По конечному результату различия между группами достоверны. Значимо уменьшился индекс Кердо у пациентов, принимавших Опри, со значений 22,6±3,7 до 11,53±2,59 (Δ% = -48,98), что свидетельствует об уменьшении симпатических влияний. Во 2-й группе пациентов значения индекса Кердо достоверно не изменились: с 21,8±3,4 до 18,53±3,68 (Δ% = -15). Различия между группами по конечному результату достоверны. При исследовании исходного вегетативного тонуса в основной группе у 78 % больных зарегистрирована симпатикотония, у 19 % – гиперсимпатикотония, у 3 % – нормотония. После проведения ортостатической пробы для оценки вегетативной реактивности у 92 % пациентов 1-й группы выявлена гиперсимпатикотоническая реакция, у 8 % – нормальная. После 3-х месячного приема циталопрама выявлены следующие изменения: исходно наблюдалась

симпатикотония у 49 %, нормотония – у 51 % больных, после проведения ортопробы гиперсимпатикотоническая реактивность зафиксирована у 68 % больных, нормальная реактивность – у 32 % ($p < 0,05$). Это свидетельствует об уменьшении преобладания симпатического тонуса ВНС на фоне приема Опри. В контрольной группе при определении исходного вегетативного тонуса у 75 % больных зарегистрирована симпатикотония, у 23 % – гиперсимпатикотония и у 2 % больных отмечалась нормотония. При проведении ортостатической пробы у 89 % пациентов выявлена гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, у 11 % – нормальная. Через 3 месяца у пациентов контрольной группы изменений в сторону нормализации работы ВНС не произошло. При исследовании исходного вегетативного тонуса симпатикотония выявлена у 77 % больных, гиперсимпатикотония – у 23 %, после ортостатической пробы преобладала гиперсимпатикотоническая реакция у 91 % пациентов, а нормальная – лишь у 9 % больных.

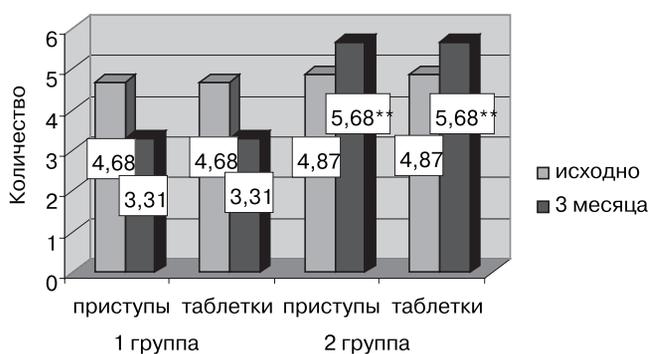


Рис. 1. Количество приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина в неделю.

Примечание: ** – достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

При анализе динамики параметров ВРС у пациентов 1-й группы, принимавших Опру, выявлено значительное снижение MxDMn, CV и SI, что свидетельствует об уменьшении преобладания тонуса симпатического отдела ВНС. Увеличение значений SDNN в основной группе говорит о снижении ригидности сердечного ритма и уменьшении риска внезапной сердечной смерти (табл. 4).

По результатам Миннесотского опросника и опросника SF-36 у больных 1-й группы после 3-х месяцев приема Опры отмечено более выраженное, достоверное улучшение КЖ по сравнению с больными 2-й группы. По данным Сметлского опросника у пациентов основной группы в конце исследования наблюдалось улучшение КЖ, тогда как в контрольной группе КЖ недостоверно ухудшилось. Также в 1-й группе, в отличие от 2-й, отмечено достоверное уменьшение количества и интенсивности приступов стенокардии, и достоверно снизилась потребность в дополнительном приеме таблеток нитроглицерина на фоне комбинированной терапии с включением циталопрама. Различия между группами по конечному результату достоверны (рис. 1).

На фоне терапии циталопрамом на ЭКГ не было отмечено статистически значимых изменений основных кардиоинтервалов (P, PQ, QT), а также уменьшились проявления обструктивного апноэ во сне, что свидетельствует о безопасности применения циталопрама у больных ХСН и СД 2 типа в раннем постин-

фарктном периоде. Не произошло достоверно значимых изменений уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина, что говорит об отсутствии влияния циталопрама на углеводный обмен. Побочных эффектов проводимой терапии зарегистрировано не было.

Выводы

1. Назначение Опры в восстановительном периоде инфаркта миокарда у больных с аффективными расстройствами и СД 2 типа эффективно устраняет проявления тревоги и депрессии, что сопровождается снижением уровня психологического стресса, нормализацией сна.

2. Трехмесячная комбинированная терапия с включением Опры сопровождается достоверным увеличением толерантности к физическим нагрузкам, снижением функционального класса ХСН, а также уменьшением частоты приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

3. Комбинированная терапия с включением Опры на фоне редукции тревожно-депрессивной симптоматики способствует улучшению морфофункциональных параметров сердца (увеличение ФВ, тенденция к уменьшению ДД и размеров сердца) и оказывает нормализующее действие на вегетативный тонус.

4. Коррекция Опррой аффективных расстройств сопровождается значимым повышением качества жизни пациентов.

Литература

1. Бабунец И.В., Мириджанян Э.М., Машаев Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер, 2002: 112 с.
2. Белялов Ф.И. Лечение сочетанных расстройств. Москва, Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2000: 350 с.
3. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 3: 41–51.
4. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть II. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии 2007; 4: 39–45.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Москва, Медицинское информационное агентство, 2000: 752 с.
6. Гарганеева Н.П., Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. Сахарный диабет типа 2: коморбидность с непсихотическими психическими расстройствами и прогноз. Приложение к журналу// Психиатрия и психофармакотерапия, 2006; 2: 3–9.
7. Панова Е.И., Стронгин Л.Г., Круглова Н.Е. и др. Течение стационарного этапа реабилитации больных инфарктом миокарда при наличии сахарного диабета 2-го типа. Российский национальный конгресс кардиологов, Томск. Приложение 2 к журналу// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(4): 373.
8. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) – ООО ОССН, Москва, 2007: 76 с.
9. Сидоров П.И., Новикова И.А., Соловьев А.Г. Роль неблагоприятных социально-психологических факторов в возникновении и течении сахарного диабета// Тер. архив 2001; 1: 68–70.
10. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва: Медицина, 2002; 416 с.
11. Стаценко М.Е., Рыбак В.А., Говоруха О.А. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тианептином у больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде// Кардиология 2005; 45(12): 48–52.
12. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talagic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6 month survival// JAMA, 1993; 270: 1819–1825.

Abstract

Three-month citalopram (Opra) therapy in post-infarction rehabilitation period effectively treated affective disorders, reduced psychological stress levels and improved night sleep in patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. Combined therapy, including Opra, was associated with reduced angina attack incidence and autonomous dysfunction symptoms, increased physical stress tolerance and quality of life, improved cardiac structure and function.

Keywords: Citalopram (Opra), affective disorders, Type 2 diabetes mellitus, post-infarction rehabilitation period, chronic heart failure.

Поступила 19/06-2008

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ: КОНСЕНСУС РОССИЙСКИХ КАРДИОЛОГОВ И ГИНЕКОЛОГОВ

Чазова И.Е.¹, Сметник В.П.², Балан В.Е.², Зайдиева Я.З.², Майчук Е.Ю.³,
Мычка В.Б.¹, Кириченко А.А.⁴, Подзолков В.И.⁵, Подзолкова Н.М.⁴, Юренева С.В.²

¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-практического комплекса; ² ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; ³ Московский государственный медико-стоматологический университет; ⁴ Российская медицинская академия последиplomного образования; ⁵ Московская медицинская Академия им. И.М. Сеченова

В предыдущем столетии произошло резкое увеличение продолжительности жизни населения в развитых странах мира. В Европе женщины живут дольше мужчин: в 2002 году на каждые 100 женщин в возрасте старше 60 лет приходилось приблизительно 70 мужчин. Подсчитано, что количество женщин в возрасте 60 лет и старше в 2050 г. приблизится к миллиарду [1], поэтому вопросы сохранения, поддержания их здоровья и качества жизни приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение.

Ежегодно в мире примерно 25 миллионов женщин вступает в период, так называемого “менопаузального перехода” (англ. menopausal transition), являющегося синонимом термина “пременопауза”, который начинается с момента первых нарушений менструального цикла и появления менопаузальных симптомов. Перименопауза — это период пременопаузы плюс один год после менопаузы — последней самостоятельной менструации в жизни женщины, длительность постменопаузы составляет в настоящий момент примерно 30–40 % от ее общей продолжительности. К концу прошлого столетия существенно изменились не только продолжительность, но качество и образ жизни женщин в целом. Наиболее тяжелыми и частыми заболеваниями современных женщин старшего возраста признаны ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз и деменция. Вследствие большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами (в России эта разница составляет около 12 лет, в развитых странах мира — около 6–8 лет), у них выше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними инвалидности и смертности. Важнейшими причинами инвалидности у женщин являются мозговой инсульт (МИ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развившиеся на фоне артериальной гипертензии (АГ).

Приоритетной целью Европейского Общества Кардиологов является улучшение качества жизни населения, что во многом связано с сокращением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Эта цель, безусловно, является главной и для членов

Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Лечение серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требует больших материальных затрат и использования дорогостоящих медицинских технологий, поэтому все усилия должны быть направлены на их профилактику. Существует тенденция, согласно которой женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной профилактике этих нарушений и проводятся операции по реваскуляризации коронарных сосудов и др. Такое пассивное отношение к здоровью женщин необходимо срочно менять.

Основания для создания Консенсуса кардиологов и гинекологов по вопросам ведения женщин в пери- и постменопаузе

В последние годы во всем мире активно разрабатывается программа по предупреждению ССЗ у женщин. В 2004 г. в США впервые были изданы специальные рекомендации, посвященные этой проблеме [2], обновленные в 2007 г. Европейское Общество Кардиологов содействовало созданию программы “Женское сердце” [3] и это начинание встретило полное взаимопонимание со стороны европейских, в том числе российских, гинекологов. Они высказались за необходимость выработки Консенсуса по вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе в ходе откровенного диалога всех заинтересованных сторон. В недавнем Заявлении Исполнительного комитета Международного общества по менопаузе подчеркнута важность активизации клинических исследований по изучению влияния менопаузы и гормонального лечения на сердечно-сосудистую систему у женщин [4].

В мае 2006 г. во Франции состоялась встреча ведущих европейских кардиологов и гинекологов, в ходе которой имел место широкий обмен клиническим и научным опытом по различным аспектам сердечно-сосудистого риска у женщин в пери- и постменопаузе. Отмечено, что в переходный период женщины

обычно наблюдаются у гинеколога и/или врача общей практики/терапевта, в связи с чем, у гинекологов существует уникальная возможность существенно повлиять на риск ССЗ. Кардиолог, как правило, видит пациенток с уже развившимся заболеванием, ведение которых может представлять значительные трудности. Состоялось глубокое обсуждение различных вопросов своевременного выявления факторов риска (ФР) ССЗ и наблюдения за женщинами в этот период, результаты которого легли в основу документа, озаглавленного “Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов”. После достаточно интенсивной последующей доработки этого документа всеми участниками встречи он был опубликован в августе 2007 г. в *European Heart Journal* [5], а затем и в журнале *Climacteric* (октябрь, 2007 г.). В нем суммированы ключевые вопросы, связанные с ФР ССЗ у женщин в пери- и постменопаузе, и приводятся рекомендации по оптимизации их своевременной оценки с целью повышения эффективности и стандартизации оказания медицинской помощи женщинам в этот период.

В связи с увеличением числа женщин, “переступивших порог” менопаузы в последнее время в России значительно возрос интерес широкой научной и медицинской общественности к этой проблеме. В 1993 году создано и активно работает Российское общество по менопаузе, успешно проведено два Российских Конгресса по менопаузе с участием кардиологов, терапевтов, эндокринологов, психиатров, артрологов и др., издано два крупных Руководства по климактерию (2001 и 2005 гг.), выпускается журнал “Климактерий”. В мае 1995 г. состоялось открытие образовательного центра “Здоровье женщин старше 40 лет” на базе отделения гинекологической эндокринологии ФГУ НЦАГиП им В.И. Кулакова, лекционные циклы в котором за эти годы прослушали около 5 000 тысяч врачей различных специальностей со всей России. В стране проводится достаточное число клинических исследований, посвященных проблемам, связанным с менопаузой, чаще различным аспектам заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Несмотря на это, некоторые российские ученые продолжают излагать точку зрения на ЗГТ, основанную на предварительных результатах исследования “Инициатива во имя здоровья женщин” (Women’s Health Initiative (WHI)), опубликованных в 2002 г., хотя эти данные за прошедшие 6 лет были существенно пересмотрены с учетом значимости, продолжительности постменопаузы и особенно возраста женщины при оценке пользы и риска этой терапии. Врачи, которые всегда придерживались мнения, что менопауза и симптомы, с нею связанные, являются “нормальным” событием в жизни женщины продолжают

идти по наиболее легкому пути — пугают их словом “гормон”. В последнее время эти вопросы все чаще обсуждаются не только в специальной научной литературе, клинических журналах, но и в СМИ и в Интернете. До сих пор можно встретить самые противоречивые материалы и кардинально противоположные мнения по наиболее сложным вопросам, в связи с чем практикующему врачу непросто сформировать сбалансированную точку зрения на многие аспекты, связанные с сохранением здоровья женщин в этот период. Крайне сложно бывает разъяснить им, что цель терапевтических рекомендаций состоит не только в купировании вазомоторных симптомов в настоящий момент, но, что самое главное, — в снижении связанных с эстрогенным дефицитом существенных рисков для здоровья в последующем.

До настоящего времени не придается должного значения вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин в пери и постменопаузе, когда подверженность развитию этих заболеваний значительно увеличивается. Активный подход к выявлению ФР ССЗ и тщательное наблюдение за женщинами в этот период имеет важное значение для их первичной профилактики. Только в последние несколько лет поднимается вопрос о существенной роли, которую может играть гинеколог в сохранении здоровья женщины на долгую перспективу. Гинекологи должны быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля уровня артериального давления (АД), дислипидемии и других метаболическими параметрами, способствующих увеличению сердечно-сосудистого риска, а в случае необходимости направлять пациенток на консультацию к кардиологу.

Авторы данного Консенсуса надеются, что он будет полезен для практикующих врачей различных специальностей — кардиологов, терапевтов, гинекологов, эндокринологов и др., наблюдающих женщин в переходный период, привлечет внимание к этим проблемам и поставит на обсуждение наиболее острые вопросы. Мы признаем, что все еще остаются разногласия в понимании важнейших вопросов современной тактики ведения женщин, в том числе касающихся потенциального воздействия эстрогенного дефицита на развитие и прогрессирование ССЗ и роли гормональной терапии. Надеемся, что они станут стимулом для дискуссии и дальнейших совместных исследований на благо сохранения здоровья и качества жизни наших женщин.

Менопаузальные симптомы

К ранним менопаузальным проявлениям относятся вазомоторные симптомы — приливы и ночная потливость. Вазомоторные симптомы чаще всего появляются в пременопаузе в момент нарушения менструального цикла или с наступлением менопаузы и значительно снижают качество жизни женщин,

поскольку часто нарушают сон [6]. На фоне ЗГТ быстро снижается частота и тяжесть приливов, в связи с чем она признана самой надежной и высокоэффективной терапией этих нарушений. Альтернативные методы терапии, например, соевые изофлавоны, цимицифуга, по-видимому, не обладают достаточными преимуществами в лечении приливов и других вазомоторных проявлений.

Рецепторы к эстрогенам обнаружены как во влагалище, так и в уретре и мочевом пузыре, в связи с чем их дефицит с наступлением менопаузы может приводить к развитию так называемых “средневременных” симптомов: сухость влагалища, гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния, а также поллакиурия, никтурия и недержание мочи. Нередко эти симптомы наблюдаются у женщин уже в перименопаузе, своевременное назначение ЗГТ, включая локальные средства, позволяет успешно купировать урогенитальные нарушения у женщин в этот период [7].

Поздние (обменные) неблагоприятные последствия эстрогенного дефицита в постменопаузе – ССЗ, которым в настоящем документе уделено основное внимание, и остеопороз имеют значительно большее влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины, чем симптомы, развивающиеся в переходный период. Не проявляя себя клинически в течение многих лет, в последующем они могут способствовать повышению заболеваемости, смертности и потребовать значительных материальных затрат. В долгосрочной перспективе остеопороз резко снижает качество жизни, связанное со здоровьем, у женщин в постменопаузе. В ходе крупномасштабного рандомизированного исследования WHI получены доказательные данные, что ЗГТ служит надежной профилактикой остеопороза и снижает частоту переломов позвоночника и шейки бедра, даже в общей (не отобранной) популяции [8].

Современные рекомендации Международного Общества по Менопаузе, касающиеся продолжительности ЗГТ, основываются на характеристиках конкретной пациентки, включая ее возраст и длительность постменопаузы и принципах индивидуализации терапии. В Заявлении Исполнительного комитета Международного Общества по Менопаузе говорится: “...нет никаких новых причин для произвольного прекращения лечения женщин, которые начали заместительную гормональную терапию в период менопаузального перехода с хорошим клиническим эффектом [4].

Ключевые выводы

– Дефицит эстрогенов, развивающийся в пременопаузе, ведет к появлению различных вазомоторных симптомов, урогенитальных расстройств, а в долгосрочной перспективе – к ССЗ и остеопорозу. Все эти нарушения и заболевания отрицательно воздействуют на качество жизни женщин.

Таблица 1

Причины смертности женщин в странах Европейского сообщества (Peterson S. et al., 2005 [9])

Причина смерти	Частота (%)
Ишемическая болезнь сердца	24
Инсульт	18
Другие сердечно-сосудистые заболевания	
Рак:	20
молочных желез	3
Легких	2
Колоректальный	1
Желудка	9
другие формы рака	6
Легочные заболевания	6
Травмы и отравления	4
Другие	16

– ЗГТ является терапией выбора для лечения менопаузальных симптомов и профилактики остеопороза.

Половые различия эпидемиологии ССЗ

В Европе 55 % женщин умирают от ССЗ в противоположность 43 % мужчин [9]. ИБС является причиной смерти женщин в 23 % случаев, ИМ – в 18 % и другие ССЗ – в 15 % случаев, в то время как у мужчин эти показатели составляют, 21 %, 11 % и 11 %, соответственно.

Таким образом, ИБС остается главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах мира, в том числе и в России. В Европе за последние 40 лет она снизилась среди мужчин в возрасте до 65 лет примерно на 50 %, особенно в остром периоде ИМ, за счет эффективной реваскуляризации, использования статинов, омега 3,6 –ПНЖК и др. Положительные сдвиги в структуре смертности от ССЗ у женщин не отмечены, а у лиц старшего возраста она продолжает повышаться.

В России почти 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, при этом стабильная стенокардия, как наиболее частое проявление ИБС, отмечается более чем у трети из них [10]. Распространенность стенокардии зависит от пола и возраста: в возрасте 45–54 лет стенокардия напряжения выявляется у 2–5 % мужчин и 0,1–1 % женщин, а в возрасте 65–74 лет – в 10–20 % и 10–15 % случаев, соответственно. Крайне важно, что в популяции только 40–50 % больных стенокардией знают о своем заболевании. У женщин информированность о наличии у них ИБС существенно ниже, прежде всего из-за недооценки врачами клинических проявлений, ее нетипичного течения, меньшего использования современных методов диагностики и др.

Несмотря на вышеприведенные данные, большинство женщин не считают ССЗ важной причиной

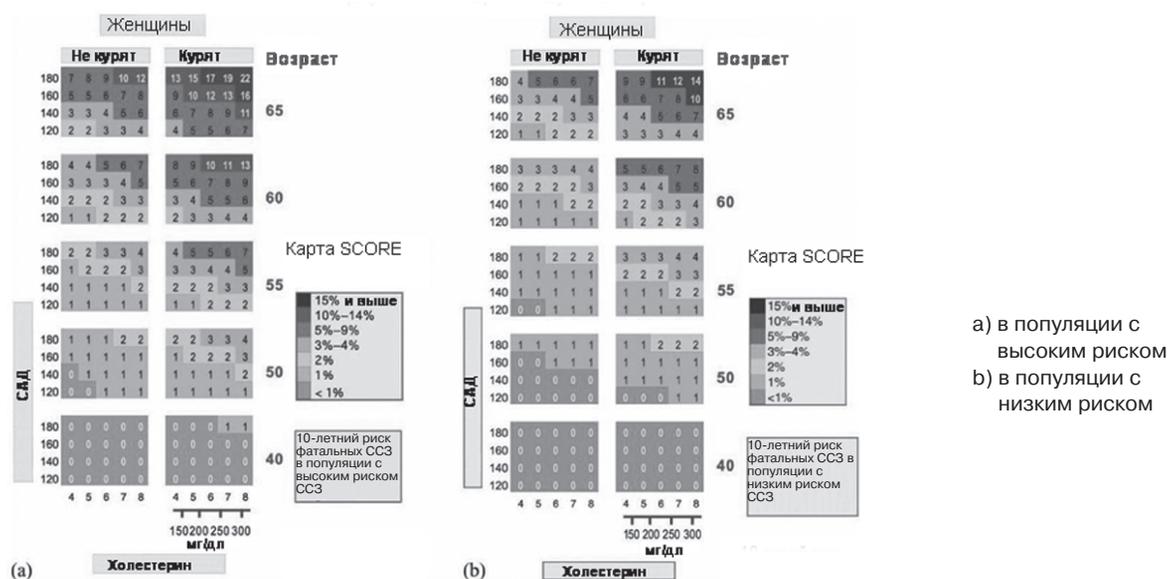


Рис. 1. Карта SCORE для подсчета риска ССЗ у женщин (Европейское общество кардиологов)

для беспокойства и не обладают достаточной информацией об их высоком риске. Многие женщины крайне обеспокоены относительно возможности развития у них рака молочных желез и считают это заболевание ведущей причиной смертности. Однако, несмотря на то, что рак молочных желез является достаточно часто встречающимся заболеванием, в действительности он приводит к смерти только в 3 % случаев (табл. 1). В США в 2003 г. из 2, 6 смертельных случаев у женщин один был связан с ССЗ, в то время, как только один из 30 случаев был обусловлен раком молочных желез. Во Франции, для которой по сравнению с другими европейскими странами характерна более низкая распространенность ССЗ, 1 из 3 случаев смерти женщин обусловлен ССЗ и только один из 25 случаев – раком молочных желез. Среди женщин старше 60 лет смертность от ИБС превышает смертность от рака молочных желез примерно в 6 раз. К сожалению, с мнением пациенток часто солидарны и врачи. Результаты большинства опросов врачей, касающихся их отношения к этим проблемам, свидетельствуют о том, что они не придают должного внимания роли ССЗ в структуре смертности у женщин. Итак, вопреки бытующему мнению, именно ССЗ, а не рак, являются ведущей причиной смертности женщин в развитых странах.

Ключевые выводы

- В развитых странах мира сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности среди лиц обоего пола;
- Необходимо значительно усилить меры, направленные на повышение знания женщинами вопросов профилактики ССЗ, на образование медицинской и научной общественности.

Возможные причины и последствия недостаточного внимания врачей к проблемам ССЗ у женщин

Существует несколько причин, по которым врачи не обладают достаточными знаниями о ФР ССЗ у женщин и не уделяют должного внимания их выявлению, в результате чего диагностика и лечение этих заболеваний оказываются несвоевременными или неадекватными.

Во-первых, традиционно ССЗ считаются “уделом” мужской популяции. Общеизвестно, что у женщин они развиваются, в среднем, на 10 лет позднее, чем у мужчин, как полагают, благодаря “защитному” влиянию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. При этом врачи и исследователи забывают, что после наступления менопаузы эта “защита” теряется, и у женщин с ФР резко повышается вероятность развития ИБС, ИМ, ХСН и внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин. К сожалению, до недавнего времени большинство многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводилось, в основном, среди мужчин с учетом их относительно ранней заболеваемости и смертности, и рекомендации по профилактике и лечению ССЗ вырабатывались без учета половых различий.

Во-вторых, отмечены половые различия проявлений ССЗ. Поскольку у женщин они возникают позднее, чем у мужчин, сопутствующие заболевания могут маскировать клиническую картину. Основные симптомы нестабильной стенокардии, ранние признаки ИМ у женщин нередко носят атипичный характер, если для мужчин характерны боли “за грудиной”, то у женщин могут наблюдаться одышка, потеря аппетита, тошнота, рвота, слабость, озноб, боли в животе или в спине и др., чаще отмечается, так называемый, “Q-негативный” ИМ. В США большинство внезап-

ных смертей в результате ИБС произошли у женщин, не предъявлявших до этого никаких жалоб [11].

В третьих, определенные трудности представляет диагностика ССЗ у женщин, поскольку результаты некоторых рутинных тестов и диагностических процедур могут быть неадекватными. Так, результаты часто применяющейся для диагностики ИБС пробы с дозированной физической нагрузкой у молодых женщин с низким риском ССЗ могут быть ложно-положительными, в то время как ИБС с поражением одного коронарного сосуда или сосудов малого калибра, что более характерно для женщин, чем для мужчин, не диагностируется [12]. Женщины реже подвергаются углубленному дополнительному обследованию с применением инвазивных методов обследования, например, коронарной ангиографии, что нередко приводит к запоздалой медицинской помощи, особенно при необходимости срочного хирургического лечения, и ухудшает исход. С другой стороны, даже в случае своевременного проведения этих исследований, примерно у 1/5 женщин при наличии ишемии миокарда и типичных “болей за грудиной” не выявляется никаких нарушений. Это может быть связано с быстро развивающейся у женщин в постменопаузе на фоне эстрогенного дефицита эндотелиальной дисфункцией и с нарушением процессов микроциркуляции в сердечной мышце задолго до появления структурных атеросклеротических изменений в стенке сосудов, что служит крайне негативным прогностическим фактором будущих серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [13,14].

В связи с вышеизложенным, у женщин по сравнению с мужчинами выше смертность после первого ИМ, вероятность возникновения повторного ИМ, возможно вследствие более частых сопутствующих нарушений (ожирения, гипертензии, сахарного диабета и др.), развития ХСН, осложнений при проведении реваскуляризации, чаще отмечается потеря трудоспособности и инвалидность. Даже при своевременном выявлении ФР ССЗ, например, дислипидемии или АГ, женщины реже находятся под тщательным динамическим наблюдением и не получают активную адекватную терапию.

Ключевые выводы

– В клинической практике следует учитывать, что симптоматика, динамика развития ССЗ и результаты диагностических процедур имеют половые различия;

– Латентное прогрессирование и позднее клиническое проявление ССЗ у женщин ухудшает прогноз и ставит “во главу угла” их профилактику.

Классификация факторов риска ССЗ

ФР ССЗ разделяются на две группы: не изменяемые, к которым относятся возраст, пол и неблагоприятная наследственность и изменяемые: висцеральное

Таблица 2

Ключевые факторы сердечно-сосудистого риска

Неизменяемые	Изменяемые
Возраст	Артериальная гипертензия *
Пол	Дислипидемия*
Неблагоприятная наследственность	Ожирение *
	Нарушение толерантности к глюкозе *
	Курение
	Сахарный диабет
	Гиподинамия

Обозначения: *Компоненты метаболического синдрома.

ожирение, атерогенная дислипидемия (низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение содержания триглицеридов (ТГ) и преобладание мелких плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), артериальная гипертензия (АГ) и инсулинорезистентность (ИР) (табл. 2)

Ключевой вывод

– За исключением возраста и неблагоприятной наследственности остальные факторы риска ССЗ у женщин относятся к числу изменяемых.

Менопауза как фактор риска ССЗ

У женщин в возрасте до 40 лет вероятность развития ССЗ является низкой. Еще до проведения WHI в ходе крупного Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) выявлено постепенное увеличение частоты ССЗ и смертности у женщин между 40 до 55 годами, затем в постменопаузе эти показатели значительно повышались у всех женщин независимо от возраста [15]. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствует развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению или проявлению латентных ФР ССЗ, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью.

Данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии менопаузы на атерогенез, получены, в основном, в экспериментальных исследованиях или в работах, выполненных у женщин с хирургической менопаузой, которые позволяют отделить собственно возрастные изменения от таковых, возникших вследствие дефицита эстрогенов. У молодых женщин после овариэктомии риск ИБС в 2–3 раза выше по сравнению с их ровесницами с интактными яичниками, который снижается при своевременном назначении ЗГТ в отличие от тех, кто ее не получал. Результаты недавно проведенного мета-анализа [16] показали, что если риск ССЗ у женщин с естественной ранней менопаузой составляет 1,27 (95 % ДИ 1,14–1,43),

Таблица 3

Основные механизмы защитного влияния женских половых стероидов на сердечно-сосудистую систему

Влияние эстрогенов	Влияние прогестерона
<ul style="list-style-type: none"> • На липидный профиль: снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, липопротеина (а) и аполипопротеина В, повышение уровня ХС ЛПВП; • На функцию эндотелия: подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение; противовоспалительное и антиоксидантное действие; увеличение продукции простациклина и оксида азота; блокада кальциевых каналов. • Уменьшение содержания АПФ в плазме крови; • Снижение уровня гомоцистеина; • Увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему. 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение тонуса артериол • Снижение пролиферации гладкомышечных клеток коронарных артерий • Блокада медленных кальциевых каналов; • Уменьшение реабсорбции ионов натрия в почках; • Снижение уровня ТГ и ХС ЛПОНП; • Снижение антитромбина III и концентрации фактора VIII.

Обозначения: ОХС- общий холестерин сыворотки; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

то у женщин после овариэктомии, произведенной до 50 лет, – 4,55 (95 % 2,56–8,01), а риск ИМ в случае ранней менопаузы достигает 2,03 (95 % ДИ 1,51–2,73). У женщин после двухсторонней овариэктомии выявлена отрицательная корреляция между повышением частоты субклинической формы атеросклероза, диагностированного с помощью определения толщины интима-медиа сонной артерии и возрастом, в котором была произведена операция [17]. Подсчитано, что раннее прекращение менструаций вне зависимости от причин (естественная или хирургическая менопауза) приводит к 7-кратному повышению риска ИБС после 60 лет в течение каждых последующих 10 лет. Дополнительное, неблагоприятное воздействие у таких женщин оказывают ожирение, диабет, АГ, гиподинамия и стресс.

Основные механизмы защитного влияния женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему представлены в табл. 3.

Ключевые выводы

– Вне зависимости от возраста у женщин в постменопаузе частота ССЗ выше по сравнению с величиной этого показателя в пременопаузе;

– Эстрогенный дефицит наряду с закономерными процессами старения, способствующими увеличению риска ССЗ, оказывает дополнительное, негативное воздействие.

Половые различия ФР ССЗ

Хотя факторы риска ССЗ являются сходными у мужчин и у женщин, значение и негативный вклад каждого из них в развитие этих нарушений имеют определенные половые различия, кроме того, у женщин они, как правило, сочетаются.

Дислипидемия

Дислипидемия относится к числу наиболее важных изменяемых ФР ССЗ. Повышение уровня ОХС с возрастом имеет сходное значение, как для мужчин, так и для женщин. Высокий уровень ЛПНП относится к существенным факторам риска, как у мужчин, так и у женщин и до недавнего времени снижение их уровня было основной целью при проведении профилактики ССЗ. В настоящее время доказано, что уровни ЛПВП обратно пропорционально коррелируют с частотой ССЗ, следовательно, повышение именно этой фракции липопротеинов обладает кардиопротективным влиянием [18]. У женщин низкое соотношение уровня ХС ЛПВП/ХС ЛПНП является более весомым неблагоприятным показателем наряду с повышенным содержанием ТГ по сравнению с мужчинами [19,20]. Увеличение концентрации ТГ у женщин в постменопаузе коррелирует с повышением уровня липопротеина (а), нарушением углеводного обмена и процессов коагуляции. При первом визите пациентки по поводу менопаузальных проявлений следует определить уровни ОХС, ХС ЛПВП, ТГ и ХС ЛПНП. При отсутствии данных за наличие ССЗ, оптимальный уровень липидов должен быть следующим: ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л, ТГ – < 1,7 ммоль/л и ХС ЛПВП – > 1,3 ммоль/л.

Ожирение

В настоящее время катастрофический рост ожирения в западных странах, как среди мужчин, так и женщин, превратился в глобальную проблему. С возрастом, вне зависимости от пола, отмечается увеличение индекса массы тела (ИМТ), пик которого наблюдается между 50 и 59 годами, чему способствуют многие факторы: изменение липидного и углеводного обмена, снижение функции щитовидной железы, низкая физическая активность, уменьшение расхода энергии и скорости метаболических процессов.

У женщин дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой, является дополнительным, негативным фактором, поскольку существенно влияет на метаболические процессы, лежащие в основе пищевого поведения, усвоения энергии, поступающей с пищей, способствует нарушению обмена лептина, ослаблению процессов окисления в жировой ткани и др. После наступления менопаузы примерно у 60 % женщин происходит увеличение веса тела на 2,5–5 кг и более, если они не получают ЗГТ [21]. В этот период происходит постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, что было убедительно продемонстрировано в исследова-

ниях, выполненных с помощью рентгеновской абсорбиометрии двойной энергии [22]. На фоне снижения продукции эстрогенов может отмечаться относительное преобладание андрогенов, секреторируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов, что также способствует повышению веса тела и формированию висцерального ожирения.

Висцеральное ожирение является особенно “опасным”, поскольку связано со множеством неблагоприятных метаболических изменений, таких как дислипидемия, ИР, АГ и служит мощным предвестником повышения частоты ССЗ и смертности у женщин. Это объясняется способностью адипоцитов висцерального жира синтезировать ряд гормонов и биологически активных веществ (лептин, свободные жирные кислоты, ангиотензин и др.). В ходе исследования EUROASPIRE продемонстрировано, что висцеральное ожирение (объем талии выше 88 см у женщин и 102 см у мужчин) более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %), страдающих ИБС [23]. Полагают, что соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), границей нормы которого у женщин считается 0,8, отражающее наличие висцерального ожирения, является более важным предвестником ССЗ у женщин по сравнению с ИМТ.

Нарушение углеводного обмена

Показано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение ИР, что способствует развитию относительной гиперинсулинемии, увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и, в конечном счете, развитию СД типа 2, особенно при наличии дополнительных неблагоприятных факторов (например, абдоминального ожирения). Нет данных о необходимости углубленного скрининга диабета в пери- и в постменопаузе за исключением тех случаев, когда у женщины имеется центральное ожирение, высокий уровень ТГ или неблагоприятная наследственность. При выявлении повышенного уровня глюкозы необходим повторный тест. Женщины, у которых уровень глюкозы натощак колеблется между 6,1 ммоль/л и 7 ммоль/л или после 2-часового перорального 75-граммового глюкозотолерантного теста (ОГТТ) составляет от 7,8 ммоль/л до 11,1 ммоль/л входят в группу риска по развитию диабета в будущем.

Метаболический синдром

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК (2007 г), МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [24]. В этом документе предложены критерии диагностики МС, согласно которым основным признаком является центральный (абдоминальный) тип

ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. К дополнительным критериям относятся: артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм рт. ст.), повышение уровня ТГ (\geq 1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП $>$ 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л), НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 часа после проведения ОГТТ – в пределах от \geq 7,8 ммоль/л до $<$ 11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС. Для определения этих нарушений, развившихся после наступления менопаузы, существует термин “менопаузальный метаболический синдром”.

В исследовании EUROASPIRE [23] МС был выявлен у 56–72 % женщин в зависимости от используемых диагностических критериев, в противоположность 40–59 % у мужчин, соответственно. Следует особенно подчеркнуть, что у женщин по сравнению с мужчинами распространенность ожирения была выше, а уровни ХС ЛПВП ниже. Кроме того, для женщин более характерно повышение с возрастом уровней ХС ЛПНП и липопротеина (а), чем для мужчин.

В основе всех метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с МС лежит ИР (т. е. снижение действия инсулина в тканях) и компенсаторная ГИ. ИР в течение длительного времени позволяет поддерживать нормальный уровень углеводного обмена, однако способствует развитию АГ вследствие нарушения эндотелиальной функции и дисбаланса вазоактивных медиаторов в сторону повышения секреции вазоконстрикторов. Компенсаторная ГИ, воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, ведет к повышению активности симпатической нервной системы (СНС), которая запускает каскад реакций, обеспечивающих ремоделирование сердца и сосудов. Безусловно, ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ при МС играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствующая повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и развитию АГ [25].

МС является не только серьезным фактором риска ССЗ, но и предвестником развития сахарного диабета (СД) 2 типа, если не следовать рекомендациям по изменению образа жизни и не проводить адекватную терапию. Согласно последнему консенсусу Международной Федерации Диабета, наличие МС повышает риск развития диабета в 5 раз [26]. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, рассматривают его как предстadium атеросклероза и СД 2 типа, а эти заболевания относятся к одним из главных причин фатальных

ССЗ и преждевременной смерти. В то же время при своевременной и адекватно подобранной терапии практически все патологические проявления МС являются обратимыми. Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики СД, атеросклероза и его последствий.

Ключевые выводы

– Гормональные сдвиги, происходящие у женщин в перименопаузе, способствуют появлению или проявлению отдельных компонентов МС;

– МС – патологическое состояние, которое создает предпосылки для развития атеросклероза и СД типа 2, но при этом является обратимым состоянием, поэтому его своевременная диагностика и лечение служат первичной профилактикой этих заболеваний;

– Помимо изменения образа жизни, лечение МС должно быть направлено на основные звенья его патогенеза, а именно, висцеральное ожирение, ИР и АГ.

Сахарный диабет

Можно с уверенностью сказать, что СД стал болезнью цивилизации. Несмотря на значительные достижения современной диабетологии, в ближайшие 10 лет ожидается значительный рост распространенности СД, особенно СД 2 типа. Подсчитано, что если диагноз СД устанавливается в возрасте 40–60 лет, прогнозируемая продолжительность жизни данного лица снижается на 10 лет. На фоне СД существенно увеличивается риск развития ССЗ, поэтому в настоящее время это заболевание рассматривается как состояние высокого риска преждевременной сердечно-сосудистой смерти, ассоциированное с состоянием гипергликемии.

В 2007 г. Рабочей группой по сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ЕОК и Европейской ассоциацией по изучению СД были опубликованы «Рекомендации по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям» [27]. В этом документе представлена современная классификация нарушений углеводного обмена, а именно, повышения уровня глюкозы натощак, НТГ и СД. Особая диагностическая значимость придается определению уровня глюкозы после проведения ОГТТ, поскольку, если ориентироваться только на уровень глюкозы натощак, примерно в 30 % случаев можно пропустить первые признаки гипергликемии и латентно протекающий СД.

По данным большинства эпидемиологических исследований, СД у женщин встречается чаще по сравнению с мужчинами и в большей степени повышает смертность от ССЗ. Наличие СД, по сути, полностью нивелирует защитное влияние женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Согласно данным крупного наблюдательного Исследования Здоровья Медсестер (Nurses Health Study) [28], у женщин, страдающих СД, риск разви-

тия ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. В странах, достигших значительных успехов в снижении смертности от ИБС, эти сдвиги в положительную сторону у мужчин с СД типа 2 ниже, чем в популяции в целом, а у женщин, страдающих этим заболеванием, она продолжает расти [29]. У женщин с повышенным уровнем глюкозы натощак (7,0 ммоль/л) и/или после ОГТТ (11,1 ммоль/л) риск ИМ увеличивается в 2–4 раза и выше уровень госпитальной смертности по сравнению с теми, у кого эти нарушения отсутствуют [30]. Хотя результаты вышеупомянутого исследования EUROASPIRE, выполненного с участием 4 437 пациентов с ИБС, не выявили большей распространенности среди женщин длительно существующего диабета или недавно диагностированного заболевания, а частота повышенного уровня глюкозы натощак была сходной у мужчин (46 %) и у женщин (47 %), относительный риск смертности от ИБС и частота нефатального ИМ, связанного с диабетом, были выше у женщин [31]. Недавний мета-анализ 22 исследований выявил, что относительный риск фатальной ИБС, связанной с диабетом, был на 50 % выше у женщин [32]. К сожалению, примерно половина женщин с СД 2 типа не знает о своем недуге и заболевание нередко диагностируется после первого ИМ.

Ключевой вывод

– СД у женщин нередко протекает латентно и в большей степени повышает смертность от ССЗ по сравнению с мужчинами.

Гиподинамия

Характеристикой сидячего образа жизни, свойственного большинству женщин средних лет, является расход менее 10 % от ежедневно потребляемой энергии при выполнении работ умеренной и высокой интенсивности. Низкая физическая активность является общепризнанным дополнительным фактором, способствующим повышению ИМТ и развитию ИБС, особенно у женщин.

Механизмы развития и особенности артериальной гипертензии у женщин в пери- и постменопаузе

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в России, свидетельствуют о наличии АГ у 39,2 % мужчин и у 41,1 % женщин. АГ является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди лиц старшего возраста и коррелирует со значительным увеличением частоты ССЗ и ростом смертности. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что, в определенной мере, объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Повышение АД долгое время считали более характерным для

мужчин, однако к настоящему времени получены убедительные данные, что после менопаузы АГ более распространена среди женщин. После исключения влияния других факторов риска (возраст, нарушение жирового и углеводного обмена, избыточный вес) наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в два раза. По данным S. Wassertheil-Smoller et al. [33] распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет примерно 40 %, при этом у женщин в возрасте 65 лет и старше ее частота в три раза выше по сравнению с женщинами 45–54 лет (34).

АГ не только чаще встречается у женщин в постменопаузе по сравнению со сверстниками-мужчинами, но и имеет определенные половые особенности. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) в ходе исследования DESIRE, выполненного в России, у женщин выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни систолического артериального давления (САД), большая вариабельность в течение суток, особенно в ночные часы, и частота нарушения суточного ритма этого показателя [35]. Многие из выявленных нарушений играют важную роль в поражении органов-мишеней, поскольку способствуют сердечно-сосудистому ремоделированию и развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Показано, что после 50 лет уровень САД у женщин продолжает увеличиваться, в то время как уровень диастолического артериального давления (ДАД) удерживается на прежних значениях или даже снижается, поэтому пульсовое давление, являющееся суррогатным маркером жесткости артериальной стенки, растет [36]. По данным А.А. Кириченко, у 60 % женщин в постменопаузе, при проведении тестов с физической нагрузкой, выявляется так называемый «гипертонический» тип реакции АД, во многом связанный с увеличением жесткости сосудов, что, в свою очередь, ведет к увеличению скорости пульсовой волны и повышению САД [37]. У женщин старшего возраста по сравнению с мужчинами чаще встречается изолированная систолическая гипертензия [38]. Повышение уровня пульсового давления является мощным независимым предвестником последующих коронарных событий, поскольку способствует росту массы миокарда левого желудочка и превалированию ГЛЖ, что, в определенной степени, служит объяснением более высокого уровня смертности и числа осложнений после ИМ, включая повторный инфаркт и ХСН у женщин по сравнению с мужчинами.

Резкое повышение САД и ДАД у женщин после наступления менопаузы можно только частично объяснить процессами старения. Безусловно, снижение уровня половых гормонов в результате возрастного угасания функции яичников вносит существенный вклад в эти процессы в связи с потерей множественного (эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого) «защитного» действия эстроге-

нов на сердечно-сосудистую систему. Это подтверждается тем фактом, что хирургическая менопауза, независимо от возраста женщин, связана с ускоренным повышением уровня АД и увеличением периферического сопротивления артериальных сосудов [39,40]. Механизмы, ответственные за повышение уровня АД у женщин в пери- и постменопаузе не только сложны и многообразны, но и способны взаимно потенцировать эффекты дефицита гормонов яичников и старения, как такового.

Эстрогены уменьшают периферическое сопротивление сосудов в ответ на многочисленные влияния – как прямые, так и опосредованные. Прямые эффекты эстрогенов на сосудистую систему могут быть разделены на негеномные и геномные: негеномные (или быстрые) эффекты включают контроль уровня АД посредством модуляции функции эндотелия и сосудистого тонуса; геномные (или долгосрочные) эффекты осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и способствуют улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в том числе, и на факторы развития атеросклероза [41,42]. Краткосрочный сосудорасширяющий эффект эстрогенов обусловлен как эндотелий-зависимыми механизмами, осуществляемыми посредством оксида азота, так и эндотелий-независимыми механизмами, благодаря воздействию на ионные каналы в качестве антагонистов кальция. Влияние эстрогенов связано также с уменьшением синтеза эндогенных вазоконстрикторов типа эндотелина-1, тромбксана и катехоламинов (КА), не только повышающих сосудистое сопротивление, но и усиливающих реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению уровня АД.

Помимо влияния на *гладкомышечные структуры сосудистой стенки и функцию эндотелия*, дефицит эстрогенов в постменопаузе имеет опосредованные эффекты на механизмы развития АГ, включающие повышение тонуса СНС, активности РААС, изменение веса и пропорций тела, а также увеличение ИР.

В этот период повышается образование КА и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы в сторону *усиления симпатического тонуса*. Эти изменения не только четко коррелируют с увеличением возраста, но и с развитием эстрогендефицитного состояния у женщин, поскольку развиваются в течение нескольких дней после овариэктомии вне зависимости от их возраста и полностью купируются при назначении эстрогенов [43]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение симпатического тонуса способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, облегчающим развитие АГ, а также вызывает активацию РААС, повышение уровней ангиотензина II и альдостерона

в плазме. Повышение активности РААС, по-видимому, играет ключевую роль в механизмах повышения АД у женщин в пери- и постменопаузе [34]. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток в стенке сосудов и в миокарде ведет к развитию в них структурных необратимых изменений. РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме не только прямым путем, но также посредством стимуляции синтеза проэндотелина и окислительного стресса. Хотя активность ренина в плазме с возрастом уменьшается как у человека, так и у животных, известно, что у женщин в постменопаузе его уровень в плазме и последующее образование ангиотензина II значительно выше, чем в пременопаузе.

Эстрогены ингибируют экспрессию рецепторов к ангиотензину II типа 1 (AT1) и увеличивают биодоступность оксида азота, образующегося в эндотелии, поэтому с наступлением менопаузы развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II. Ангиотензин II через AT1 рецепторы может непосредственно вызывать сужение почечных сосудов и стимулировать реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев и/или стимулировать под влиянием альдостерона его всасывание в их дистальных отделах, что приводит к задержке жидкости в организме и повышению уровня АД. Комбинация этих двух механизмов: увеличения реабсорбции натрия и сужения почечных сосудов оказывает существенное влияние на повышение уровня АД [44,45]. Обладая свойствами ингибиторов АПФ, эстрогены противодействуют неблагоприятным процессам ремоделирования стенки сосудов и этот эффект также теряется после наступления менопаузы.

Вышеупомянутые изменения в механизмах, ответственных за содержание жидкости в организме, почечной гемодинамики и реабсорбции натрия вовлечены в патофизиологию повышения чувствительности к соли у женщин в постменопаузе [46,47], что является еще одним важным звеном в патогенезе развития АГ у женщин после наступления менопаузы.

Повышение активности РААС способствует неблагоприятным метаболическим изменениям, а именно – развитию периферической ИР, хотя эта взаимосвязь до конца не ясна. По-видимому, ангиотензин II в высоких концентрациях конкурирует с инсулином на уровне белков, называемых субстратами инсулиновых рецепторов 1 и 2-го типа (IRS-1 и IRS-2). Блокада пострецепторной передачи сигнала, поступающего от инсулина на клеточном уровне, способствует развитию ИР. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что высокая

активность РААС, элементы которой широко представлены в ткани поджелудочной железы, сопровождается нарушением ее архитектоники, усилением фиброза и апоптоза β -клеток, что может приводить к нарушению их функции и снижению синтеза инсулина. В связи с вышесказанным, блокада РАСС является ключевым звеном терапии пациенток с АГ и нарушением углеводного обмена.

Ключевые выводы

– Гипертензия развивается примерно у 40 % женщин в перименопаузе, что требует незамедлительного использования мер, направленных на снижение уровня АД;

– РААС играет главную роль в контроле уровня АД, ангиотензин II и альдостерон оказывают повреждающее воздействие на органы-мишени.

Артериальная гипертензия в перименопаузе

У лиц с АГ в 3–4 раза чаще развивается ИБС и в 7 раз выше риск нарушения мозгового кровообращения, по частоте которого Россия занимает 2-е место в мире.. АГ имеет более негативное прогностическое значение у женщин, поскольку доказано, что при одинаковом уровне АД женщины имеют более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с мужчинами. Кроме того, АГ может приводить к возникновению нарушений сосудов почек и развитию почечной недостаточности.

Классификация АГ и факторы риска

Согласно современной классификации уровня АД, представленной в рекомендациях ВНОК (2004 г.) по профилактике, диагностике и лечению АГ, он делится на пять категорий: «нормальное» АД (120–129/80–84 мм рт.ст.) и «высокое нормальное» АД (130–139/85–89 мм рт.ст.), а также артериальная гипертензия 1, 2 и 3-й степени. Важно подчеркнуть, что реальный пороговый уровень АД, после которого повышается риск повреждения органов-мишеней, является «гибким» понятием и может быть гораздо ниже 140/90 мм рт.ст., что в значительной степени зависит от индивидуального риска, рассчитанного для каждой пациентки. Даже в пределах таких категорий, как нормальное АД и высокое нормальное АД, совокупная частота ССО выше, чем таковая у лиц со стабильным оптимальным уровнем (<120/80 мм рт.ст.) [48]. Это подтверждается данными исследования WHI, полученными среди пациенток с так называемой «предгипертензией» (согласно рекомендациям JNC 7 от 2003 г., к этой категории относится уровень АД 120–139/80–89 мм рт.ст.), выявленной у 39 % участниц [49]. По сравнению с женщинами с оптимальным уровнем АД у пациенток с предгипертензией откорректированный показатель отношения рисков для сердечно-сосудистой смертности составил 1.58 (95 %-й доверительный интервал (ДИ), 1.12–

Таблица 4
Стратификация сердечно-сосудистого риска (4 категории), согласно рекомендациям, выработанным Европейским Обществом по Гипертензии/ Европейским Обществом Кардиологов в 2007 году и посвященным ведению пациентов с артериальной гипертензией (Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 [50])

Другие факторы риска, поражение органов-мишеней или наличие заболеваний	Уровень артериального давления (мм рт.ст.)				
	Нормальное САД - 120–129 или ДАД – 80–84	Высокое нормальное САД – 130–139 или ДАД – 85–89	Гипертензия 1 степени: САД – 140–159 или ДАД – 90–99	Гипертензия 2 степени: САД – 160–179 или ДАД – 100–109	Гипертензия 3 степени: САД ≥190 или ДАД ≥ 110
Нет других факторов риска	средний риск	средний риск	низкий дополнительный риск	умеренный дополнительный риск	высокий дополнительный риск
1–2 фактора риска	низкий дополнительный риск	низкий дополнительный риск	умеренный дополнительный риск	умеренный дополнительный риск	очень высокий дополнительный риск
≥ 3 фактора риска, МС, или субклиническое повреждение органов мишеней или наличие диабета	умеренный дополнительный риск	высокий дополнительный риск	высокий дополнительный риск	высокий дополнительный риск	очень высокий дополнительный риск
Установленные ССЗ или заболевания почек	очень высокий дополнительный риск	очень высокий дополнительный риск	очень высокий дополнительный риск	очень высокий дополнительный риск	очень высокий дополнительный риск

Обозначения: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МС – метаболический синдром.

Низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск развития фатального и нефатального сердечно-сосудистого события в течение ближайших 10 лет.

Термин “дополнительный” во всех категориях означает, что риск выше среднего.

2.21), для ИМ – 1.76 (95 %-й ДИ, 1.40–2.22), для МИ – 1.93 (95 %-й ДИ, 1.49–2.50), для случаев госпитализации по поводу ХСН – 1.36 (95 %-й ДИ, 1.05–1.77) и, наконец, для ССЗ в целом – 1.66 (95 %-й ДИ, 1.44–1.92).

В табл. 4 представлены обновленные рекомендации ЕОГ/ЕОК [50], согласно которым пациенты подразделяются на следующие категории: не имеющие дополнительного сердечно-сосудистого риска (средний риск) и имеющие низкий, умеренный, высокий и очень высокий дополнительный риск. Термин «дополнительный» риск означает, что во всех вышеуказанных категориях (низкий, умеренный и т. д.) относительный риск выше, чем средний риск. Таким образом, высокий дополнительный риск ССЗ может отмечаться у пациентов с высоким нормальным АД и даже при более низких его показателях при наличии трех и более ассоциированных факторов риска ССЗ, нарушений органов-мишеней, СД или уже имеющихся заболеваний. В этих рекомендациях приводятся еще более жесткие критерии контроля уровня АД у больных с высоким или очень высоким риском развития ССО, а именно у пациентов с СД и с ассоциированными состояниями (ИМ, инсульт, почечная дисфункция, протеинурия), целевое АД у которых должно быть ниже 130/80 мм рт.ст.

В нашей стране в ГНИЦ профилактической медицины проведена оценка суммарного сердечно-

сосудистого риска в ходе эпидемиологического мониторинга АГ среди 20 443 мужчин и 30 836 женщин в возрасте 18 лет и старше в течение 2003–2006 гг., в ходе которого выявлены четкие половые различия [51]. У женщин чаще выявлялся как минимальный, так и очень высокий сердечно-сосудистый риск. После 45 лет, т. е. в пременопаузе, женщины быстрее переходят в категорию очень высокого риска и в возрасте 55–64 лет 48,3 % женщин относятся к этой категории по сравнению с 43,6 % мужчин. Авторы объясняют это тем, что именно в этот период у женщин чаще наблюдается избыточная масса тела или ожирение и выше распространенность СД. Согласно полученным данным, в российской популяции мужчин и женщин АГ часто сочетается с другими ФР ССЗ, что ведет к повышению риска серьезных ССО.

Полагают, что у женщин более важное клиническое значение имеет повышение САД, которое является важнейшим предвестником будущих серьезных ССО и МИ. Согласно последним рекомендациям JNC 7, поддержание уровня САД на значениях, не превышающих 130 мм рт.ст., способствует снижению частоты ИБС на 28.1 % у мужчин и на 12.5 % у женщин. В то время как у мужчин не отмечено никакого различия в степени сокращения риска ИБС при дальнейшем снижении уровня АД до 120 мм рт.ст., у женщин частота этих нарушений уменьшилась

на 45,2 % [52]. Таким образом, контроль уровня АД четко коррелирует со снижением частоты ССО как у мужчин, так и у женщин, однако у женщин активное снижение уровня АД имеет более важное прогностическое значение.

Ключевые выводы

– Для женщин с АГ характерен более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с мужчинами;

– После 45 лет женщины быстрее переходят в категорию очень высокого риска ССО по сравнению со сверстниками-мужчинами в связи с высокой коморбидностью АГ с другими компонентами МС;

– Поддержание АД на целевом уровне четко коррелирует со снижением частоты ССО как у мужчин, так и у женщин, однако у женщин оно имеет дополнительные преимущества.

Ведение пациенток с артериальной гипертензией в пери- и постменопаузе

К сожалению, в большинстве случаев диагноз «артериальная гипертензия» впервые устанавливается в возрасте, когда уже развиваются достаточно выраженные морфологические изменения сердца, сосудов и почек. В связи с этим, крайне важным представляется выявление ранних признаков неэффективности механизмов регуляции АД (нейроциркуляторная дистония, замедленное восстановление нормального уровня АД после физических и психических нагрузок, гипертензия «белого халата»). У женщин этот период, как правило, приходится на перименопаузу [48–52]. Несмотря на важность проблемы, гинекологи редко измеряют уровень АД, терапевты при выявлении повышенного уровня АД часто рекомендуют пациентке изменение образа жизни и один из антигипертензивных препаратов, а к кардиологу она попадает на более поздних этапах. Таким образом, АГ либо вовсе не лечится, либо назначается недостаточно эффективная (не стандартизированная) терапия без соблюдения руководящих принципов, базирующихся на доказательных данных, полученных в ходе крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с использованием значимых конечных точек – таких, как сердечно-сосудистые события или МИ.

Согласно данным крупного популяционного исследования, проведенного в США в 1988–2000 г.г. [53] большее число женщин, по сравнению с мужчинами, знали о наличии у них повышенного АД (71 % против 66 %) и использовали гипотензивную терапию (62 % против 54 %), однако достижение уровня АД < 140/90 мм было отмечено у женщин только в 48 % случаев, в то время как у мужчин – в 60 % случаев. Та же тенденция выявлена в ходе наблюдательной части исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS), среди 98 705 женщин в возрасте от 50 до 79 лет АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст, ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) исходно была выявлена

у 37,8 % участниц. При этом только 64,3 % из них получали антигипертензивную терапию, а оптимальный уровень АД достигался только у трети женщин [33]. В России только 37,1 % мужчин и 58,9 % женщин знают о наличии у них АГ и только 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин получают эффективную терапию [54].

К сожалению, до сих пор не существует четких рекомендаций в отношении назначения каких-либо определенных классов антигипертензивных препаратов в зависимости от пола, хотя появляется все больше данных, касающихся полового различия эффективности тех или иных средств. Целевые уровни АД также не дифференцируются отдельно для мужчин и женщин. Можно добиться некоторого снижения АД у пациенток с высоким нормальным уровнем последнего благодаря изменению образа жизни, но эти меры могут оказаться недостаточными для достижения оптимальных или нормальных его значений. В связи с комплексным характером причин развития АГ у женщин, как правило, требуется комбинированная антигипертензивная терапия.

В ходе достаточно крупного англо-скандинавского исследования изучалась эффективность различных антигипертензивных средств, при этом назначение комбинации амлодипин/периндоприл у женщин превосходило по своим результатам терапию атенололом/диуретиками по сравнению с мужчинами [55]. К сожалению, как и во многих других клинических исследованиях, число участников-мужчин было непропорционально высоким [77 %]. В последние годы изменилось отношение к использованию бета-блокаторов у пациентов с АГ, которые применяются, главным образом, после ИМ и при наличии тахикардии. Не рекомендуется использовать препараты этой группы у женщин с повышенным риском развития МС и, особенно, при наличии СД 2 типа [56]. Антигипертензивные препараты для этой категории больных должны быть метаболически нейтральными, поскольку в большинстве случаев повышение АД связано с ИР и дислипидемией, а в идеале – оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен.

Согласно последним рекомендациям ВНОК (2007 г.) и ЕОК/ЕОГ препаратами выбора для больных с МС признаны средства, способные блокировать РААС, что связано не только с их эффективным антигипертензивным действием, но и со способностью предупреждать поражение органов-мишеней. У женщин после наступления менопаузы вследствие значительного повышения активности РААС применение ИАПФ и блокаторов рецепторов АГ II 1-го типа (БРА) представляется правомочным. Они являются препаратами выбора у лиц с сочетанием АГ и МС или СД и, более того, могут оказать профилактическое воздействие – предотвратить или задержать развитие последнего [57].

При необходимости назначения ЗГТ по поводу менопаузальных расстройств у пациенток с АГ определенны

ми преимуществами обладает комбинация эстрадиола с дроспиреноном (ДРСП) – производным спиролактона. Этот синтетический прогестаген является антагонистом альдостероновых рецепторов и обладает выраженной антиминералокортикоидной активностью. В настоящее время эта комбинация широко используется у женщин в постменопаузе и продемонстрировала достаточно выраженные антигипертензивные свойства у пациенток с АГ I и II стадии, а также при наличии СД [58,59], при этом ДРСП не оказывает влияния на уровень АД у женщин с нормальными показателями. Следует подчеркнуть, что его не следует использовать в качестве монотерапии для лечения АГ, но можно с успехом сочетать с антигипертензивными средствами различных классов (такими, как тиазидные диуретики, ИАПФ) и получать дополнительный эффект. По данным С.В.Юрениной и Е.Ю.Майчук, у пациенток с хирургической менопаузой на фоне приема адекватно подобранной ЗГТ отмечено более благоприятное течение АГ по сравнению с пациентками, которые после операции не получали лечения в связи с менопаузальными симптомами; дополнение лечения ИАПФ (лизиноприл) нормализовало АД у большинства обследованных, комбинация препаратов не оказывала неблагоприятных эффектов [60]. Показано, что назначение комбинации эстрогенов, обладающих свойствами ИАПФ и БРА было более эффективным по сравнению с монотерапией БРА у женщин в постменопаузе с гипертензией, поскольку они обладают благоприятным синергическим эффектом не только в отношении АГ, но и атеросклероза [61].

Ключевые выводы

– Решение о начале медикаментозного лечения должно зависеть не только от уровня АД, но и от степени суммарного сердечно-сосудистого риска у конкретной пациентки, при этом препаратами выбора являются ИАПФ и БРА;

– При необходимости купирования менопаузальных расстройств у женщин в постменопаузе особенно показана комбинация эстрадиола с ДРСП, принимая во внимание высокую частоту АГ и ее значимость в качестве ФРС ССЗ;

– Комбинация ЗГТ с БРА может иметь дополнительные, долговременные преимущества.

Контроль дислипидемии у женщин в постменопаузе

После осуществления программы NCEP-АТРИИ были опубликованы руководящие принципы, касающиеся интерпретации нарушений липидного профиля, ведения и лечения пациентов с дислипидемией [62], однако в них не проводится никаких различий между мужчинами и женщинами по этим вопросам. Обновленные в 2007 г. рекомендации ЕОК/ЕОГ по предупреждению дислипидемии с целью профилактики ССЗ [63] также не содержат данных об особенностях этих нарушений и их коррекции у женщин.

Первичной целью для профилактики атеросклеротического поражения сосудов является достижение нормального уровня ХС ЛПНП < 3.4 ммоль/л с помощью диеты. В случае безуспешности мероприятий по изменению образа жизни и в зависимости от степени выявленного сердечно-сосудистого риска может потребоваться использование гиполипидемических средств. К сожалению, эти препараты у женщин назначаются достаточно редко и в неэффективных дозировках. Например, в известном исследовании Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy (HERS) почти половина женщин с установленным диагнозом ССЗ не получали специфическую терапию для нормализации баланса липидов [64]. По данным С.А. Шальной и соавт., статины в РФ в течение 3 лет принимают менее 6 % пациентов из числа тех, кому они назначены, при этом дозировка, как правило, является недостаточной для достижения целевого уровня липидов [65].

Существуют данные, что эффективность использования статинов для первичной профилактики ССЗ у женщин не столь убедительна, как в мужской популяции и в качестве средств для вторичной профилактики [66]. В связи с этим, представляется крайне важным, чтобы женщины в достаточном количестве включались в клинические исследования, выполненные на современном уровне, с целью получения доказательных результатов и выработки для них специальных практических рекомендаций.

К настоящему времени существует небольшое число работ об использовании комбинации ЗГТ с различными липидснижающими средствами. Показано, что комбинация эстрогенов, назначенных для купирования менопаузальных симптомов, и фибратов в качестве первичной профилактики ИБС может обеспечить дополнительные выгоды по сравнению с использованием монотерапии фибратами, омега-3 ПНЖК, однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения [20,67].

Ключевой вывод

– Согласно рекомендациям NCEP-АТРИИ, статины представляют терапию первой линии среди других профилактических мероприятий по снижению уровня неблагоприятных фракций липидов;

– Комбинация эстрогенов, назначенных для купирования менопаузальных симптомов, и фибратов в качестве первичной профилактики ИБС может обеспечить дополнительные выгоды.

Гормональная терапия и ССЗ: современный взгляд на проблему

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) широко применяется для лечения менопаузальных симптомов и профилактики остеопороза. Препараты для ЗГТ содержат натуральные эстрогены и синтети-

ческие прогестагены (или прогестины), обладающие эффектами прогестерона — гормона желтого тела. Добавление прогестерона/прогестинов необходимо для «защиты» эндометрия от пролиферативного воздействия эстрогенов, поэтому комбинированные препараты (эстрогены+прогестагены) применяются только у женщин с маткой в циклическом режиме (в перименопаузе) или в непрерывном режиме (в постменопаузе). У женщин после гистерэктомии, как правило, используют монотерапию эстрогенами. Прогестагены в зависимости от химической структуры и дозы обладают не только собственной прогестагенной активностью, но и другими биологическими эффектами, так называемыми, «частичными» или «остаточными» (антиэстрогенным, андрогенным, глюкокортикоидным и др.), обусловленными их взаимодействием с другими стероидными рецепторами, что означает способность противодействовать благоприятным эффектам эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный обмен.

Благоприятное влияние натуральных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему обнаружено при проведении огромного количества экспериментальных работ, эпидемиологических исследований, а также значительного числа авторитетных, хорошо спланированных наблюдательных исследований, в том числе наиболее крупного из них — «Исследования здоровья медсестер», результаты которых свидетельствуют о снижении риска ССЗ на 30–40 % при применении ЗГТ [70].

Многие РКИ с использованием различных суррогатных маркеров ИБС также продемонстрировали положительное влияние ЗГТ у *здоровых* женщин в постменопаузе. Убедительным аргументом в пользу защитного влияния эстрогенов является снижение риска ИБС у женщин с ранней менопаузой в случае своевременного назначения ЗГТ [68,69]. В обновленных рекомендациях, касающихся ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе подчеркивается, что «в случае преждевременной/ранней менопаузы ЗГТ должна быть рекомендована как для повышения качества жизни, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых рисков» [71].

Однако крупные клинические исследования последних лет, целью которых являлось изучение так называемых «конечных точек»: ИМ, МИ и смертности от ССЗ в целом, неожиданно выявили отсутствие эффекта или негативное влияние ЗГТ. В 1998 г. впервые было поставлено под сомнение положительное влияние ЗГТ, назначаемой с целью профилактики ССЗ. В исследовании HERS приняли участие 2 763 женщины с установленной ИБС, которые наблюдались, в среднем, в течение 4–х (HERS I) [72] и почти 7 лет (HERS II) [73]. Монотерапия эстрогенами не использовалась, и все участницы в группе лечения получали непрерывный комбинированный

режим терапии, широко применяемый в США: конъюгированные эквинные эстрогены (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетат (МПА). В целом не было выявлено значимых различий в отношении частоты нефатального ИМ, смертности от ИБС, нестабильной стенокардии или коронарного стентирования у женщин на фоне ЗГТ по сравнению с группой плацебо.

Отмечена тенденция к некоторому повышению проявлений ИБС или нефатального ИМ в первый год терапии, а затем снижение этих показателей в течение последующих 3–5 лет.

Выявлены преимущества терапии в подгруппе женщин с высоким исходным уровнем липопротеина (а).

В 2002 г. были представлены предварительные данные WHI, послужившие основанием для приостановки исследования ранее намеченного срока: с использованием комбинированной терапии (КЭЭ + МПА) [8] и монотерапии КЭЭ [74]. Первая публикация данных WHI оказала крайне негативное воздействие на качество жизни огромного числа женщин с менопаузальными проявлениями, которые прекратили или не начали гормональную терапию.

Затем были опубликованы отдельные детальные статьи, посвященные конечным сердечно-сосудистым точкам в каждой из двух частей этого исследования с применением комбинированной терапии [75] и монотерапии эстрогенами [76]. В настоящее время представлены окончательные данные WHI [77], полученные после повторного анализа всех результатов. Таким образом, спустя почти 6 лет после первой публикации WHI, перед нами — третья и заключительная глава этой трилогии, свидетельствующая о том, что *возраст женщины и продолжительность постменопаузы* имеют основное значение для определения баланса пользы и риска ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы.

Возраст участниц WHI составил, в среднем, 63,3 года (50–79 лет), при этом 45 % женщин были в возрасте 60–69 лет, а 21 % — 70–79 лет. Только 33 % женщин соответствовали принятым для начала ЗГТ в Европе возрастным критериям (50–59 лет), но даже они находились в постменопаузе, в среднем, 6 и более лет. Согласно разработанному дизайну, в исследование должны были включаться здоровые женщины, однако возраст пациенток, длительность постменопаузы и состояние их здоровья (повышение ИМТ, АД, прием статинов и т. д.) противоречат этому утверждению. В таком возрасте даже «здоровые» женщины, как правило, имеют ССЗ.

У женщин, начавших терапию сразу после наступления менопаузы, не отмечено повышения риска ССЗ, и только у женщин более старшего возраста с длительностью постменопаузы, превышающей 20 лет для КЭЭ и 10 лет для КЭЭ+МПА, наблюдалось незначительное повышение относительного риска ИБС.

На фоне монотерапии КЭЭ отмечена четкая тенденция к снижению этого показателя у более молодых женщин в возрасте от 50 до 59 лет (ОР 0,56, ДИ 0,30–1,03). В целом, у женщин моложе 60 лет, принявших участие в WHI, на фоне монотерапии КЭЭ в последующем, по сравнению с группой плацебо, снижались главные неблагоприятные события на 10 000 леченных женщин ежегодно: ИБС — на 11 случаев, МИ — на 2 случая, диабет — на 14 случаев, переломы — на 56 случаев, рак молочных желез — на 8 случаев и смертность в целом — на 10 случаев [78]. Единственным значимым риском является увеличение на 4 случая тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, которые, в основном, отмечались в первые годы использования этой терапии, как и в ходе HERS, что свидетельствует о возможном наличии субклинических нарушений гемостаза к моменту рандомизации и диктует необходимость тщательного сбора семейного и личного анамнеза.

Участницам WHI, начавшим монотерапию КЭЭ в возрасте 50–59 лет, непосредственно после прекращения исследования (к этому моменту их средний возраст составил 64,8 года) было предложено пройти дополнительное обследование в рамках WHI Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS), которое заключалось в измерении показателя кальцификации коронарных артерий с помощью скоростной коронарной компьютерной томографии (КТ) [79]. Отложение кальция в коронарных артериях косвенно свидетельствует о развитии в них атеросклероза и коррелирует с данными коронарной ангиографии. У женщин, рандомизированно получавших монотерапию эстрогенами в ходе WHI, показатель кальцификации коронарных сосудов был значительно ниже его значений у женщин группы плацебо, что еще раз подтверждает тот факт, что эстрогены обладают широким спектром доказанных благоприятных метаболических и сосудистых эффектов, снижают темпы развития атеросклеротических процессов при условии, что терапия начата своевременно.

Международное Общество по Менопаузе в Заявлении по поводу ГТ, опубликованном в феврале 2004 года (обновленный документ был выпущен в феврале 2007 года)[80] было первой организацией, которая выступила «в защиту» ЗГТ и подчеркнула важность возраста женщины для определения профиля рисков гормональной терапии. ЗГТ назначается, прежде всего, для лечения симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов в менопаузе, и нет никаких причин отказывать в этой терапии женщинам, которые в ней нуждаются. Предварительные данные WHI, касающиеся повышения сердечно-сосудистых рисков (ИБС и МИ) вследствие ЗГТ, опубликованные в 2002 году, теперь представляются несоответствующими истине, по крайней мере, у женщин в возрасте до 59 лет. Международное Общество по Менопаузе

полагает, что здоровые женщины в ранней постменопаузе не должны беспокоиться из-за «предполагаемых рисков» ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы и рекомендует, чтобы решение о начале или продолжении терапии было строго индивидуальным и отдано на усмотрение пациентки и ее лечащего врача, достаточно информированных по этому вопросу.

На сегодняшний взгляд представляется, что WHI — наиболее важный и амбициозный проект в сфере медицины климактерия, хотя и нанес огромный ущерб благосостоянию и здоровью женщин старшего возраста, но в действительности сыграло существенную роль в пересмотре взглядов на ЗГТ. Последующий углубленный анализ результатов WHI показал, что нельзя обсуждать «гормональную терапию» как нечто единое, что нет «эффекта класса препаратов» как такового в отношении неблагоприятных реакций на гормональную терапию и что взгляд на «женщин в постменопаузе» как единую и гомогенную популяцию является неправомерным. Все внимание ученых было акцентировано на рисках, в связи с чем было обнаружено, что баланс польза/риск терапии зависит не только от возраста женщины, длительности постменопаузы и продолжительности терапии, но и от типа гормона, дозы, пути введения. В последнее время большое внимание уделяется свойствам прогестагенного компонента, который не должен нивелировать благоприятные эффекты эстрогенов, а в идеале — потенцировать их. При пероральном применении прогестагенов, обладающих остаточными андрогенными свойствами, как в случае с МПА, может снижаться благоприятное влияние эстрадиола на обмен липидов, тонус сосудов, ухудшаться толерантность к глюкозе, поэтому они не должны применяться у пациенток с наличием ФР ССЗ. По мнению G.M. Rosano et al.[81], «идеальная» ЗГТ должна препятствовать развитию АГ, увеличению веса тела и благоприятно влиять на уровень ТГ, чему во многом соответствует комбинация эстрадиола с ДРСП, представляющая новые возможности для снижения риска сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузе с климактерическими нарушениями.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что рассогласование данных наблюдательных исследований и вышеупомянутых клинических исследований о влиянии ЗГТ на ССЗ объясняется различием возраста участниц и, в большей мере, продолжительности постменопаузы, что определяет исходное состояние сердечно-сосудистой системы и здоровья в целом. В связи с этим, в настоящее время огромное значение придается не только наличию четких показаний для гормональной терапии, но и оценке важнейших ФР ССЗ. Перед ее назначением желательно, чтобы каждая женщина в зависимости от состояния здоровья была отнесена к одной из следующих кате-

горий: здорова; здорова, но имеет ФР; имеет латентно протекающее заболевание; имеет заболевание с клиническими проявлениями в настоящий момент. Критическим периодом для использования гормонов является период менопаузального перехода и первые годы после наступления менопаузы, поскольку эстрогены обладают благоприятным эффектом только при наличии неповрежденного эндотелия сосудов, что подтверждает правильность гипотезы «окна терапевтических возможностей». ЗГТ особенно важна именно в этот период для повышения качества жизни женщин, а серьезные риски, как правило, незначительны.

По нашему мнению, можно заверить женщин, что терапия эстрогенами является безопасной, если она начата своевременно с учетом имеющихся показаний и возможных противопоказаний. Она значительно повышает качество жизни у женщин с менопаузальными симптомами и уменьшает риск ССЗ и связанной с ними преждевременной смерти. Необходимы дальнейшие исследования для определения идеальной дозы, типа, пути введения гормональных препаратов и продолжительности терапии для получения максимальных преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы.

Ключевые положения

– *Относительно здоровые молодые женщины в пери- и ранней постменопаузе, начинающие ЗГТ с целью купирования менопаузальных расстройств, не должны беспокоиться по поводу повышения сердечно-сосудистого риска.*

– *Сердечно-сосудистый риск, связанный с использованием гормональной терапии, превышает выгоду у пожилых женщин в постменопаузе; эта терапия не должна назначаться с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ у женщин старших возрастных групп.*

Оценка сердечно-сосудистого риска у женщин

У всех женщин в перименопаузе, которые обращаются за медицинской помощью по поводу менопаузальных симптомов, необходимо регулярно оценивать риск ССЗ или риск возможных ССО при наличии уже существующего заболевания. Во время каждого визита следует измерять уровень АД, оценивать наличие центрального ожирения, дислипидемии, гипергликемии натощак. При выявлении нарушения углеводного обмена и висцерального ожирения проводится ОГТТ. Очень важно собрать детальный личный анамнез, включая сведения о наличии гестационного диабета, гестоза, самопроизвольных выкидышей и мертворождений, отслойки плаценты, что может свидетельствовать о нарушениях гемостаза, выявить злоупотребление алкоголем и курение. Неблагоприятная наследственность по ССЗ включает ИМ и МИ у ближайших родственников в возрасте до 45 лет.

Сочетание нескольких ФР оказывает более выраженное негативное воздействие, чем наличие только одного из них. Согласно современным рекомендациям по предупреждению ССЗ, необходимо оценивать степень риска фатальных событий в течение последующих 10 лет на основании специально разработанной системы подсчета SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)(рис.1)[82]. Эта система была разработана Европейским обществом кардиологов на основе данных 12 европейских когортных исследований с участием 93 298 женщин, у которых определяли уровень САД и концентрацию ОХС, а также учитывали возраст и курение. При этом подсчет этого показателя производился отдельно для стран Европы с высоким и низким риском. Поскольку ССЗ, особенно фатальные события, которые подсчитываются с помощью системы SCORE, у женщин достигают характерного для мужчин уровня в более старшем возрасте, абсолютные показатели риска у женщин в перименопаузе или ранней постменопаузе могут быть обманчиво низкими. Низкие показатели абсолютного риска фатальных событий в течение ближайших 10 лет могут маскировать значительное повышение относительного риска. Чтобы избежать этой ошибки, система SCORE позволяет прогнозировать риск у пациенток с неблагоприятным профилем рисков, но с низким абсолютным показателем на данный момент, на перспективу – к моменту достижения ими 60 лет.

Ведение женщин в пери- и постменопаузе: роль и обязанности кардиологов и гинекологов

У многих женщин в перименопаузе следует рассматривать возможность использования ЗГТ, принимая во внимание высокую частоту менопаузальных проявлений, нарушений костного обмена и резкое снижение качества жизни. В каждом конкретном случае необходимо обсудить текущие данные относительно пользы и риска этой терапии, чтобы пациентка могла самостоятельно прийти к информированному индивидуальному решению о начале, продолжении или прекращении лечения. Обсуждение с пациенткой этих вопросов должно являться частью ежегодной оценки баланса терапии (польза/риск) с учетом результатов обязательного обследования, включающего маммографию, УЗИ органов малого таза, взятие мазков на онкоцитологию и др. Хотя эта терапия имеет не так много противопоказаний, как принято считать, она назначается только врачом гинекологом при наличии показаний и после исключения возможных противопоказаний. Гинеколог определяет адекватный режим терапии и выбирает препарат, который лучше подходит для конкретной женщины. Кроме того, в ходе каждого визита к врачу пациентки должны быть тщательно обследованы на наличие ФР ССЗ и проявлений МС, а также получить рекомендации по изменению образа жизни. Активный

подход к выявлению ФР ССЗ и тщательное наблюдение за женщинами крайне важны в качестве мероприятий по их первичной профилактике. Необходимо, чтобы гинекологи находились в постоянном контакте с кардиологами, были в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля уровня АД, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению риска ССЗ. Ведение женщин в пери- и постменопаузе с высоким риском ССЗ должно осуществляться гинекологом совместно с кардиологом, поскольку нередко требует назначения медикаментозной терапии (например, антигипертензивных средств или липидснижающих препаратов).

Ключевые выводы

— Гинекологи нередко являются единственными врачами, которые наблюдают женщин в перименопаузе, поэтому должны оценивать ФР ССЗ.

— При наличии высокого риска ССЗ или уже имеющихся заболеваний необходимо совместное ведение пациенток с кардиологами с целью углубленного обследования и назначения адекватной специфической терапии.

— При использовании ЗГТ ежегодно проводится оценка баланса терапии (польза/риск) с учетом результатов обязательного обследования, наличия показаний и противопоказаний.

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смертности женщин, но, к сожалению, чаще диагностируются на поздней стадии, поэтому их профилактика в период пери- и ранней постменопаузы приобретает важнейшее значение и включает выявление отдельных факторов риска и их своевременную коррекцию, а также подсчет общего сердечно-сосудистого риска. Эпидемиологические данные подтверждают четкую взаимосвязь между менопаузой и увеличением сердечно-сосудистого риска вне зависимости от возраста женщин. Заместительная гормональная терапия с использованием эстрогенов или комбинации эстрогенов/прогестинов высокоэффективна для лечения и профилактики менопаузальных расстройств, но ее нельзя рекомендовать только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. United Nations. Population aging. www.un.org/esa/population/publications/aging99 (1999)
2. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–693
3. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27: 994–1005
4. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004;7:333–7
5. Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J* 2007;28:2028–4
6. Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии). В кн. «Медицина климактерия» под ред. В.П. Сметник, 2006. Изд-во «Литера». с.50–67
7. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн. «Медицина климактерия» под ред. В.П. Сметник, 2006. Изд-во «Литера». с.217–274
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33
9. Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005
10. В.И. Маколкин. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum* 2007 т.9, № 5; с. 44–48
11. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:69–171
12. Mires JH, Shaw LJ, Arai A et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee. *Circulation* 2005;111:682–696
13. von Mering GO, Arant CB, Wesselb TR et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:722–725
14. Quyyumi AA. Women and ischemic heart study: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps. *J Am Coll Cardiol* 2006 47(3 Suppl): 66–71
15. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:23–8
16. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265–79
17. Mack WJ, Slater CC, Xiang M et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004;82:391–7
18. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R; Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003;168:195–211
19. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, et al. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67–76
20. Ткачева О.Н., Майчук Е.Ю., Прохорович Е.А. Дислипидемия у женщин. Москва, Медицинская книга, 2007, 123 С
21. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001;39:125–32
22. Guthrie J.R., Dennerstein L., Taffe J.R., Lehert P., Burger H.G. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. *The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric* 2004;7:375–89
23. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al.; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004;47: 1257–65
24. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК, 2007. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6). Приложение 2
25. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, Изд.: Media Medica, 2004
26. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition on the metabolic syndrome. http://idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definitio.pdf. Accessed 2 February 2006)
27. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *European Heart Journal Supplements* 2007;9 (Suppl. C) ISSN 1520–765
28. Wenger NK. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 1995;8:94–9
29. Campbell JW. Type 2 diabetes mellitus: the silent killer. *Pract Diabet Intern* 2001;18:187–91

30. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:1466–9
31. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357:995–1001
32. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:1737–45
33. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000;36:780–789
34. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004;58 (Suppl 139):13–19
35. Глезер МГ. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE. Гендерные различия. *Пробл. женск. здоровья*. 2007;1:5–15
36. Safar ME, Smulyan H. Hypertension in women. *Am J Hypertens* 2004; 17: 82–7
37. Кириченко А.А. Артериальная гипертензия у пожилых. *Российский медицинский журнал* 2002;2:49–51
38. Leonetti G, Cuspidi C, Facchini M et al. Is systolic pressure a better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure? *J Hypertens* 2000;18 (Suppl 3):13–20
39. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, et al. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004; 47:131–8
40. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юренева С.В. и соавт. Артериальная гипертензия у женщин с хирургической менопаузой. В кн. «Медицина климактерия» под ред. В.П. Сметник, 2006. Изд-во. «Литера», 463–475
41. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90(1 A): 3–6F
42. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1741–53
43. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension* 2001;37:1351–6
44. Meneton PG, Warnock D. Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 suppl 2): 39–47
45. Khraibi AA. Renal interstitial hydrostatic pressure and sodium excretion in hypertension and pregnancy. *J Hypertens Suppl* 2002; 20: 21–7
46. Hernandez Schulman I, Raji L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006; 26: 170–80
47. Pechere-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2004; 17: 994–1001
48. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291–7
49. Hsia J, Margolis KL, Eaton ChB et al. Prehypertension and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007; 115: 855–860
50. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Stratification of cardiovascular risk in four categories. Guidelines for management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007;25:1105–87
51. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии. *Consilium Medicum* 2007;9(11): 31–34
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72
53. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003;290:199–206
54. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн.: «Руководство по артериальной гипертензии» под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005;79–95
55. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT—BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906
56. Holcomb SS. Selection of antihypertensive agents in patients with risk for diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:461–5
57. Ibrahim MM. RAAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006;20:101–8
58. White W.B., Pitt B., Preston R.A., Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 -E2 in Postmenopausal Women with Hypertension. *Hypertension* 2006; 48:1–8
59. Preston RA, Alonso A, Darlene P et al. Additive effect of Drospirenone/17-β-Estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. *American Journal of Hypertension* 2005;18:797–804
60. Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии. *Русский медицинский журнал*, том 12, № 5, 2004, с.352–56
61. Mirza F.S., Ong P, Collins P. et al. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15:44–50
62. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106: 3143–3421
63. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl2): E1–40
64. Schrott HG, Bittner V, Vittighoff E et al. Adherence to National Cholesterol Educational Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy (HERS). *JAMA* 1997;277:1281–6
65. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2005;4(1):4–9
66. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–2252
67. Dupuy A.-M., Carriere L., Scali J. et al. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents. *Climacteric* 2008;11:74–83
68. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006;53:226–33
69. Dubey RK, Imthurn B, Barton M et al. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovascular Res* 2005;66:295–306
70. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35–44
71. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108–123
72. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1998 280:605–613
73. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) *JAMA* 2002 288:49–57
74. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in post-menopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
75. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349:523–34
76. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
78. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH et al.79. The heart of the study: time for hormone therapy policies to be revised. *Climacteric* 2007;10:267–269
79. Manson JE, AA Matthew, Rossouw JE et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–2602
80. Pines A., Sturdee DW, Birkhauser M.H. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10:195–196
81. G.M. Rosano, C. Vitale и A. Tulli. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006;9 (Suppl 1):19–27
82. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003

Поступила 03/07-2008

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ АЛКОГОЛИЗМОМ И СМЕРТНОСТЬ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДРУГИХ ПРИЧИН СМЕРТИ

Люсов В.А.¹, Харченко В.И.¹, Корякин М.В.², Соболева В.Н.¹, Вишин М.М.³,
 Российский государственный медицинский университет¹, ФГУ Лечебно-реабилитационный центр
 МЗ и СР РФ², Академия экономики, финансов и права³, Москва

Актуальность проблемы. При сравнении уровней смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в России, по официальным данным Госкомстата и МЗ и СР РФ, с уровнями смертности от БСК в экономически развитых странах (ЭРС) при разных методиках подсчета и в разных возрастных группах населения страны смертность от БСК в России может в 2–3 раза превышать уровни смертности от БСК в ЭРС [1–3]. Средний возраст умерших от всех основных причин смерти в России значительно ниже и у мужчин, и у женщин, чем в сравниваемых ЭРС [1]. Факт значительного превышения смертности населения России по сравнению со смертностью в ЭРС интерпретируют как *сверхсмертность*.

По нашему мнению, в сверхсмертности населения России, по сравнению с таковой в ЭРС, огромную роль играют типичные для России факторы риска и, в первую очередь, рекордно высокое, по сравнению с ЭРС, потребление крепкого, часто некачественного, алкоголя на протяжении длительного периода времени – более четверти века, а также негативные социально-экономические факторы риска: бедность значительной части населения, низкие отчисления на социальные нужды и, в первую очередь, на здравоохранение. В России нет какой-то одной основной причины сверхсмертности населения, как это пытаются доказать некоторые исследователи. Имеет место стратификация крайне негативных социально-психологических и социально-экономических факторов риска (ФР) с индивидуально выраженными «классическими» факторами.

Смертность от других причин смерти в России также значительно выше, чем в ЭРС [2].

В нижеследующих таблицах (1–3) приводятся статистически достоверные иллюстрации негативно-го влияния алкоголя на здоровье населения стран ЭРС.

Авторы табл.2 разделили «пьющих» по следующим категориям потребления алкоголя:

1 категория: для женщин – 0–19,99 г чистого алкоголя в день, для мужчин – 0–39,99 г чистого алкоголя в день;

2 категория: для женщин – 20–39,99 г чистого алкоголя в день, для мужчин – 40–59,99 г чистого алкоголя в день;

3 категория: для женщин – 40 или более г чистого алкоголя в день, для мужчин – 60,0 или более г чистого алкоголя в день.

Как видно из табл.2, при росте потребления алко-

голя от категории 1 до категории 3 у мужчин риск развития гипертонической болезни возрастает в 2,93 раза, ишемического инсульта – в 1,75 раза, геморрагического инсульта – в 1,87 раза. У женщин эти цифры составили 1,42 раза, 2,04 и 13,52 раза, соответственно. Рост потребления алкоголя и у мужчин, и у женщин оказывал сравнительно небольшое влияние на рост риска развития ишемической болезни сердца [4–8]. Подобная закономерность представлена в табл. 3.

Таблицы 1–3 отчетливо демонстрируют, что риск заболеваний БСК возрастает с увеличением потребления алкоголя.

Высокое потребление крепкого алкоголя и смертность от БСК

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют, что смертность от БСК в целом, а также смертность от кардиосклероза, инфаркта миокарда (ИМ) и гипертонической болезни (ГБ) находится в тесной взаимосвязи с уровнем употребления водки на душу населения. В то же время общий уровень потребления алкоголя коррелирует только с показателями смертности при кардиосклерозе. Результаты статистического анализа свидетельствуют, что смертность от различных БСК в большей степени ассоциирована с уровнем потребления водки, чем с общим уровнем потребления алкоголя. Данный факт свидетельствует в пользу того, что на смертность от ССЗ влияет паттерн употребления алкоголя. Это значит, что риск развития БСК снижается, если потребление небольших доз алкоголя равномерно распределено во времени. В то же время употребление больших доз алкоголя за короткий промежуток времени (например, недельной нормы в течение выходных) сопряжено с безусловным вредом для здоровья. Так, было показано, что при «кутежном пьянстве», т. е. однократном употреблении больших доз крепких спиртных напит-

Таблица 1

Риск смерти от ряда сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с алкоголем*

Геморрагический инсульт	Log RR = 0,0150a**
Эссенциальная гипертония	Log RR = 0,0142a**
Ишемическая болезнь сердца	Log RR = 0,011a**
Алкогольная кардиопатия	100% смерть связана с потреблением алкоголя

Примечание: * составлено на основе мета-анализа [4-5]; а** - доза алкоголя (г/день), RR - относительный риск.

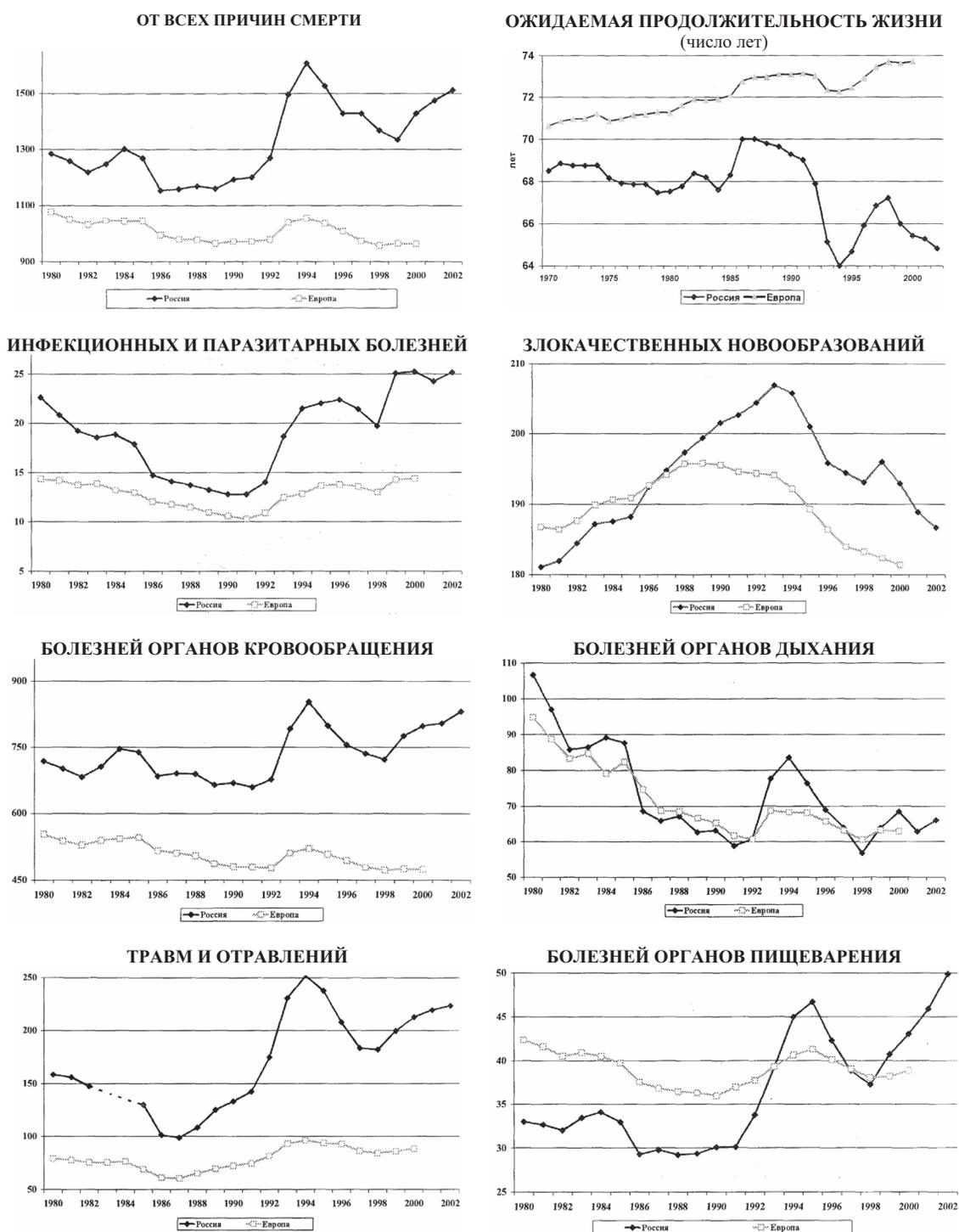


Рис. 1. Смертность от основных причин смерти в России и Европе [2]. Европа – средние показатели по 51 государству – члену Европейского региона ВОЗ, включая Россию; стандарт Европейский.

ков, даже если общее количество потребляемого алкоголя является умеренным, повышается риск внезапной коронарной смерти, а также риск возникновения различных БСК [4–8, 11].

М. Trevisan et al. в своей работе показали, что лица, потребляющие алкоголь без «закуски» – сопутствующего потребления пищи – имели относительный риск развития нефатального ИМ, равный 1,49 (0,96–

2,31) по сравнению с теми потребителями алкоголя, которые сопровождали его пищей: у последних относительный риск развития нефатального ИМ составил 0,62 (0,28–1,37); в обеих группах относительный риск рассчитывался по сравнению с абстинентами, потребляющими алкоголь в течение всей жизни [10]. Существенную часть смертей, ассоциированных с алкоголем (алкогольная миокардиодистрофия, абстине-

Таблица 2

Относительный риск для ряда основных БСК с учетом пола и уровней потребления алкоголя [4,5,8]

Заболевания	Мужчины			Женщины			Код международной классификации болезней	
	Категории потребления алкоголя						МКБ-9	МКБ-10
	1	2	3	1	2	3		
Болезни системы кровообращения (БСК)							390-459	100-199
Гипертоническая болезнь	1,40	2,00	4,10	1,40	2,00	2,00	401-405	110-113
Ишемическая болезнь сердца	0,82	0,83	1,00	0,82	0,83	1,12	410-414	120-125
Церебро-васкулярная болезнь							430-438	160-169
Ишемический инсульт	0,94	1,33	1,65	0,52	0,64	1,06		
Геморрагический инсульт	1,27	2,19	2,38	0,59	0,65	7,98		
Другие БСК	1,50	2,19	2,20	1,50	2,20	2,20	415-417, 423-424, 426-429, 440-448, 451-459	100,1 26-128, 134-137, 144-151, 170-199

Таблица 3

Уровни потребления алкоголя и относительный риск смертности

Заболевания	Абстиненты	1-10 г/день	10-20 г/день	20-30 г/день	30-40 г/день	40-50 г/день
ИБС (мужчины)	1	0,832	0,778	0,768	0,775	0,793
ИБС (женщины)	1	0,857	0,853	0,896	0,962	1,047
Геморрагич. инсульт	1	1,078	1,252	1,455	1,690	1,964

Примечание: оценка риска по данным Britan A. et al [4].

нтная гипертония, острые отравления), относят к смерти от БСК (по классу причин смерти). Как известно, самым ярким алкогольным поражением сердца является алкогольная кардиомиопатия. Следует отметить, что это – единственное поражение сердца алкогольного генеза, которое имеет свой шифр в МКБ-Х: **Алкогольная кардиомиопатия–142.6.** [11].

Другой формой алкогольного поражения сердца является аритмическая форма, протекающая иногда в виде так называемого «воскресного сердца». Данный синдром был впервые описан у интенсивно потребляющих алкоголь в конце недели или после выходных дней. Наиболее общим нарушением ритма при «воскресном сердце» является фибрилляция предсердий с возвращением к нормальному синусовому ритму в течение 24 часов. Описана внезапная смерть, связанная с приемом алкоголя. Еще одной частой формой алкогольного поражения сердца являются псевдокоронарные формы, сопровождающиеся кардиалгиями.

Интенсивное потребление алкоголя характерно для большинства больных туберкулезом в активной

форме, а также для потенциальных или уже больных артериальной гипертонией.

Злоупотребление алкоголем оказывает неблагоприятное влияние на уровни смертности от БСК, болезней органов пищеварения и особенно – от внешних причин смерти (ВПС).

В табл.1–3 показана взаимозависимость между потреблением «чистого», качественного алкоголя в ЭРС и риском развития разных заболеваний, а также риском смерти от этих заболеваний.

У нас, в связи с исконными национальными традициями (к сожалению, приходится констатировать, что Россия – исторически «пьющая страна»), алкоголь является самым распространенным и сильным фактором риска смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому описанная взаимозависимость также имеет место.

Однако в России есть еще одна проблема, которая не столь актуальна для ЭРС. Это – фальсифицированные, некачественные алкогольные напитки, которые в России нередко производят из непищевых

спиртов: синтетического (СС), гидролизного (ГС) и технического (ТС). Алкогольные напитки, которые производят из пищевого сырья, но с грубыми нарушениями технологии, также повышенной токсичности, так как содержат в своем составе повышенное количество сивушных масел, которые, в основном, представляют собой вредные многоатомные спирты.

Доказательства токсичности алкогольных напитков из непищевого сырья

В 90-е годы прошедшего века В.П. Нужный (доктор медицинских наук, зав. токсикологической лабораторией Национального научного центра наркологии МЗ и СР РФ) с тревогой констатировал: «Гидролизный спирт «из нефти» содержит очень токсичный кретоновый альдегид и полимеры этилена. Кретоновый альдегид опаснее метанола, а его наличие в водках даже не проверяется! О токсическом действии полимеров этилена на организм вообще практически ничего неизвестно... В середине 90-х был найден такой оптимальный путь реализации синтетического спирта в России: добыча нефти и изготовление синтетического спирта в России, продажа этого спирта в Германию или в Польшу, где идет его ароматизация (добавление вкусовых добавок, в том числе – разных травяных настоев), разбавление и розлив алкогольных напитков, которые затем везут для реализации в Россию, при этом ГОСТы на наливки, настойки, бальзамы, вина и даже коньяки еще менее строги, чем ГОСТы на водку [12]. В результате такой «экономической политики» на рынке России появилось огромное количество дешевого алкоголя. По данным Госторгинспекции, ее организации забраковали на территории России в 1993 году 25,6 % проверенных ликероводочных изделий, а за первое полугодие 1994 года – 31,0 %.

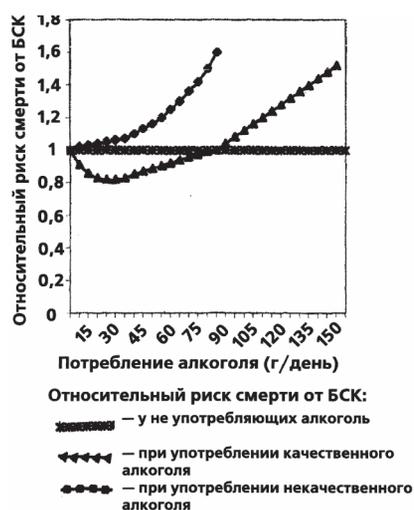


Рис. 2. Относительный риск смерти от БСК в зависимости от уровней и качества потребляемого алкоголя [7].

Примечание: данные по некачественному, токсичному алкоголю – гипотеза авторов.

Выборочные проверки МВД выявляли от 40 до 70 % фальсификатов» [13].

По данным А.В. Немцова, в 1992 году смерть от отравлений алкоголем стала регистрироваться при меньших концентрациях алкоголя в крови. Например, в Карелии в 1992 году количество умерших от отравления алкоголем возросло в 3 раза, а концентрация спирта в крови этих умерших снизилась в 1,4 раза [13]. Были ли подтверждены эти данные другими исследованиями, нам неизвестно. В 2003 и в 2004 гг. А.В. Немцов пишет: «Увеличение алкогольной смертности произошло за счет резкого увеличения токсичности нелегальных алкогольных напитков в начале рыночных реформ (1992–1995гг.) [13]. Взрывоопасный рост числа алкогольных отравлений в 1992–1996 гг. произошел, по всей вероятности, в период появления фальсификатов на основе синтетического и гидролизного спиртов [14]. То же подтверждают многочисленные изъятия такой водки органами госнадзора из торговой сети».

Л.Д. Мирошниченко и В.Е. Пелипас пишут: «В первом квартале 1995 г. органы МВД России обнаружили и ликвидировали 527 подпольных алкогольных цехов, которые успели превратить в водку 30 млн дал технического спирта» [15,16]. Именно этот период был периодом сверхсмертности мужского населения страны, особенно в трудоспособном возрасте.

Очень достоверно и четко доказывают более высокое токсическое действие ГС и СС, по сравнению с этиловым спиртом, работы В.П. Нужного. Цифры ЛД 50 % (эксперимент на мышах), показали, что синтетический и гидролизный спирты на 10–20 % токсичнее этилового спирта из пищевого сырья [17].

Именно высокое потребление алкогольных фальсификатов «превращает факторы риска развития БСК в факторы риска смерти» [18]. То же можно сказать о самогоне с токсичными добавками: «самогон с табаком, пометом, дегтем и т. п. отличается высокой токсичностью и может привести ослабленных и нездоровых людей к смерти: отравление/передозировка наступает раньше при меньших дозах такого самогона в крови [14,19].

Токсичность алкоголя, которая может быть связана с действием альдегидов и многоатомных спиртов на организм ослабленных и больных людей, мало изучена. Как пишет В.П. Нужный, «примеси могут модифицировать острое токсическое и наркотическое действие этилового спирта, т. е. могут способствовать отравлению!» [14,19]. Есть все основания предполагать, что низкокачественный российский алкоголь с большой примесью токсичных сивушных масел – алкоголь, изготовленный из технических спиртов, не говоря уже о самогоне и жидкостях «двойного назначения», снижают риск безопасного применения такого алкоголя до более низких уровней потребления. Кроме того, риск развития заболеваний и самой смерти при потреблении

такого алкоголя возрастает. Поэтому рост риска соматических заболеваний при росте потребления алкоголя в России может наступать и при более низком его потреблении, по сравнению с ЭРС.

По данным В.Е. Пелипаса и Л.Д. Мирошниченко, во второй половине 90-х годов нелегальный оборот алкоголя достигал 60 %, а в 2000 году доля нелегального алкоголя снизилась до 37–40 % [20]. С большой вероятностью можно допустить, что «паленая» водка, водка низкого качества, с большой примесью сивушных масел, которые, однако, не улавливает существующий ГОСТ, самогон низкого качества при потреблении пожилыми и /или ослабленными людьми в сравнительно небольших количествах может провоцировать развитие гипертонических кризов, инсультов, внезапной смерти.

По нашему мнению, именно в силу этих причин алкогольные напитки с указанными свойствами, включая самогон, а также огромное количество токсичных «жидкостей двойного назначения», традиционно потребляемых в огромных количествах [15,16, 20,21], не могли не способствовать (и ныне способствуют) высокой смертности населения страны. Об этом не следует забывать при анализе роста внешних причин смерти в России, особенно с учетом того, что население страны уже 25 лет употребляет около 15 литров алкоголя на человека в год (в некоторых регионах – 18 литров), причем с 1992 года среди всего алкоголя огромен удельный вес алкогольных напитков с вышеуказанными опасными свойствами. Следует также учитывать еще один момент. Как известно, пить вышеуказанные токсичные напитки – удел низших социальных слоев населения страны, к которым, исходя из величины подушевых доходов, можно отнести не менее половины населения страны. Особенно бедны безработные, в том числе и «тяжело пьющие», потерявшие работу и перебивающиеся случайными заработками лица, пенсионеры, инвалиды, многие госбюджетники. У этих категорий пьющих потребление вышеуказанных спиртных напитков часто сочетается с отсутствием какой-либо серьезной «закуски», что резко усиливает токсическое действие суррогатного алкоголя и, в первую очередь, на центральную нервную систему. Хроническое недоедание, истощение и усталость способствуют более быстрому тяжелому опьянению с вытекающими трагическими последствиями [10].

Из работ и выступлений В.П. Нужного середины 90-х годов: «... к 2004 году в России нет реального ГОСТа, который позволяет с достоверностью отличить этиловый спирт из пищевого сырья и синтетические спирты. Играло ли значительную роль в сверхсмертности населения высокое потребление населением в середине 90-х годов алкогольных напитков на основе суррогатных синтетических спиртов? Гипотетически можно ответить утвердительно».

С достоверностью об этом можно судить лишь по огромным объемам изымаемой ежегодно нестандартной «паленой» продукции, тогда как ГОСТ является недееспособным, как и результаты большинства судебно-медицинских исследований, базируясь на слабой материально-технической базе токсикологических лабораторий большинства судебно – медицинских бюро страны и упрощенных подходов к проблеме отравлений алкоголем на всех уровнях российского здравоохранения.

Мы полагаем, что высокое потребление алкоголя в России и его низкое качество (наличие токсичных примесей) сыграло и продолжает играть негативную роль в высокой смертности населения от внешних причин смерти и соматических заболеваний. Гипотетически можно предположить, что алкогольные напитки с высоким содержанием примесей являются фактором, способствующим заболеваемости некоторыми болезнями и преждевременному наступлению смерти у больных, ослабленных, пожилых людей, особенно из низших социальных слоев общества. Для доказательства этой гипотезы необходимо узаконенное реальное исследование алкогольных напитков на содержание в них токсичных примесей, необходимы реальные исследования по воздействию алкоголя с высокой концентрацией сивушных масел на организм людей разного уровня здоровья и возраста, а также узаконенное углубленное исследование содержания сивушных масел в биологических жидкостях лиц, погибших в состоянии алкогольного опьянения.

Этого можно добиться путем ужесточения ГОСТа, используя опыт внедрения в практику в 1990 году Западным Европейским Сообществом метода ядерно-магнитного резонанса (под № 2676/90) – ЯМР (метод SNIF – NMR – site specific natural isotope fragmentation NMR) как метода контроля для проверки качества и определения места происхождения вин, спиртных напитков, фруктовых соков и лекарств. «В научно-исследовательских институтах РАН имеются необходимые специалисты и технические средства (спектрометры ЯМР со сверхпроводящими магнитами, компьютерные программы для обработки спектров, что может обеспечить проведение работ по созданию банка данных по винам, спиртным напиткам и лекарственным препаратам...» [22]. Подобное ужесточение контроля качества и токсичности алкогольной продукции в России необходимо осуществить в интересах многих миллионов потребителей, как это сделано в странах вышеупомянутого Европейского Сообщества.

Алкогольная ситуация в России и ее взаимосвязь с высокой смертностью от БСК и других причин смерти

Объективные данные о современной алкогольной ситуации в России, оценки руководителей

Таблица 4

Официальные данные о продажах алкогольных напитков и пива в Российской Федерации (1970-2006) [9].

	1970	1980	1990	1995	2000	2005	2006	2006/ 1970	2006/ 1980	2006/ 1990	2006/ 1995	2006/ 2000	2006/ 2005
Алкогольные напитки и пиво в абсолютном алкоголе													
Всего млн. дкл	110,6	145,9	79,8	139,9	117,5	139,5	135,1	+22,2	-7,4	+69,3	-3,4	+15,0	-3,2
в % к предыдущему показателю		+31,9	-45,3	+75,3	-16,0	+18,7	-3,2						
На душу населения, л	8,48	10,52	5,40	9,43	8,01	9,75	9,48	+11,8	-9,9	+75,6	+0,5	+18,4	-2,8
в % к предыдущему показателю		+24,0	-48,7	+72,2	-15,1	+21,7	-2,8						
Водка и ликероводочные изделия	164,7	207,2	133,5	284,8	214,6	218,4	197,2	+19,7	-4,8	+47,7	-30,8	-8,1	-9,7
Виноградные и плодовые вина	193,1	274,7	90,3	64,5	52,4	85,1	81,0	-58,0	-70,5	-10,3	+25,6	+55,8	-4,8
Коньяки	4,1	5,2	8,5	5,7	4,1	7,3	7,8	+90,2					+6,8
Шампанские и игристые вина	3,9	7,6	10,9	21,2	18,3	20,5	20,9	+5,4 раз	+2,8 раз				+2,0%
Пиво	244,4	334,6	307,2	358,0	524,6	892,1	1002,8	+4,1 раз	+3,0 раз	+3,3 раз	+2,8 раз	+91,2%	+12,5 %

Минздравсоцразвития России [23], наркологов [24,25], социологов, занимающихся алкогольной проблемой [26], а также Межведомственной комиссии Совета Безопасности Российской Федерации [27] позволяют считать ее чрезвычайной. Наряду с высоким уровнем потребления алкогольных напитков в России в сравнении с другими странами серьезной проблемой стала фальсификация качества значительной их части.

По оценке руководителей Минздрава России, причины, прямо или косвенно связанные с потреблением алкоголя, лежат в основе ежегодной преждевременной гибели нескольких десятков тысяч россиян. Большинство смертей от несчастных случаев, травм, отравлений, убийств и самоубийств связаны с приемом алкоголя. В злоупотребление алкоголем все больше вовлекаются женщины и молодежь. Сохраняется высокий уровень заболеваемости алкоголизмом и алкогольными психозами [23].

Потребление алкоголя в России на душу населения самое высокое в мире

Уровень потребления алкоголя в России. Динамика реального потребления алкоголя в России в XX веке показывает, что в течение первой его половины уровень потребления был стабильным – примерно 3 л: 1900–1905 гг. – 2,65 л; 1914 г. – 3,5 л; 1922–1953 гг. – 2–3 л [28,29]. Во второй половине века он увеличивался, особенно в конце 90-х годов, причем в большей мере это касалось неучтенного, нестандартного алкоголя. В 1980 году регистрируемый алкоголь составлял 10,5л, реальное потребление на человека старше 15 лет – 17,6л, в 1984 году – 10,5 и 18,3 л соответственно, в 1994 году – 6,8 л и 19,0 литров соответственно, в 2001 году реальное потребление алкоголя, по расчетам А.В. Немцова, составило 15,0 л на человека в год [30].

Объем официально продаваемого алкоголя также не уменьшается, а рост продаж пива увеличивается кратно (табл.4).

Особую тревогу вызывает очень высокая смертность мужского населения России в трудоспособном

возрасте, которую мы назвали чрезвычайной. В.Э. Бехтель показал, что российские мужчины выпивают 4/5 общего количества спиртного [32]. Это составляет 57 бутылок на человека из 71. И, тем не менее, нельзя сводить сверхсмертность мужского населения страны только к алкоголю.

Потребление крепкого алкоголя (40° и выше) в России составляло в разные периоды 70–82%. Именно потребление большого количества крепкого алкоголя, так называемый «северный тип потребления», характерный для России, приводит к созданию высокой концентрации алкоголя в крови и к повреждению внутренних органов.

В отличие от России, в странах, расположенных на нашей широте, потребление крепких алкогольных напитков (в % от всего потребляемого алкоголя) составляет: в Финляндии – 29,0; в Канаде – 28,7; в США – 27,3; Швеции – 23,8; Германии – 21,4; Норвегии – 20,5; в Великобритании – 18,3 [63]. Среди бывших республик СССР в 1997 г. последнее составляло: в Казахстане – 92,0; на Украине – 70,6; в Латвии – 65,7; в Литве – 56,8 [31,32].

В России традиционно принято сравнивать показатели с таковыми в США. В США период наивысшего потребления алкоголя пришелся также на 1980 год, показатели которого мы приняли за 100% (рис. 4). Но с 1980 года в США происходит снижение потребления всех видов алкогольных напитков. В 1996 году, по сравнению с 1980 годом, снижение составило: весь алкоголь – 23,1% (1,28% в год), алкоголь пива – на 12,5% или на 0,69% в год, алкоголь крепких спиртных напитков – на 47,25 или на 2,62% в год; потребление же вина за этот период времени осталось практически неизменным (рис. 3.) [33,34].

Число больных алкоголизмом и лиц, злоупотребляющих алкоголем, в современной России

Все взрослое население нашей страны условно можно разделить на абсолютных трезвенников (примерно 4–5% популяции), умеренно употребляющих (80–85%), злоупотребляющих (10–12%), больных алкоголизмом (4–5%), т. е. численность злоупотреб-

ляющих и больных алкоголизмом в сумме составляет 14–17 % [35–41]. Есть и несколько отличающиеся цифры: все взрослое население условно можно разделить на полных трезвенников (примерно 5 % популяции), мало пьющих (40 %), умеренно пьющих (30 %), много пьющих (15 %) и очень много пьющих, включая больных алкоголизмом (10 %) [42].

По данным Е.А. Кошкиной, возможное количество больных алкоголизмом в России в начале XXI века составляло около 5 млн. или 3,4 % от общей численности населения. По данным официальной статистики, почти 2,6 млн. населения вовлечено в болезненное пьянство, что составляет 1,8 % населения страны [37–41]. Отсюда – количество злоупотребляющих или пьяниц 10–12 млн., а всего 15–17 млн. чел. По данным наркологов, именно 20–30 % (19,7–29,6 млн. лиц в возрасте 16–65 лет) потребителей берут на себя 60–80 % общего потребления алкоголя [25,26]. У остальной части населения взаимосвязь между алкоголем и смертностью носит случайный, незакономерный характер.

Е.А. Кошкина пишет, что, по оценкам некоторых авторов, реальное число больных алкоголизмом среди населения примерно в 5 раз превышает количество больных, состоящих на чете в наркологических диспансерах [37–41]. С началом либеральных реформ в 90-е годы, да и в настоящее время, богатые больные лечатся в частных клиниках или на дому, избегая регистрации [37–41].

Суммарное число потребителей алкоголя, зарегистрированных наркологической службой в 2006 году, составило 2 млн. 840 тыс. человек. Или 1989,5 в расчете на 100 000 населения, что составляет почти 2 % общей численности населения. Это число включает больных алкоголизмом, алкогольными психозами (АП) и лиц, употребляющих алкоголь с вредными последствиями (ВП)[24]. Среднероссийский уровень распространенности алкоголизма, включая АП, в 2006 году составил 1618,7 больных на 100 000 населения или 1,6 % его общей численности. При этом в ряде регионов этот показатель стабилизировался на уровне 3–5 % от общей численности населения.

Число больных АП с впервые в жизни установленным диагнозом (на 100 000 тыс. населения) составило: в 1983 году -21,1; в 1985 году – 16,7; в 1986 – 6,9; в 1988 -5,1; в 1989 -7,5; в 1990 -9,7; в 1993 году -32,1. За период с 1990 по 1995 год первичная заболеваемость АП возросла в 5,1 в раз, учтенная заболе-

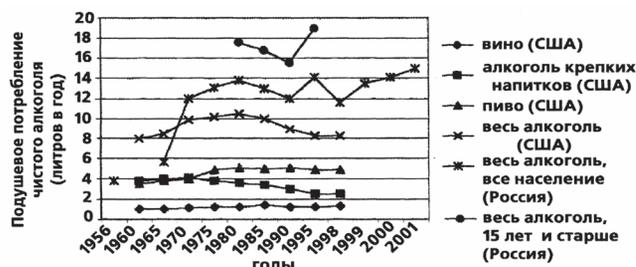


Рис. 3. Динамика подушевого потребления алкоголя (литров в год) в виде вина, пива, алкоголя, крепких спиртных напитков и всего алкоголя в США в 1960–1998 гг. [31]. Динамика подушевого потребления всего алкоголя среди всего населения и среди лиц 15 лет и старше (литров в год) в Российской Федерации в 1956–2001 гг. [14,28–29].

ваемость – в 3,4 раза (рис.4). В 2006 году число больных АП с впервые в жизни установленным диагнозом (на 100 000 населения) составляло 46,4 (табл.4); удельный вес больных АП – 15,9 % (в 1999 году – 10,2 %)[35–41].

Учтенная распространенность числа лиц, употребляющих алкоголь с вредными последствиями, составила в 2005 и в 2006 году более полумиллиона человек, а первичная заболеваемость – около 150 тыс. человек (табл.5)[24].

Показатели смертности населения от причин, связанных с употреблением алкоголя

Документированная смертность, связанная с алкоголем

В России в 2002 году от причин, связанных с употреблением алкоголя, умерло (абсолютные числа и в % от числа умерших в возрасте 18–70 лет [3]:

– в состоянии алкогольного опьянения – 65958 чел. (5,44 %), из них во всех возрастах от психических расстройств и расстройств поведения – 1972 чел., от болезней нервной системы – 633 чел., от **болезней системы кровообращения – 10 256 чел.**, от болезней органов пищеварения – 1725 чел., от внешних причин – 50 799 чел.

От смертельных отравлений алкоголем – 44 698 чел. (3,68 %).

От алкоголизма – 6278 чел. (0,47 %).

От алкогольных психозов, алкогольной энцефалопатии – 1078 чел. (0,09 %).

От алкогольных циррозов печени – 9029 чел. (0,74 %).

Таблица 5

Употребление алкоголя с вредными последствиями (ВП) [24].

	2005	2006	2005	2006	2006/2005
	Число больных		На 100 тыс. населения		%
Первичная заболеваемость	157036	144403	110,6	101,2	-8,6
Показатели учтенной распространенности	550593	529271	387,8	370,8	-4,4
Показатели госпитализации больных	28951	27020	2064	1869	-7,6

Таблица 6

Динамика смертности от отдельных причин, связанных с употреблением алкоголя [1,3]

	1990	1994	1996	1998	2000	2004	2005	2006	2006/ 1990	2006	2006
									кратность	/2005	/1994
Все население											
Всего умерших, тыс. человек	18,2	68,8	44,5	31,6	47,5	62,1	104,7	89,9	+4,9раз	-4,1%	+30,7%
в том числе в трудоспособном возрасте	14,7	54,7	35,0	24,4	37,0	49,2	82,7	70,7	+4,8 раз	-14,5%	+29,3%
На 100 000 населения,	12,3	46,5	30,2	21,6	32,6	43,2	73,1	63,1	+5,1 раз	-13,7%	+35, %
в том числе в трудоспособном возрасте ¹	17,6	65,2	41,5	28,6	42,7	55,1	92,4	78,9	+4,5раз	-14,6%	+21,0%
Мужчины											
Всего умерших, тыс. человек,	14,5	53,1	34,6	24,6	36,3	45,8	77,0	66,2	+4,6раз	-14,0%	+24,7%
в том числе в трудоспособном возрасте	12,6	45,3	29,3	20,3	29,9	38,6	65,0	55,7	+4,4раз	-13,3%	+23,0%
На 100 000 мужчин,	20,9	76,5	50,1	35,8	53,5	68,6	65,0	55,7	+2,7раз	-14,3%	-27,2%
в том числе в трудоспособном возрасте ²	29,1	103,3	66,5	46,2	68,5	85,6	116,0	100,3	+3,4 раз	-13,5%	0,0%
Женщины											
Всего умерших, тыс. человек,	3,7	15,7	9,9	7,0	11,2	16,3	27,7	23,7	+6,4раз	-14,5%	+51,0%
в том числе в трудоспособном возрасте	2,1	9,4	5,7	4,1	7,1	10,6	17,7	15,0	+7,1 раз	-15,3%	+59,6%
На 100 000 женщин,	4,7	20,0	12,6	9,0	14,4	21,2	36,1	31,0	+6,6 раз	-14,3%	+55,0%
в том числе в трудоспособном возрасте ²	5,2	23,5	14,1	9,8	16,4	23,9	40,0	34,1	+6,5раз	-14,7%	+45,1%

Итого от причин, связанных с алкоголем, умерло: 126 436 чел., или 10,42 % от числа умерших в возрасте 18–70 лет, или 5,42 % от общего числа умерших.

Огромная смертность больных алкоголизмом доказывается тем, что лиц с 3-й стадией алкоголизма в 31 раз меньше, чем больных алкоголизмом 2-й стадии, а средний возраст смерти таких больных в 1999 году составил: 51 год для мужчин и 52 года для женщин [6,7].

Можно предположить, что большинству больных алкоголизмом, не умерших от внешних причин, устанавливается посмертный диагноз БСК, что и дает небывалое превышение смертности от БСК в России по сравнению с таковой в ЭРС.

Смертность от отдельных причин, связанных с употреблением алкоголя, возросла в 2006 году по сравнению с 1990 годом (все население) в 4,9 раза, по сравнению с 1994 годом – на 30,7 %, в 2006 году по сравнению с 2005 годом величина этого показате-

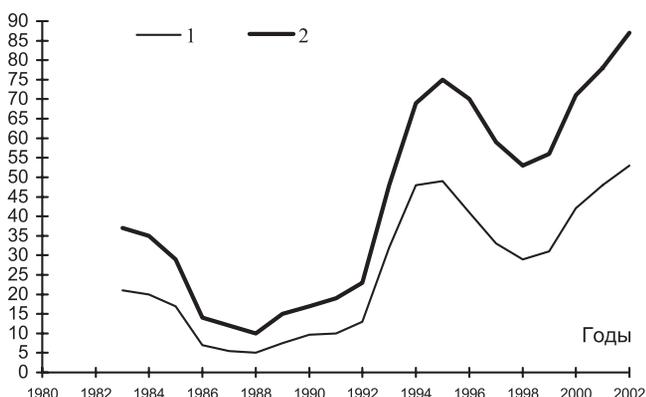


Рис. 4. Динамика численности больных алкогольным психозом (на 100 тыс. населения) [35–41].

Примечание: 1- число больных алкогольным психозом с впервые в жизни установленным диагнозом; 2 – число больных алкогольным психозом, состоящих на учете на конец года (на 100 000 населения).

ля снизилась на 4,1 % (табл. 6). Среди населения трудоспособного возраста эти показатели составили +4,8 раза, +29,3 % и –13,7 % (табл. 6) [1,2]. Обращает внимание больший рост смертности женщин по сравнению с мужчинами в 2006 году по сравнению с 1990 и 1994 гг. (табл 6.) [1,2].

Как следует из табл.6, в 2005 и 2006 гг. произошло значительное увеличение числа умерших от отдельных причин, связанных с употреблением алкоголя. Это связано с тем, что до 2005 года среди причин смерти, связанных с алкоголем, регистрировали случайные отравления алкоголем, хронический алкоголизм, алкогольные психозы, алкогольную болезнь печени. Затем стали регистрировать ряд других причин смерти: так, с 2005 года от алкогольной кардиомиопатии умерло 38,1 тыс. человек, от дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем – 3,8 тыс. человек, от хронического панкреатита алкогольной этиологии – 0,4 тыс. человек. Эти причины смерти до 2005 г. не выделяли [1,2].

В табл. 7 впервые приводится официально документированная конкретная динамика смертности от отдельных причин, связанных с употреблением алкоголя, но только за 2005 и 2006 гг.: в 2006 году, по сравнению с 2005 годом, произошло снижение смертности от всех перечисленных причин смерти, кроме хронического панкреатита, смертность от которого возросла [1,2].

Алкоголь как причина, способствующая смерти от основного заболевания или как не документируемая, предполагаемая причина смертности населения.

По данным американских исследователей, прямой и непрямой урон США в начале 80-х годов составлял от 105 [42] до 200 тыс. человек [43], по разным оценкам, или от 5 до 9 % всех смертей при потреблении 8,2–8,3 литра алкоголя, а в 1990-х годах

Таблица 7

Умершие от отдельных причин смерти, связанных с употреблением алкоголя [1,3].

Причины смерти	Мужчины и женщины			Мужчины			Женщины		
	2005	2006	2006/ 2005 %	2005	2006	2006/ 2005 %	2005	2006	2006/ 2005 %
Умершие от причин, связанных с употреблением алкоголя В том числе:	104657 (73,1)	89902 (63,1)	-14,1	76990 (116,0)	66173 (66173)	-14,1	27667 (27667)	23729 (23729)	-14,2
От хронического алкоголизма	5217 (3,6)	4712 (3,3)	-9,7	3931 (5,9)	3534 (5,4)	-10,1	1286 (1,7)	1178 (1,5)	-8,4
От алкогольных психозов	968 (0,7)	681 (0,5)	-29,7	821 (1,2)	577 (0,9)	-29,7	147 (0,2)	104 (0,1)	-29,3
От алкогольной болезни печени	15385 (10,8)	14176 (9,9)	-7,9	9526 (14,4)	8872 (13,3)	-6,9	5859 (7,6)	5304 (6,9)	-9,5
От случайных отравлений алкоголем	40877 (28,6)	32982 (23,1)	-19,3	31675 (47,7)	25432 (38,5)	-19,7	9202 (12,0)	7550 (9,9)	-18,0
От алкогольной кардиомиопатии	38069 (26,6)	33721 (23,1)	-11,4	27898 (42,0)	24966 (37,8)	-10,5	10171 (13,3)	8755 (11,4)	-14,0
От дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем	3754 (2,6)	3194 (2,2)	-15,0	2856 (4,3)	2473 (3,7)	-13,4	898 (1,2)	721 (2,9)	-19,7
От хронического панкреатита алкогольной этиологии	387 (0,3)	436 (0,3)	+12,7	283 (0,4)	319 (0,5)	+12,7	104 (0,1)	117 (0,2)	+12,5

Примечание: в скобках даны коэффициенты смертности (число умерших на 10 000 населения)

Таблица 8

Распространенность алкоголизма среди населения региона, численность больных алкоголизмом (без алкогольных психозов, госпитализированных в наркологические и психиатрические стационары) в регионах России в 2006 г. [24]

Регионы РФ	Распространенность алкоголизма		Регионы РФ	Распространенность алкоголизма	
	1*	2**		1*	2**
Магаданская обл.	5658,4-5,6 %	1257,8	Северо-ЗападныйФО: Г. Санкт-Петербург Национальные образования ЮФО:	Нет данных	105,2
Регионы с заболеваемостью населения алкоголизмом 2,5 % от общей численности населения и выше:			Республики: Адыгея Дагестан Ингушетия -		143,4 46,8 -
Сахалинская область		695,1	Чеченская Республика		16,5
Чукотский а.о		1066,8	Кабардино-Балкария		224,8
Новгородская обл.	4102,9	394,6	Карачаево – Черкесия		76,3
Ивановская обл.	3978,1	425,1	Калмыкия,		135,1
Респ. Карелия	2901,1 329	314,1	а также		
Камчатская обл.	6,0 2842,2	381,4	Ставропольский край		113,3
Нижегородская обл.	2832,7 259	535,6	Ростовская обл.		155,1
Липецкая обл. Брянская обл.	8,5 2544.8.	351,1			
Корякский а.о.	2543,5	-			
Таймырский а.о.		879,8			
Ненецкий а.о.		602,5			
Эвенкийский а.о.		891,3			

Примечание: 1 * - распространенность алкоголизма среди населения региона (на 100 000 населения); 2** - численность больных алкоголизмом (без алкогольных психозов), госпитализированных в наркологические и психиатрические стационары.

алкогольные потери стали еще ниже (в 1995 г.– 4,4 % от общей смертности)[29].

По данным ВОЗ, и в Европе алкоголь ведет к увеличению смертности, особенно за счет преждев-

ременных смертей. Порядка 8– 10 % всех смертей лиц в возрасте от 16 до 74 лет и 6–20 % всех случаев госпитализаций могут быть обусловлены алкоголем.

Таблица 9

Различие величин коэффициентов смертности населения в трудоспособном возрасте по основным классам причин смерти между населением регионов с высокой заболеваемостью алкоголизмом (группа лидеров) и населением группы регионов с низкой заболеваемостью алкоголизмом в Российской Федерации (на 100 000 лиц трудоспособного возраста) МКБ X (мужчины) [3].

Группы	От всех причин	Класс 1 (Коды A00-B99)	Класс 11 (Коды C00-D48)	Класс IX (Коды I00-199)	Класс X (Коды J00-J99)	Класс XI (Коды K00-K93)	Класс XIX (V01-Y98)
РФ 2005	1300,7	57,5	114,4	426,4	73,9	79,3	444,1
Лидеры	1669,6	50,3	131,7	555,7	81,2	95,0	610,4
Аутсайдеры	822,3	49,0	80,0	271,8	34,8	55,9	247,4
лидеры /РФ2005	+29,1	-12,5	+15,1	+30,3	+2,3%	+19,8	+37,0
аутсайдеры /РФ2005	-36,8	-14,0	-30,0	-36,3	-53,0	-29,5	-44,4
Лидеры/аутсайдеры(раз)	+2,03	+0,06 %	+1,64	+2,04	+2,33	+1,7	+2,47
Структура смертности							
Лидеры	100%	3,0	7,9	33,3	4,9	5,7	36,3
Аутсайдеры	100%	6,0	9,7	33,0	4,2	6,8	30,0
Лидеры/аутсайдеры	-	-50,0	-18,4	+0,9%	+16,7	-16,2	+21%

Таблица 10

Различие величин коэффициентов смертности населения в трудоспособном возрасте по основным классам причин смерти между населением регионов с высокой заболеваемостью алкоголизмом (группа лидеров) и населением группы регионов с низкой заболеваемостью алкоголизмом в Российской Федерации (на 100 000 лиц трудоспособного возраста) МКБ X (женщины) [3].

Группы	От всех причин	Класс 1 (Коды A00-B99)	Класс 11 (Коды C00-D48)	Класс IX (Коды I00-199)	Класс X (Коды J00-J99)	Класс XI (Коды K00-K93)	Класс XIX (V01-Y98)
РФ 2005	337,6	12,5	60,5	95,5	14,7	32,9	88,9
Лидеры	455,8	20,5	66,1	133,1	18,8	38,2	140,4
Аутсайдеры	196,5	10,0	46,6	56,0	6,5	14,4	40,7
Лидеры /РФ2005	+35,0	+64,0	+9,3	+39,4	+27,9	+16,1	+57,9
Аутсайдеры/ РФ2005	-41,8	-20,0	-23,0	-41,4	-55,8	-56,2	-54,2
Лидеры/аутсайдеры (раз)	+2,3	+2,0	+41,6	+2,4	+2,9	+2,7	+3,4
Структура смертности							
Лидеры	100 %	1,6 %	14,5 %	29,2 %	1,4 %	8,3 %	30,8 %
Аутсайдеры	100 %	5,1 %	23,7 %	28,4 %	3,3 %	7,3 %	20,7 %
Лидеры/аутсайдеры	-	-68,7	-38,8	+2,8	-57,6	+13,7	+48,8

По собственным данным А. В. Немцова, в разных регионах России алкогольная смертность составляет от 30 до 46 % от общей [20], а в среднем по стране в 1990–2001 гг. число *связанных с алкоголем смертей* составило 37 % от всех смертей [30]. Речь идет о *преждевременной смерти 500–700 тыс. российских граждан ежегодно* [30].

По данным других авторов, «*алкогольная смертность в % от всех умерших в возрасте 16–65 лет в 2001 году с большим запасом – преувеличением составила от 14,0 % до 17,4 % (в среднем – 15,7 %) от числа всех умерших в 2001 году (2254,9 тыс. чел.)*» [44].

Можно с уверенностью заявить, что Россия занимает печальное первое место в мире по смертности от причин, связанных с употреблением алкоголя, от внешних причин смерти, от соматической патологии, связанной со злоупотреблени-

ем алкоголем, намного превышая таковые показатели других стран.

Борьба со злоупотреблением алкоголем и алкоголизмом – осязаемый резерв снижения смертности и увеличения продолжительности жизни населения России.

Для исследования влияния заболеваемости алкоголизмом на показатели смертности от основных причин смерти в регионах России мы разделили регионы на две группы в зависимости от численности больных алкоголизмом (без АП), госпитализированных в наркологические и психиатрические стационары в 2006 году. По величине данного показателя выделили группу «регионов-лидеров», число госпитализированных в наркологические и психиатрические стационары в которых составило 806,9, и группу «регионов-аутсайдеров» с аналогичным показателем 132,5 (различие – 6,1раз).

Таблица 11

Корреляция показателей смертности от основных причин смерти и показателей заболеваемости алкоголизмом в регионах России у мужчин и женщин трудоспособного возраста [3,35-41].

	1990	1994+ 2000	Корреляция показателей смертности и показателей заболеваемости алкоголизмом
Смертность от всех причин (общая смертность)-(ОСН)			
Мужчины	0,447	0,491	-0,192
Женщины	0,407	0,518	0,599
Смертность от инфекционных и паразитарных заболеваний (ИПЗ)			
Мужчины	-0,247	-0,461	-0,150
Женщины	-0,040	0,150	0,176
Смертность от новообразований (НО)			
Мужчины	0,089	0,123	0,132
Женщины	-0,278	-0,370	-0,051
Смертность от болезней системы кровообращения (БСК)			
Мужчины	0,203	0,257	-0,023
Женщины	0,417	0,519	0,573
Смертность от болезней органов дыхания (БОД)			
Мужчины	0,225	0,134	0,267
Женщины	-0,077	0,404	0,013
Смертность от болезней органов пищеварения (БОП)			
Мужчины	-0,706	0,360	0,457
Женщины	-0,212	0,392	-0,108
От внешних причин смерти (ВПС)			
Мужчины	0,388	0,549	-0,367
Женщины	0,165	0,478	-0,109

Таблица 12

Взаимозависимость числа больных алкоголизмом (без алкогольных психозов, 2006 год), госпитализированных в наркологические и психиатрические стационары, и величин ОПЖР у мужчин и женщин в регионах России в 2005 г. [24, 3]

Группы регионов с высокой и низкой заболеваемостью алкоголизмом	Заболеваемость населения алкоголизмом (1*)	ОПЖР					
		Мужчины		Различие село-город (лет)	Женщины		Различие село - город (лет)
		Город	Село		Город	Село	
Лидеры	806,9	56,36	48,45	-7,9	69,81	66,72	-3,09
Аутсайдеры	132,5	64,1	64,06	+0,5	75,25	75,49	+0,24
Различие лидеры/аутсайдеры	6.1раз	-7,8 лет	-16,5 лет		-8,53 лет	-5,68 лет	

Взаимосвязь заболеваемости алкоголизмом в регионах России со смертностью от основных причин смерти.

Наименование классов причин смерти, принятых в международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, по МКБ-X (с сокращениями)(ВОЗ, 1989г.) [1,2].

Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (Коды АОО-В99)

Класс II. Новообразования (Коды СОО-D48)

Класс IX. Болезни системы кровообращения (Коды IOO-I99)

Класс X. Болезни органов дыхания (Коды JOO-J99)

Класс XI. Болезни органов пищеварения (Коды KOO-K93)

Класс XIX. Внешние причины смерти (несчастные случаи, отравления и травмы (Коды V01-Y98, SOO-T98).

В группе регионов «лидеров» по сравнению с группой регионов «аутсайдеров» у мужчин показатели смертности от всех причин (общая смертность населения – ОСН) были выше в 2 раза, от новообразований (НО) – в 1,64 раза, от БСК – в 2 раза, от болезней органов пищеварения (БОП) – в 2,3 раза, от болезней органов дыхания (БОД) – в 1,7 раза. И от внешних причин смерти (ВПС) – в 2,5 раза (табл.9) [1,2].

В группе регионов «лидеров» по сравнению с группой регионов «аутсайдеров» у женщин показатели ОСН были выше в 2,3 раза, от инфекционных и паразитарных заболеваний (ИПЗ) - в 2 раза, от НО – в 1,42 раза,

Таблица 13

Средний возраст смерти по основным классам причин смерти по субъектам Российской Федерации в 2005 году [3].

Группы	От всех причин	Класс 1 (Коды A00-B99)	Класс 11 (Коды C00-D48)	Класс IX (Коды I00-199)	Класс X (Коды J00-J99)	Класс XI (Коды K00-K93)	Класс XIX (V01-Y98)
Мужчины							
РФ	58,86	44,29	64,38	66,63	58,58	53,96	43,20
Москва	66,51	47,43	69,95	72,74	65,34	60,64	48,46
Санкт-Петербург	61,38	45,19	67,62	66,78	57,67	58,05	43,62
1.Корякский АО	45,34	49,13	55,83	60,62	45,03	59,06	32,52
2.Р.Дагестан	69,04	50,03	65,99	75,71	75,03	63,52	44,61
Различие 1–2 (лет)	-23,7	+0,9	-10,16	-15,1	-30,0	-4,5	-12,0
Женщины							
РФ	72,35	42,48	66,92	77,20	64,90	61,45	49,40
Москва	75,85	48,52	71,18	80,53	71,24	68,85	58,95
Санкт-Петербург	73,87	46,42	70,38	78,38	63,47	68,76	52,58
3. Корякский АО	60,69	39,36	59,78	70,12	74,55	57,35	46,67
4. Р.Дагестан	77,10	57,23	70,85	81,43	82,19	74,33	49,22
Различие 3–4 (лет)	-16,4	-17,9	-11,1	-11,3	-7,6	-17,0	-2,6

Таблица 14

Корреляция показателей ОПЖР мужчин и женщин с показателями заболеваемости алкоголизмом [3,35–41]

	1990	1994	2000
Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖР)			
Мужчины	-0,478	-0,305	-0,452
Женщины	-0,210	-0,379	-0,500

от БСК – в 2,4 раза, от БОП – в 2,9 раза, от БОД – в 2,7 раза, от ВПС – в 3,4 раза (табл.10)[1,2].

Корреляции между величинами уровней смертности населения от основных причин смерти и заболеваемостью населения алкоголизмом в регионах России

Выраженность корреляционной зависимости (г) определяли по Фортунатовой:

- 0–0,29- слабая корреляция;
- 0,3–0,69- умеренная корреляция;
- 0,7–1,0- сильная корреляция.

Была отмечена корреляционная зависимость между заболеваемостью населения алкоголизмом и величинами ОСН и у мужчин, и у женщин в 1990 – в 1994+2000 гг., а также корреляция изменений этих показателей в 1994 – 2000 гг. по сравнению с 1990 г.

Была отмечена корреляция показателей, а также корреляция изменения показателей заболеваемости алкоголизмом и величинами смертности от БСК (у женщин), от ВПС (и у мужчин, и у женщин в 1994+2000 гг.), от БОП (и у мужчин, и у женщин

Таблица 15

Распределение субъектов РФ в соответствии с уровнем заболеваемости алкоголизмом (включая АП) в 1999 и в 2003 г. [37]

Уровни показателей (на 100 тыс. населения)	1999г.		2003г.	
	Число территорий	в %	Число территорий	в %
200, и более	3	3,8	24	30,4
100, 0 199,9	43	54,4	49	62,0
Менее 100,0	33	41,8	6	7,6
Всего территорий	79	100	79	100

в 1994+2000гг.), и уровнями заболеваемости алкоголизмом населения в регионах России и у мужчин, и у женщин. Корреляционная зависимость в период изучения была умеренной выраженности – в 1990–1994+2000 гг.(табл. 11)[1,2].

Взаимосвязь уровней заболеваемости алкоголизмом и продолжительности жизни населения в регионах России

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (ОПЖР) характеризует число лет, которое в среднем предстояло бы прожить одному человеку из поколения родившихся при условии, что на протяжении всей жизни этого поколения уровень смертности в каждом возрасте останется таким, как в годы, для которых вычислен показатель. Он фактически отражает современный уровень смертности во всех возрастах.

Динамика показателя ожидаемой продолжительности жизни при рождении (ОПЖР) во всем мире

имеет тенденцию к повышению. В развитых странах величины ОПЖР достигли в настоящее время 74–77 лет у мужчин и 78–85 лет у женщин. В России в 60–70-е годы рассматриваемые показатели приблизились к уровню наиболее развитых стран: 64 года для мужчин и 73 – для женщин (в развитых странах – 68 и 75 лет соответственно). Однако в 90-е годы показатели продолжительности жизни в России аномально упали. У мужчин этот показатель составил в 2001 г. 59 лет, разрыв с развитыми странами достиг 15–18 лет (рис. 1, табл. 1) [1–2]. В 2006 году ОПЖР в России остается примерно на том же уровне: 60,37 лет у мужчин и 73,23 лет у женщин.

Занимаясь проблемой сверхсмертности населения России по сравнению с экономически развитыми странами и проблемой изучения продолжительности жизни населения России, следя за публикациями по этим темам [1,2], мы с особым интересом восприняли заявление на высоком уровне в начале 2007 года, что ОПЖР населения России увеличится через 10–15 лет (т. е. к 2018 – 2023 гг.) до 75 лет (в среднем для мужчин и женщин), достигнув уже существующей ныне уровня в ЭРС [1,2]. Это заявление тем более интересно, что в 90-х годах неоднократно публиковались данные, в которых указывалось, что продолжительность жизни мужчин в России очень короткая и занимает, по данным ООН, 134-е место в мире.

«Вклад» отдельных причин смерти в различие продолжительности жизни в России в отличие от стран ЕС: у мужчин все причины – 13,56 года, БСК – 5,61; ВПС – 4,96 года; у женщин все причины – 7,98 года, БСК – 5,45; ВПС – 1,43 года [45].

В группе регионов «лидеров» по сравнению с группой регионов «аутсайдеров» у мужчин показатели ОПЖР в городе были на 7,8 года короче, а на селе – на 16,5 лет короче; у женщин аналогичные показатели составили – 8,53 года и 5,68 лет (табл.12).

Средний возраст смерти от основных причин как у мужчин, так и у женщин, в Корякском АО, где заболеваемость алкоголизмом одна из самых высоких в стране, по сравнению со средним возрастом смерти от основных причин у мужчин Республики Дагестан, где заболеваемость алкоголизмом одна из самых низких в стране, значительно ниже практически от всех основных причин смерти (табл.13)[1,2]. Конечно, необходимо учитывать и другие различия между сравниваемыми регионами – например, климатические.

Корреляционная зависимость между величинами ОПЖР и уровнями заболеваемости алкоголизмом населения в регионах России и для мужчин, и для женщин в период изучения – в 1990–1994 – 2000гг.- была отрицательной, умеренной выраженности (табл. 14).

В соответствии с уровнем первичной заболеваемости алкоголизмом регионы РФ были условно раз-

делены на 3 группы: с высоким уровнем – 200,0 и более больных на 100 000 населения; со средним – 100–199,9 больных и низким – менее 100,0 больных [37]. Как видно из табл.15, в 2003 году по сравнению с 1999 годом число территорий с высокой заболеваемостью алкоголизмом возросло с 3 до 24 (в 8 раз!), и в 2003 году число таких территорий в России составило 30,4 %. Эта таблица дает представление о масштабах и тяжести алкоголизма в регионах РФ и о возможности уменьшения смертности населения и увеличения продолжительности жизни, если выраженность и распространенность этого заболевания будет реально снижена.

Таким образом, высокое потребление населением России крепкого, часто некачественного алкоголя (в последние четверть века – не менее 14 литров чистого алкоголя на человека в год) привело к тому, что контингент больных алкоголизмом в стране приближается к 5 млн человек и, несмотря на высокую смертность, постоянно повышается. Число злоупотребляющих алкоголем в России составляет не менее 10–12 млн человек. В сумме число больных алкоголизмом и злоупотребляющих алкоголем превышает 10 % населения страны!!.

Для больных алкоголизмом и злоупотребляющих алкоголем характерна очень высокая смертность в сравнительно молодом возрасте (средний возраст смерти у больных алкоголизмом мужчин составляет 51 год, у женщин – 53 года) [46]. Учитывая, что лишь 0,47 % умерших в возрасте 16–70 лет составляют больные с посмертным диагнозом «алкоголизм», а остальным выставляются посмертные диагнозы смерти от внешних причин, от БСК и т.д., можно утверждать, что кратное превышение смертности населения по основным классам причин смерти, по сравнению с ЭРС, особенно в трудоспособном возрасте, происходит в значительной степени за счет огромной смертности в молодом возрасте больных алкоголизмом и злоупотребляющих алкоголем.

Основные усилия по профилактике высокой смертности от БСК в России уделяются борьбе с «классическими» факторами риска.

Не умаляя значимости такого подхода, мы считаем, что для значительного снижения смертности населения России от болезней системы кровообращения и других причин смерти и увеличения продолжительности жизни необходима эффективная алкогольная политика, реально ведущая к уменьшению душевного потребления алкоголя, улучшению его качества.

Организация профилактики и борьбы с алкоголизмом и злоупотреблением алкоголем, по нашему мнению, представляет на сегодня самую насущную проблему, которую незамедлительно следует решать на уровне правительства Российской Федерации.

Литература

1. Социальное положение и уровень жизни населения России. 2007. Стат.сб./Росстат. – М.,2007.-505с., а также за 1994–2006гг.
2. Смертность населения Российской Федерации. 2002 год (Статистические материалы). Официальное издание. М., Минздрав РФ, 2003. С. 187.
3. Демографический ежегодник России.2007. Стат.сб./Росстат. – М.,2007.-551с., а также за 1994–2006гг.
4. Britton A. Nottle E., White I.R., e.al. A comparison 'of alcohol-attributable mortality in four European countries// Eur. J.Epidemiol.-2003.-18,7.
5. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. J. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and risk of several alcohol-related conditions: A meta-analysis// Addiction. 1999; 94:1551–1573.
6. Gutjahr E., Gmel G., Rehm J. Relation between average alcohol consumption and disease: An overview// Eur. Addiction Res. 7:117–127,2001.
7. Rehm J., Gmel G, Tsempos C., Trevisan IVLAIcoholRelated Morbidity and Mortality//Alcohol Res. Health -Vol. 27,1,2002.
8. Rodolfo B., Strevenson C. The Quantification of Drug- Caused Mortality and morbidity in Australia 1998. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2001.
9. Российский статистический ежегодник.2007. Стат.сб./Росстат. – М.,2007.-826 с. а также за 1994–2006 гг.
10. Trevisan M., Dorn J., Falkner K. et al. Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population- based case-control study. //Addiction. 2004–99,3-pp.313–322.
11. Нужный В.П., Огурцов П.П. Механизмы развития, клинические формы и терапия соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации. «Руководство по наркологии» / Под ред. Н.Н. Иванца. М.: ИД Медпрактика, 2002. 444 с. Том 1. Глава 5. С. 83–119.
12. Образцов П. Синтетическая водка: куда кривая вывезет? Интервью Нужного В.П. для бюллетеня «Медицина для Вас». № 2.1995 г.
13. Немцов А.В. Тенденции потребления алкоголя и обусловленные алкоголем потери здоровья и жизни в России. 1946–1996 гг. / Алкоголь и здоровье населения России 1900–2000/ Под ред. А.К. Демина. Российская ассоциация общественного здоровья. М., 1998. С. 98–107.
14. Немцов А.В. О некоторых важных направлениях антиалкогольной политики в России. В кн. «Охрана здоровья населения России». Выпуск 1. Материалы Межведомственной комиссии Совета безопасности РФ по охране здоровья населения (март 1994– декабрь1994.). М.: Юрид. Лит. 1995. С. 98–125.
15. Мирошниченко Л.Д., Пелипас В.Е. Государственная статистика в области оборота и последствий потребления алкогольной продукции, как основа формирования государственной алкогольной политики и законодательства. Алкоголь и здоровье населения России 1900–2000 / Под ред. А.К. Демина. Российская ассоциация общественного здоровья. М.,1998. С. 155–163.
16. Материалы обсуждения законопроекта «О государственном регулировании производства и оборота алкогольной продукции» на заседании экспертной группы 17.05.95 г.
17. Нужный В.П. Анализ роли некачественных, фальсифицированных и суррогатных алкогольных напитков в формировании феномена высокой алкогольной смертности в Российской Федерации (часть 1 и 2)// Алкогольная болезнь, ВИНТИ РАН, серия Медицина, 2004, № 5, 6.
18. Нужный В.П., Харченко В.И., Аюпян А.С. Избыточное потребление алкоголя в России– весомый фактор риска болезней системы кровообращения и высокой смертности населения //Тер.архив. 1998, том 70, с. 57–64.
19. Нужный В.П. Современные аспекты проблемы токсичности алкогольной продукции: мифы и реалии / Материалы конференции «Новейшие технологии и современное оборудование– важнейшие составляющие успеха экономического развития» (24.04.03).
20. Пелипас В., Мирошниченко Л. Алкогольная политика в России/ В кн.: Алкогольная политика в России и в Норвегии. Изд.51К115 – Норвежский институт наркологии, Университет г. Осло; Центр медицинских исследований, Москва, М.,2000 с.15–24.
21. Пелипас В.Е., Мирошниченко, Цейтлин М.Г. Вопросы алкогольной политики / В кн.: Руководство по наркологии/ Под ред Н.Н. Иванца. М.: ИД Медпрактика. 2002. Т. 11. С. 464–484.
22. Нужный В.П. Качество и токсичность алкогольных напитков // В кн. Алкоголь и здоровье населения России. 1900–2000/ Под ред. Демина А.К. Российская ассоциация общественного здоровья, М., 1998. С. 124–142.
23. Онищенко Г.Г., Егоров В.Ф. Алкогольная ситуация в России. О концепции государственной алкогольной политики в Российской Федерации// Наркология, 2002, № 1.С.3–8.
24. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Ванисова Н.Г. и др. Состояние наркологической службы и основные тенденции учтенной заболеваемости в Российской Федерации в 2006 году. Стат. сб., Москва, ННЦ наркологии, 2007. с.93.
25. Зыков О.В., Цетлин М.Г, Полятыкин С.А. и др. Опыт неправительственных объединений по решению проблем, связанных с потреблением алкоголя / В кн.: Алкоголь и здоровье населения России. Росс. ассоц. общ. здоровья. М., 1998. С. 248–265.
26. Левин Б.М. Социальные факторы потребления алкогольных напитков/ В кн.: Алкоголь и здоровье населения России. Росс. ассоциация общ. здоровья. М., 1998.С.248–265.
27. Охрана здоровья населения России, вып.1.Материалы 0–92 Межведомственной комиссии Совета Безопасности РФ по охране здоровья населения (март 1994 г.-декабрь1994 г.) – М.: Юрид. Лит., 1995–184с.
28. Немцов А.В. Алкогольная ситуация в России / Общественное объединение -Фонд «Здоровье и окружающая среда». Серия докладов «Здоровье для всех – все для здоровья в России»/ Под ред. А.К. Демина. № 2. Российская ассоциация общественного здоровья. Центр алкогольной политики. М., 1995.
29. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России. 1980–90-е годы. М., 2001, с. 60.
30. Немцов А.В. Алкогольный урон регионов России. М., 2003.136 с.
- 30а. Бехтель Э. Донозологические формы злоупотребления алкоголем.– М.: Медицина, 1986.
31. Global Status Report on Alcohol/ World Health Organization. Geneva, 1999.
32. Норлунд С. Связь между общим потреблением алкоголя и его вредными последствиями/ В книге: Алкогольная политика в России и в Норвегии. Изд. 51КЦ5, Норвежский институт наркологии – Университет Осло; Центр медицинских исследований – М., 2000. С. 77–84.
33. Greenfield T.K., Kerr W. Tracking Alcohol Consumption Over Time //Alcohol Res. Health / Vol. 27, 1, 2003.
34. Nephew T.M., Williams G.D., Stinson F.S. et al. Surveillance Report 55. Apparent Per Capita Alcohol Consumption: National, State, and Regional Trends, 1977–1998. Bethesda, MD: National Institute Alcohol Abuse and Alcohol (NIAAA), 2000.
35. Киржанова В.В. Распространенность психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением ПАВ, в Российской Федерации// Вопросы наркологии. 2003. № 3. С. 47–58.
36. Киржанова В.В. Динамика заболеваемости наркологическими расстройствами в Российской Федерации в 1991–2001 годах// Наркология. 2002. № 11. С. 2–7.

С остальными источниками литературы (36-46) можно ознакомиться в редакции

Поступила 28/05-2008

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Гуревич М.А.

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

В экономически развитых странах ХСН составляет 2,1 % от всей популяции, при этом более 90 % женщин и около 75 % мужчин с ХСН – это пациенты старше 70 лет (В. A g y a l l e t a l., 1998). В России к пожилым относятся лица в возрасте от 60 до 75 лет, в возрасте от 75 до 90 лет – лица в старческом возрасте и свыше 90 лет – долгожители. В США и европейских странах к пожилым относятся лица в возрасте 75–90 лет («молодые пожилые»), в возрасте свыше 90 лет – «старые пожилые», долгожители.

Увеличение частоты ХСН с возрастом обусловлено рядом существенных факторов: несомненным ростом в современном мире ИБС, АГ – основных «поставщиков» ХСН, особенно при их нередком сочетании; определенными успехами в лечении острых и хронических форм ИБС, АД, что способствовало хронизации этих заболеваний, увеличению продолжительности жизни подобных пациентов с развитием декомпенсации кровообращения. Кроме того, увеличение частоты ХСН с возрастом обусловлено формированием «старческого сердца» с накоплением амилоида и липофуцина в кардиомиоцитах, склерозом и атрофией миокарда, нарастанием процессов атеросклероза не только магистральных артерий, но и артериосклероза, гиалиноза мелких и мельчайших артерий, артериол.

Для того чтобы более четко представлять особенности терапии у пациентов пожилого и старческого возраста, следует рассмотреть вопросы, связанные с изменением функций сердечно-сосудистой системы, реакцией стареющего организма на медикаментозные воздействия.

Изменения функций и структуры сердца и сосудов с возрастом в общем виде заключаются в следующем:

1. Снижение симпатической реактивности способствует изменению реакции сердца на нагрузку.
2. Сосудистое сопротивление по мере снижения эластичности сосудов повышается, что увеличивает работу миокарда и повышает потребление им кислорода (СВ в состоянии покоя с возрастом снижается – к 70 годам он на 25 % меньше, чем в 20 лет; урежается ЧСС, снижается УО; уменьшается пик ЧСС на нагрузку, МО).
3. Увеличивается продолжительность сокращения ЛЖ.
4. Изменения коллагеновой ткани приводят к увеличению пассивной жесткости сердца, т. е. снижению

податливости (утолщение стенок ЛЖ). Часто наблюдается очаговый фиброз, изменения ткани клапанов; их кальцификация способствует гемодинамическим сдвигам.

При старении в клапанах уменьшается количество ядер, происходит накопление липидов в фиброзной строме, дегенерация коллагена, кальцификация. Аортальный клапан более изменен, чем митральный, кальцификация клапанов обнаруживается не менее чем у 1/3 лиц старше 70 лет. Чаше отмечаются склеротический аортальный стеноз и митральная недостаточность.

Число пейсмекерных клеток сокращается, фиброз и микрокальцификация элементов проводящей системы усиливаются. Утолщение и фиброз увеличивают ригидность сосудов, что выражается в росте ОПСС. Реактивность барорецепторов уменьшается, число β -адренорецепторов сокращается, ухудшается их функция.

Под влиянием процесса старения функциональный резерв сердца существенно сокращается. Среди лиц старше 65 лет (J. Lavagrenne e t a l., 1983) отмечено 30 % осложнений от лекарственной терапии. Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, являются причиной 31,3 % осложнений. Биодоступность многих лекарств увеличивается вследствие угнетения их метаболизма. Скорость элиминации лекарств почками снижена вследствие нарушения функции последних.

Побочные реакции при приеме лекарств у пожилых возникают заметно чаще и носят более тяжелый характер. Передозировка диуретиков может приводить к опасным осложнениям (также, как и седативных средств, и гликозидов).

У пожилых следует назначать, по возможности, меньшее число лекарств, в минимальной дозе и с простым режимом их приема (иногда требуются письменные разъяснения!). Следует также учитывать, что продолжительный постельный режим и неподвижность нередко имеют неблагоприятный лечебный и психологический эффект.

При назначении лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте следует учитывать следующее:

- клинически значимого изменения способности к абсорбции лекарственных средств не происходит;

Таблица 1

Основные причины особенностей лекарственного воздействия у пожилых

Изменение	Фармакологическая причина
Замедление всасывания	Увеличение pH желудочного сока Замедление эвакуации из желудка Снижение моторики кишечника и скорости его опорожнения
Замедление распределения	Тенденция к гипоальбуминемии Снижение органного кровотока Уменьшение межклеточной жидкости Увеличение массы жировой ткани
Снижение скорости трансформации	Снижение активности печеночных ферментов, печеночного кровотока
Замедление экскреции	Уменьшение почечного кровотока
Замедление метаболизма	Увеличение биодоступности лекарств, высокий эффект первичного прохождения

– общий объем воды в организме пожилых снижен, при введении водорастворимого препарата его концентрация повышается, при использовании жирорастворимого препарата- снижается;

– повышенная биодоступность обусловлена снижением метаболизма при первом пассаже;

– функция почек с возрастом ухудшается, уменьшается элиминация лекарства (особенно препаратов с низким терапевтическим индексом, дигоксина и др.);

– выраженность и продолжительность действия лекарства зависят не только от фармакокинетических изменений, но и от того, как оно модифицируется;– тяжелые побочные реакции у пожилых чаще возникают при использовании следующих пяти групп лекарств: сердечные гликозиды, диуретики, гипотензивные средства, антиаритмики, антикоагулянты;

– могут отмечаться дегидратация, психические расстройства, гипонатриемия, гипокалиемия, церебральные и тромботические осложнения, ортостатическая гипотензия;

– следует назначать как можно меньше лекарств в минимальной дозировке, на короткое время, с простым способом их приема и режима;

– следует выявлять и по возможности устранять причины СН, улучшать насосную функцию сердца, корректировать задержку воды и солей;

– важно использовать диуретики, вазодилататоры и иАПФ;

– следует избегать довольно быстро наступающей передозировки диуретиков, сердечных гликозидов, седативных средств;

– повышение АД требует адекватного лечения;

– необходимо ограничить потребление соли (<5 г/сут).

Особенности действия лекарственных препаратов у пожилых, а также основные причины возникновения этих особенностей представлены в табл. 1

Три “золотых” правила назначения лекарств больным преклонного возраста сформулировал J.V. Schwartz (1998);

1) начинать лечение с небольших доз препарата (1/2 обычной дозы);

2) медленно повышать дозировку;

3) следить за возможным появлением побочного действия.

Поражение миокарда у пожилых отмечается при всех формах ИБС, которые возникают на фоне уже имеющихся органических и функциональных изменений сердца и сосудов возрастного характера. Причинами обострений ХСН у пожилых могут быть преходящая болевая и безболевая ишемия миокарда, атипичный инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма (пароксизмальная и тахикардическая формы мерцания предсердий, желудочковые аритмии высоких градаций по Лауну, синдром слабости синусового узла и др).

Имеют значение также многочисленные негативные экстракардиальные воздействия я- тромбоземболия легочной артерии, острые инфекции, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, некорректируемая АГ и др.

Необходимо также учитывать несоблюдение больными режима и схемы лечения, злоупотребление алкоголем, физические и эмоциональные перегрузки, бесконтрольный прием препаратов (антиаритмики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, диуретики, вазодилататоры, гипотензивные средства и др.).

Сложность диагностики и лечения ХСН у пожилых обусловлена наличием полиорганной недостаточности, более частыми осложнениями, включая нарушения сердечного ритма, полиморбидностью, в том числе сочетанием с сахарным диабетом 2-го типа, дисциркуляторной энцефалопатией, бронхообструктивными заболеваниями.

При ХСН у пожилых и престарелых нередко нет манифестных симптомов СН. Ее проявлениями могут быть ощущение нехватки воздуха, одышка при физической нагрузке и без нее, покашливание, тахикардия, нарушения ритма сердца. Нередки расстройства церебрального кровообращения – повышенная («бес-

Таблица 2

Основные препараты, применяемые для лечения ХСН у пожилых

Группа препаратов	Международное название препаратов	Доза и кратность приема в сутки
и АПФ	Каптоприл Эналаприл Цилазаприл Периндоприл Квинаприл Рамиприл Фозиноприл Трандолаприл	6,25–50 мг 3 раза 10–20 1 раз 0,5–5 мг 1 раз 2–4 1 раз 5–40 1–2 раза 2,5–5 1 раз 5–20 1–2 раза 0,5–1,5 1 раз
Диуретики	Гипотиазид Хлорталидон Фуросемид Этакриновая кислота	25–100 мг/сут 25–100 мг/сут 20–100 мг/сут 5–100 мг/сут
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон, верошпирон, альдактон	25–100 мг/сут
Сердечные гликозиды	Дигоксин	0,125–0,250 мг/сут
β-адреноблокаторы	Метопролол Бисопролол Карведилол Небиволол	6,25–100 мг/сут 1,25–10 мг/сут 6,25–50 мг/сут 5–10 мг/сут
Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил SR Дилтиазем Амлодипин	40–120 мг 2 раза 30–90 мг 3 раза 2,5–5 1 раз
Периферические вазодилататоры	Нитроглицерин (таблетки) Нитроглицерин (мазь) Нитроглицерин (пластырь) Изосорбида динитрат Моночинкве, Оликард-ретард Нитропруссид натрия Гидралазин	6,5–19,5 мг 3 раза 1–5 см 4 раза 5–30 мг 1–2 раза 10–60 мг 4–6 раз 40–50 мг 1 раз 0,5–10 мкг/кг/мин 25–75 мг 3–4 раза

причинная») утомляемость, снижение физической и умственной работоспособности, головокружения, шум в ушах, нарушение сна, возбуждение сменяющееся длительной депрессией.

Периферические отеки у лиц старческого возраста – далеко не обязательно следствие ХСН. Они могут быть связаны с повышенной гидрофильностью тканей, снижением коллоидно – осмотического давления крови, замедлением кровотока, уменьшением фильтрационной способности почек, варикозным расширением вен, адинамией, хроническими болезнями почек, печени и др.

Следует особо отметить так называемую хроническую левожелудочковую недостаточность с явлениями начинающегося отека легких. Эти состояния рецидивирующей кардиальной астмы могут самостоятельно прекращаться, а иногда требуют ургентной помощи.

Представленные особенности СН у престарелых вызывают несомненные диагностические затруднения, требуют индивидуального лечения и двигательной реабилитации. К особенностям лечения можно отнести:

– раннее назначение диуретиков – с начальных стадий СН вначале кратковременно, затем курсами и комбинированно;

– раннее использование периферических вазодилататоров преимущественно нитратов, иАПФ, антагонистов кальция;

– назначение сердечных гликозидов по определенным показаниям и в соответствующих старческому возрасту дозах;

– по возможности достаточно активная двигательная реабилитация.

Лечение ХСН у пожилых требует целого ряда дополнительных условий, учета немалых диагностических трудностей и побочных эффектов медикаментозной терапии.

Следует учитывать, что имеются препараты, не рекомендуемые к назначению при ХСН у пожилых. К ним относятся: нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды, антиаритмические препараты I класса (хинидин, дизопирамид, этацинзин, этмозин и др.).

Особенностями фармакокинетики у пожилых являются:

– усиление всасывания сублингвальных форм из-за гипосаливации и ксеростомии;

– замедление всасывания накожных мазей, лекарственных средств из пластырей из-за снижения резорбтивных свойств кожи;

– удлинение периода полувыведения для энтеральных форм из-за снижения активности печеночных ферментов;

– большая выраженность гемодинамических реакций при введении лекарственного препарата.

Изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у пожилых должно учитывать индивидуализацию дозы медикамента и его возможную смену. Нередко возникает необходимость лечения основного и сопутствующего заболевания с учетом частой полиморбидности. Требуется коррекция доз лекарственных средств (чаще в сторону уменьшения!) с учетом возрастного снижения функций различных органов и систем. Необходимо иметь в виду частое развитие побочных реакций при медикаментозном лечении. Наконец, именно у пожилых пациентов с ХСН следует учитывать уменьшение приверженности к лечению, нередко за счет снижения памяти и/или интеллекта.

В табл.2 приведены основные препараты, применяемые для лечения ХСН у пожилых.

При использовании мочегонных препаратов необходимо учитывать ряд особенностей старческого организма: проявления клеточной дегидратации; перераспределение электролитов между клеткой и окружающей средой с тенденцией к гипокалиемии; своеобразие возрастной нейроэндокринной регуляции; возрастные особенности обмена воды и электролитов.

Все сказанное, по-видимому, предполагает применение диуретиков в меньшей дозе, по возможности короткими курсами, с обязательным контролем и коррекцией электролитного профиля и кислотно-основного состояния организма, соблюдение водно-солевого режима соответственно стадии ХСН. При ХСН I-II ФК суточное потребление жидкости – не более 1500 мл, поваренной соли – 5,0-3,0 г; при ХСН II-III ФК: жидкости – 1000-1200 мл, поваренной соли – 3,0-2,0-1,5 г; при ХСН IV ФК: жидкости – 900-700 мл, поваренной соли – 1,5-1,0 г.

Последовательность применения диуретиков у гериатрических больных с ХСН определяется в каждом конкретном случае индивидуально, но обычно начинают с использования дихлортиазида (гипотиазида), затем назначают триамтерен со спиронолактоном (верошпирон, альдактон) и, наконец, петлевые диуретики (фуросемид, лазикс, урегит). В случаях тяжелой ХСН (III–IV ФК) назначаются различные комбинации диуретиков с неизменным использованием фуросемида. К сожалению, именно у пожилых с ХСН довольно быстро развиваются побочные эффекты диуретических средств – усиление слабости, жажда, сонливость, ортостатическая гипотензия и олигурия, что указывает на гипонатриемию разведения. В подобных случаях показано применение солей калия. Для профилактики гипокалиемии назначают

калий-сберегающие препараты (спиронолактон, триамтерен, амилорид), которые также защищают миокард от метаболических расстройств.

Чрезмерная диуретическая терапия у больных старческого возраста может способствовать гипокалиемии и снижению СВ, уменьшению почечного кровотока и фильтрации с наступлением азотемии. Особенно неблагоприятны в этом отношении тиазидные диуретики.

При развитии почечной недостаточности на фоне использования калий-сберегающих средств возникает гиперкалиемия, проявляющаяся ригидностью и парестезией в конечностях с мышечной слабостью, диспептическими расстройствами (боли в животе, металлический привкус во рту, тошнота, рвота и др.). На ЭКГ при этом могут регистрироваться замедление внутрижелудочковой проводимости, повышение амплитуды зубца Т. Средством коррекции гиперкалиемии является повторно внутривенное введение растворов гидрокарбоната натрия, глюконата кальция.

Сокращение объема внутриклеточной жидкости, обусловленное приемом диуретиков, может приводить к гипергликемии, повышению вязкости крови, нарушению микроциркуляции. При этом возрастает угроза тромбозомических осложнений. Диуретики (особенно тиазидные) способствуют задержке мочевой кислоты, гиперурикемии, приводят к тяжелым артралгиям. В табл. 3 приведены возможные побочные эффекты и противопоказания к применению диуретиков в гериатрической практике.

При длительном использовании диуретиков у больных старческого возраста с ХСН часто развивается рефрактерность к ним. Причинами подобного явления бывают гипокалиемия, гипонатриемия разведения, метаболический алкалоз, возрастная гипоальбуминемия. Этому способствуют повышение активности АДГ и минералокортикоидной функции надпочечников в старческом возрасте.

Возможные реакции диуретиков с другими лекарственными препаратами у пожилых больных представлены в табл. 4.

Использование диуретиков в геронтологической практике требует знания возможных побочных эффектов и частых противопоказаний при их назначении, а также взаимодействия диуретиков с другими лекарственными препаратами. Дозы мочегонных препаратов и их комбинаций должны определяться в каждом конкретном случае сугубо индивидуально. Однако, общая тенденция гериатрической фармакологии к более низким дозам диуретиков сохраняется.

Использование сердечных гликозидов у престарелых без клинически очерченных признаков СН нецелесообразно. Это связано с высокой возможностью развития побочных явлений, отсутствием четких данных об эффективности препаратов и све-

Таблица 3

Побочные эффекты и противопоказания к применению диуретиков в гериатрической практике

Препарат	Возможные побочные эффекты	Противопоказания
Гипотиазид	Гипокалиемический синдром (аритмия, гиподинамия), гипохлорнатриемический синдром (мышечная слабость, депрессия, паралитический илеус/ азотемия), гиперкоагуляция, диспептические расстройства, гиперурикемия	Гипокалиемия, сахарный диабет, выраженная почечная недостаточность, подагра, поражение печени
Фуросемид (лазикс)	То же; гипокалиемический диабетический и подагрический эффекты выражены слабее, острая задержка мочи при аденоме предстательной железы	Сахарный диабет, подагра, тяжелая почечная недостаточность
Спиронолактон (верошпирон, альдактон)	Гиперкалиемия, диспептические расстройства, обострение язвенной болезни, гинекомастия, гиперсутизм, гипонатриемия, ацидоз, сонливость, крапивница, кожная эритема	Гиперкалиемия, язвенная болезнь, почечная недостаточность, эндокринопатия, атриовентрикулярные блокады, острая почечная недостаточность
Триамтерен	Гипергликемия, диспептические расстройства	Гиперкалиемия, атриовентрикулярные блокады

дениями о том, что сердечные гликозиды у пожилых людей могут даже увеличивать летальность.

Фармакокинетика сердечных гликозидов у престарелых имеет свои особенности:

- увеличение всасывания в кишечнике вследствие ослабления перистальтики и склонности к запорам;
- увеличение содержания активной свободной фракции в плазме крови вследствие возрастной альбуминемии и уменьшения количества воды в организме;
- замедление выведения гликозидов почками и замедление их биотрансформации в печени (это относится преимущественно к дигоксину).

Эти особенности при одинаковой дозе препарата обеспечивают концентрацию сердечных гликозидов в плазме крови у пожилых в 1,5–2 раза выше, чем у лиц среднего возраста. Отсюда следует вывод о том, что в гериатрической практике следует использовать

уменьшенные в 1,5–2 раза дозы сердечных гликозидов.

Определенные особенности имеет также фармакодинамика сердечных гликозидов в старческом возрасте:

- повышение чувствительности и снижение толерантности миокарда к сердечным гликозидам;
- более выраженный аритмогенный эффект и большая рефрактерность к препаратам.

Возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики определяют не только выраженность кардиотонического эффекта, но и быстроту наступления гликозидной интоксикации. При этом высока угроза побочных явлений при гликозидотерапии.

Сердечные гликозиды (дигоксин) в гериатрической практике назначают при ХСН только по строгим показаниям. Это – тахиаритмическая форма мерцательной аритмии, трепетание предсердий или парок-

Таблица 4

Возможные реакции взаимодействия диуретиков с другими лекарственными препаратами

Диуретик	Взаимодействие с препаратами	Возможные реакции взаимодействия
Гипотиазид	Дигоксин Хинидин Гипотензивные препараты Соли лития	Усиление риска интоксикации Повышение токсичности Усиление гипотензивного эффекта Повышение токсичности
Фуросемид	Аминогликозидные антибиотики Цепорин Индометацин Аспирин Сердечные гликозиды	Усиление ототоксичности Нефротоксичность Ослабление диуретического эффекта То же Усиление риска гликозидной интоксикации
Спиронолактон	Индометацин, аспирин Гипотензивные препараты	Ослабление диуретического эффекта Усиление гипотензивного эффекта
Урегит	Цепорин Кортикостероиды	Нефротоксичность Увеличение риска желудочно-кишечного кровотечения

Таблица 5

Взаимодействие сердечных гликозидов с другими препаратами

Взаимодействующие лекарственные вещества	Возможные реакции взаимодействия
Диуретики Кортикостероиды Катехоламины	Усиление гликозидной интоксикации в результате повышения концентрации в плазме крови
Резерпин Соли лития Препараты кальция	Увеличение концентрации в 1,5- 2 раза
Трициклические антидепрессанты	Увеличение концентрации на 30–70 %
Хинидин Верапамил Нифедипин Кордарон Реглан Антациды (фосфалюгель, алмагель) Вазодилаторы (нитропруссид натрия, гидралазин)	Уменьшение эффективности из-за уменьшения всасывания, усиления выделения

сизмы наджелудочковой тахикардии. Целесообразность назначения дигоксина больным с ХСН с синусовым ритмом сомнительна из-за отсутствия в подобной ситуации существенного улучшения гемодинамики.

Методика гликозидотерапии в гериатрической практике включает период начальной дигитализации (период насыщения) и период поддерживающей терапии. В обычных, не ургентных случаях, насыщение сердечными гликозидами проводят медленно (в течение 6–7 дней). Ежедневно вводят фиксированную суточную дозу препарата в 2 приема. Подобный темп введения способствует предотвращению аритмогенного действия препа – ратов.

Оптимальный терапевтический эффект у гериатрических больных сопровождаются следующие явления:

- положительная динамика общего состояния и самочувствия больного (уменьшение одышки, исчезновение приступов удушья, увеличение диуреза, уменьшение застойных

- явлений в легких, уменьшение размеров печени, отеков);

- урежение сердечных сокращений до 60–80 в 1 минуту;

- положительная реакция на индивидуальную физическую нагрузку.

В ходе терапии у лиц старческого возраста нередко (до 40 %) появляются симптомы гликозидной интоксикации: нарушения функции сердца, желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

Следует отметить довольно частые неврологические симптомы у пожилых и престарелых: повышенную утомляемость, бессонницу, головокружение, спутанность сознания. «дигиталисный делирий», синкопальное состояние и окрашенность окружающего в желтый или зеленый цвет.

Своеобразными факторами риска гликозидной интоксикации в старческом возрасте являются усиление адренергических влияний на сердце, гипоксия,

дистрофия миокарда, дилатация полостей, а также нередкое взаимодействие сердечных гликозидов с другими препаратами (табл.5)

Следует указать на широкое использование при гликозидотерапии в гериатрической практике различных метаболических средств (АТФ, кокарбоксилаза, рибоксин, неотон, предуктал и др.), а также коррекцию возможных психоневрологических нарушений.

К особенностям фармакотерапии ИБС у пожилых относятся следующие:

- для купирования и профилактики приступов стенокардии приоритетной формой является спрей;

- курсовая терапия: ретардированные формы одно-двукратного приема (изосорбида динитрат, И-5-М);

- при снижении памяти, физической активности целесообразно использование накожных пластырей с нитроглицерином;

- ограничение в применении буккальных форм ввиду частой патологии полости рта;

- необходимо учитывать приверженность больного к определенному нитрату.

Толерантность к нитратам является реальной проблемой у пожилых с ИБС. Ретардированная форма изосорбида динитрата наиболее эффективна у пожилых – доза достаточно высокая – от 120 до 180 мг/сут, наибольшей динамике подвергается болевая, а не безболевая ишемия миокарда.

Нитроглицерин у гериатрических больных часто вызывает головную боль, тошноту, снижение АД с рефлекторной тахикардией. Противопоказаниями к назначению нитратов являются выраженная артериальная гипотензия, глаукома, кровоизлияние в мозг, повышенное внутричерепное давление. Пролонгированные препараты нитроглицерина (сустак, нитронг, нитромак, нитросорбид, изомак, изокет, изодинит и др.) реже вызывают головную боль, но дают другие побочные эффекты; производные изосорбида динитрата обладают не только антиангиналь-

ным, но и гемодинамическим свойством, в связи с чем успешно используются при лечении ХСН у пожилых.

Через несколько недель у части больных наступает привыкание к нитратам. Эффективность препаратов заметно снижается и, что практически важно, не возрастает при увеличении разовых и суточных доз. Гемодинамического и антиангинального действия нитратов не наступает. В подобных случаях следует постепенно уменьшать дозы нитратов вплоть до полной отмены. Через 1-2 нед. чувствительность к нитратам может восстановиться. Возможно использование моонитратов – оликарда, моонинкве и др., дающих меньшую толерантность и больший гемодинамический эффект.

Прямые вазодилататоры (нитроглицерин и его дериваты, изосорбида динитрат, моонитраты и др.) достаточно широко используются в лечении ОСН (отек легких, кардиогенный шок и др.), а также при болевых формах и других безболевых вариантах хронической ИБС у пожилых, сочетающихся ХСН. Применение обозначенных препаратов позволяет добиться антиангинального эффекта за счет уменьшения ишемии миокарда.

В последние годы появились материалы о кардиопротективном эффекте моонитратов (оликард, моонинкве и др) при ХСН. При их назначении с другими кардиотропными препаратами (иАПФ, сердечные гликозиды и др.) было выявлено значимое улучшение основных гемодинамических параметров при лечении ХСН у пожилых.

Отрицательные явления при применении парентеральных нитратов у престарелых возникают в 40 % наблюдений и чаще (резчайшая головная боль, тошнота и др). Головную боль связывают с венозным стазом, резкой артериолодилатацией сосудов головного мозга. При сильной головной боли возможно использование кофеин-бензоата натрия внутрь в виде раствора (1 ампула раствора кофеина на 5-7 мл 40 % раствора глюкозы).

Молсидомин также довольно часто (около 20 % случаев) вызывает головную боль, головокружение и тошноту.

При применении гидралазина гидрохлорида (апрессин) у пожилых чаще, чем у людей среднего возраста, возникают головная боль, тошнота и рвота, сердцебиение, гиперемия кожных покровов, чувство жара и жжения в глазах.

Использование нитропрусида натрия и празозина у пожилых, особенно без детального клинического и гемодинамического контроля, может сопровождаться побочными явлениями в виде головной боли, тошноты и рвоты, болей в животе, гипертермии, раздражительности, увеличении числа приступов стенокардии.

Ингибиторы АПФ широко используются в терапии ХСН у больных пожилого возраста. Они потес-

нили в гериатрической практике сердечные гликозиды и периферические вазодилататоры. К числу возможных побочных эффектов иАПФ относятся кожная сыпь, сухой кашель, потеря вкусовых ощущений, гломерулопатия (протеинурия), чрезмерная артериальная гипотензия. При назначении иАПФ пожилым требуются исключение предшествующей почечной патологии (диффузный гломерулонефрит, пиелонефрит) в стадии ХПН, тщательное титрование дозы препарата для предотвращения неуправляемой артериальной гипотензии. Именно у пожилых с ХСН целесообразно использование иАПФ с отчетливым длительным, пролонгированным действием, не вызывающих гипотензию первой дозы. К таковым относятся периндоприл – 2-4 мг/сут, квинаприл – 2,5-5 мг/сут.

Назначение иАПФ целесообразно при всех классах ХСН, при левожелудочковой дисфункции, не сопровождающейся еще симптомами ХСН. Это актуально для больных с инфарктом миокарда со скрытой СН; они могут использоваться при сохраненной систолической функции ЛЖ, препятствуя развитию явной СН и продлевая период до возникновения декомпенсации. Выявлено позитивное воздействие иАПФ на расстройства сердечного ритма, атерогенез, функцию почек и др.

При назначении иАПФ пожилым с ХСН следует учитывать ряд принципов: это, прежде всего, верифицированная СН, отсутствие противопоказаний к использованию иАПФ; особую осторожность необходимо соблюдать при ХСН I V ФК по NYHA, повышении уровня креатинина свыше 200 ммоль/л, симптомах генерализованного атеросклероза. Лечение следует начинать с минимальных доз: каптоприл – 6,25 мг 3 раза в сутки, эналаприл – 2,5 мг 2 раза, квинаприл – 2,5 мг 2 раза, периндоприл – 2 мг 1 раз. Дозы удваиваются каждые 3-7 дней. При необходимости скорость титрования может быть увеличена или уменьшена.

Назначение иАПФ требует учета ряда моментов: эффективность препарата, простота подбора адекватной дозы; отсутствие эффекта первой дозы в плане обвальной гипотензии; побочные действия и переносимость; доступность; приверженность к препарату; цена.

Можно использовать β-адреноблокаторы в лечении ХСН у пожилых. Учитывается, прежде всего, антиахикардальное действие препарата, его влияние на подавление нейрогуморальных факторов СН. Побочные эффекты β-адреноблокаторов связаны, прежде всего, с их способностью вызывать синусовую брадикардию, замедление синоаурикулярной, атриоventрикулярной и, в меньшей степени, внутрижелудочковой проводимости, определенное снижение насосной функции сердца, артериальную гипотензию, бронхоспазм.

Начальная разовая доза пропранолола не должна превышать 10 мг, затем — 20 мг, а суточная — 80 мг. Препаратами выбора являются кардиоселективные β -адреноблокаторы — метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол и др. Разовая доза метопролола не должна превышать 12,5–25 мг, суточная — 75–100 мг. Противопоказаниями к назначению β -адреноблокаторов являются резкая брадикардия и гипотензия, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады, бронхиальная астма и астматический бронхит в стадии обострения, тяжелый сахарный диабет.

Использование антагонистов кальция у пожилых особенно показано при сочетании ХСН с АГ, в том числе с изолированной систолической АГ.

Несомненные преимущества имеют медленно действующие, пролонгированные антагонисты кальция — амлодипин, фелодипин, алтиазем, дилтиазем и др.

Побочные эффекты при использовании антагонистов кальция у пожилых проявляются головной болью, отеками нижних конечностей, связанными с состоянием периферических сосудов, замедлением синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, синусовой тахикардией.

Противопоказаны антагонисты кальция при выраженной артериальной гипотензии, больным с синоаурикулярными и атриовентрикулярными блокадами, выраженной ХСН III–IV ФК. Однако следует учитывать, что собственно на сокращение ХСН антагонисты кальция не влияют.

Препараты антагонистов рецепторов к АП иногда являются альтернативой для длительной терапии ХСН у пожилых. При отсутствии противопоказаний больные с ХСН II–III ФК и систолической дисфункцией ЛЖ должны практически пожизненно получать иАПФ с доказанной эффективностью и один из β -адреноблокаторов, используемых в лечении ХСН

(бисопролол, карведилол, метопролол ЗОК и небиволол).

При наличии застоя добавляют петлевой или тиазидный диуретик. При лечении пожилых больных с ХСН I II–IV ФК используется комбинация из четырех препаратов: иАПФ, β -адреноблокаторы, диуретик, спиронолактон. При наличии мерцания предсердий в сочетании с ХСН — непрямые антикоагулянты.

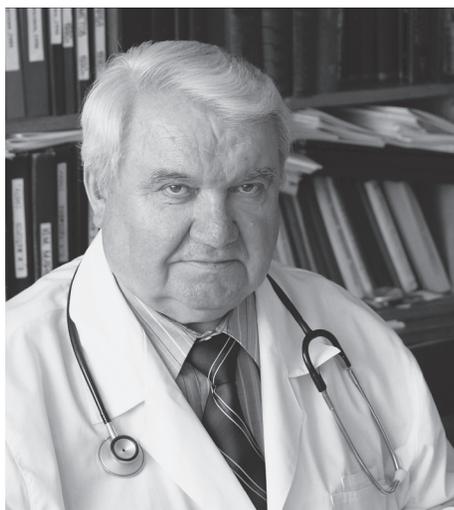
Специального лечения требуют жизнеопасные аритмии у пожилых с ХСН. К ним относятся пароксизмальные тахикардии, полная АВ- блокада, дисфункция синусового узла с асистолией более 3–5 с, частые пароксизмы фибрилляции предсердий, желудочковые экстрасистолии высоких градаций по Лауну и др.

Следует подчеркнуть, что указанные аритмии могут являться самостоятельным патогенетическим фактором развития и обострения ХСН у пожилых. При неэффективности медикаментозного лечения жизнеопасных аритмий возможно хирургическое лечение — деструкция (абляция) пучка Гиса, временная и постоянная электростимуляция сердца, имплантация кардиовертера — дефибриллятора.

Фармакологическая коррекция энергетического метаболизма открывает новые перспективы в лечении СН у пожилых. Перспективным и патогенетически обоснованным является использование цитопротективного препарата триметазидина при хронический ИБС у пожилых с ХСН. Противоишемический, антиангинальный и метаболический эффекты триметазидина подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Препарат может использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими известными кардиотропными средствами; при этом наблюдается аддитивный эффект, что особенно важно при лечении ИБС и СН у пожилых.

Поступила 18/04-2008

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВИКТОРА АЛЕКСЕЕВИЧА ЛЮСОВА



24 сентября 2008 г. исполняется 70 лет со дня рождения крупного отечественного кардиолога и терапевта, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, главного редактора Российского кардиологического журнала, почетного президента Всероссийского научного общества кардиологов, академика РАЕН, лауреата государственной премии России, заведующего кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета РГМУ, профессора Виктора Алексеевича ЛЮСОВА.

Научно-практическая карьера Виктора Алексеевича неразрывно связана с Российским медицинским государственным университетом (прежде – 2-й Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова), на лечебный факультет которого он поступил в 1955 г. и успешно закончил его в 1961 г. по специальности «лечебное дело».

Самостоятельная жизнь врача-практика началась у В.А.Люсова сразу после окончания ВУЗа – по комсомольскому призыву он едет осваивать целинные земли Казахстана, где до 1963 г. заведует сельским врачебным участком. Его долгий путь в науке начался в 1963 г., когда он прошел конкурсный отбор и был принят в аспирантуру на одну из ведущих терапевтических кафедр 2-го Московского медицинского института, руководимую академиком АМН СССР профессором П.Е.Лукомским.

Сферой научных интересов В.А.Люсова сразу и на долгие годы становятся вопросы патологии гемостаза при заболеваниях сердца и коронарном атеросклерозе. Энергично исследуя эту тематику, В.А.Люсов защищает кандидатскую (1967 г.), затем докторскую (1974 г.) диссертации, а в 1991 г. становится лауреатом Государственной премии России за достижения в изучении проблем патологии гемостаза.

Успешно проходил Виктор Алексеевич шаг за шагом и ступени педагогической деятельности – вначале в качестве преподавателя – ассистента, доцента кафедры, затем – профессора и зав.кафедрой – с 1974 г. и по настоящее время. Наряду с заведованием кафедрой Виктор Алексеевич с 1983 по 1987 гг. занимал пост декана лечебного факультета.

Любимая фраза Виктора Алексеевича при встрече в начале каждого учебного года с вновь пришедшими на кафедру ординаторами: «Самый трудный и престижный путь в медицинском ВУЗе для преподавателя, который всю жизнь будет учить студентов медицинской науке, предельно прямой: от студента – члена научного студенческого кружка кафедры – в ординатуру, аспирантуру – к должностям ассистента, доцента, профессора, заведующего кафедрой, декана факультета и пенсионера, в пределах одного места работы, с единственной записью в трудовой книжке с названием института». И проф.В.А.Люсов – один из немногих сотрудников РГМУ, который прошел этот путь почти целиком.

На кафедре госпитальной терапии № 1 лечебного факультета РГМУ под руководством Виктора Алексеевича проходили последиplomное повышение квалификации более 170 профессоров, 340 доцентов и 570 ассистентов российских медицинских ВУЗов. Он многократно выполнял функции председателя ГЭКА (Государственной выпускной экзаменационной комиссии) в различных медицинских институтах России.

Талант руководителя и организатора помог В.А.Люсову создать в своем ВУЗе ряд новых кафедр – таких, как кафедра поликлинической терапии (зав. – проф.Б.Я.Барт), функциональной диагностики (зав.- проф.М.П.Савенков), клинической фармакологии (зав.-проф.Ю.Б.Белоусов), госпитальной терапии № 4 (зав. -проф.Н.И.Щербинина).

С первых дней своей работы на кафедре Виктор Алексеевич совмещает учебу и врачебную деятельность с упорными занятиями научной работой, безошибочно выбирая в тяжелой проблеме предупреждения и лечения инфаркта миокарда и коронарной болезни узловое направление – коронарный тромбоз. Молодой кардиолог не сидит сложа руки, а активно, по всей Москве, в составе скорпомощной кардиологической бригады принимает участие в оказании неотложной помощи больным с острым инфарктом миокарда, отвечает за их госпитализацию в один из первых в стране блоков интенсивной терапии для лечения острой коронарной патологии, расположенный в 59-й ГКБ (площадь Борьбы), изучает у них состояние гуморального и клеточного гемостаза, про-

водит клинические испытания большинства имеющихся в арсенале интернистов антикоагулянтов. Он является одним из первых отечественных кардиологов, обосновавших необходимость применения в терапии острого коронарного синдрома препаратов с антиагрегантной тромбоцитарной активностью и метода системного тромболизиса для предупреждения некрозов миокарда при инфаркте. Он внедрил в повседневную работу своей клиники методы оценки состояния фибринолиза, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, реологии крови, создал мощную гемостазиологическую лабораторию.

Многолетний опыт ученого-гематолога и врача-кардиолога проф. В.А.Люсов обобщил в уникальной для России монографии «Тромбозы и геморрагии в клинике внутренних болезней», написанную в соавторстве с проф. Ю.Б.Белюсовым (1976), а в 1991 г. его научно-практическая деятельность по развитию направления «Научные основы патогенеза внутрисосудистого свертывания крови, его диагностика, профилактика и лечение» за высокую научную актуальность и практическую значимость была отмечена Правительством России и Виктор Алексеевич в составе авторского коллектива был удостоен Государственной премии РСФСР в области науки и техники.

Профессор В.А.Люсов является одним из пионеров применения в кардиологической практике таких тромболитических препаратов, как стрептаза, целиаза, урокиназа, актилизе. Его научная работа и практическая деятельность способствовали значительному снижению летальности больных с острым инфарктом миокарда в тех клиниках, где работала и продолжает базироваться кафедра. Вместе с учениками он длительно и плодотворно разрабатывал практически важные вопросы предотвращения инвалидизации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, их комплексной реабилитации и оптимально быстрого возвращения к профессиональной деятельности.

Первым в стране, на базе 15 ГКБ, был открыт созданный В.А.Люсовым для реабилитации таких больных «Коронарный клуб». Подобные по организации структуры реабилитационных подразделений стали впоследствии очень популярными у кардиологов и пациентов и были созданы во многих странах мира.

Виктора Алексеевича всегда отличала способность организовывать проведение самых необходимых для практической кардиологии научных исследований, планировать новые разработки и эффективно поддерживать уже проводящиеся. Под его руководством было защищено более 99 кандидатских и 18 докторских диссертаций, создана национальная программа координации научных исследований по сердечно-сосудистым заболеваниям в РСФСР на 1981–1990 гг., реорганизовано и зарегистрировано в Минюсте РФ национальное «Всероссийское научное кардиологическое общество» и новая редакция его Устава, впервые в РФ создан благотворительный фонд «Сердце России». Любимым детищем Виктора Алексеевича стал «Российский кардиологический журнал», которому в этом году исполняется 12 лет. Журнал уже завоевал себе высокую научную репутацию и стал одним из кардиологических изданий перечня ВАК РФ.

Проф. В.А.Люсов – ученый, работы которого стабильно публикуются в России и за рубежом, автор более 300 печатных научных работ, 3-х монографий, 10 изобретений и открытий.

В.А.Люсова всегда выделяет активная общественная позиция, открытость, стремление к новым знаниям и участию в новых проектах. Не перечислить всех его общественных должностей и обязанностей, среди которых – главный кардиолог Минздрава РСФСР (1979–1993 гг.), член аттестационной комиссии МЗ РФ, председатель проблемной комиссии по «Внутренним болезням» РГМУ, президент Всероссийского научного общества апитерапевтов, член Государственной Комиссии по преодолению последствий аварии на Чернобыльской АЭС, член правления Европейского общества по изучению свертывания крови и гемореологии, член редколлегии журнала «Кардиология». И этот список можно продолжать.

Коллектив редакционной коллегии РКЖ, члены Всероссийского научного общества кардиологов и сотрудники кафедры госпитальной терапии сердечно поздравляют Виктора Алексеевича с юбилеем его духовной и творческой зрелости, желают Юбиляру сохранения крепких жизненных позиций и генерирования научных идей, доброго здоровья, счастья и радости жизни.

ПАМЯТИ ЛЮДМИЛЫ ИВАНОВНЫ КАТЕЛЬНИЦКОЙ



25 июня 2008 г ушла из жизни Кательницкая Людмила Ивановна – видный ученый, врач, педагог, организатор.

Всю свою жизнь до последнего дня она посвятила людям и выбранному ее по зову сердца делу врачевания и просвещения.

Кательницкая Людмила Ивановна родилась в 1947 г. в г. Новочеркасске. В 1971 г. с отличием окончила лечебно-профилактический факультет Ростовского государственного института. Прошла путь от клинического ординатора, аспиранта до доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней № 4 с курсом гериатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава.

Л.И. Кательницкая внесла весомый вклад в развитие отечественной кардиологии. Она является автором 630 печатных работ, 51 работы в зарубежной печати, редактором 22 сборников научных работ, автором 43 методических разработок, 3 руководств для врачей, 15 изобретений, в т.ч. 5 авторских свидетельств и 10 патентов РФ, 4 рационализаторских предложений. Под руководством Кательницкой Л.И. защищены 31 кандидатская и 1 докторская диссертации.

Кательницкая Л.И. достойно представляла российскую медицинскую науку за рубежом; она – обладатель персонального золотого диска Американского Биографического института, член Европейского общества кардиологов, член президиума правления Российского общества терапевтов, гериатров, специалистов по артериальной гипертензии, специалистов по атеросклерозу.

Профессиональный врач-ученый, Л.И. Кательницкая за последние 5 лет выступила как соавтор при создании Российских рекомендаций по лечению и диагностике АГ, стабильной стенокардии, атеросклероза, сердечной недостаточности. Л.И. Кательницкая – член редакционных советов научных журналов

“Скорая медицинская помощь”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”.

Много сил отдала Людмила Ивановна созданию научной школы в Ростовском государственном университете. Она являлась председателем диссертационного совета РостГМУ по защите докторских и кандидатских диссертаций, членом секции по кардиологии Ученого Совета Минздравсоцразвития России. Многолетняя плодотворная научная деятельность Л.И. Кательницкой была посвящена изучению особенностей формирования, течения, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, подготовке высококвалифицированных научных кадров.

После катастрофы на Чернобыльской АЭС профессор Л.И. Кательницкая внесла весомый вклад в оптимизацию оказания лечебно-диагностической помощи одной из самых уязвимых категорий населения – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Ею проэкспертировано более 3000 личных дел ликвидаторов, за каждым из которых – человеческая судьба.

Людмилу Ивановну всегда отличала активная жизненная позиция. Являясь главным кардиологом ЮФО, она вела большую образовательную и организационно-методическую работу. Весь свой научный и организационный потенциал, все силы и опыт она отдавала делу интеграции медицинских сил, развитию научного сотрудничества с субъектами ЮФО, являясь организатором и вдохновителем проведения съездов кардиологов, тренингов, школ, научно-практических конференций в ЮФО. При ее активном участии были проведены 7 съездов кардиологов ЮФО, делегатами которых в общей сложности стало более 2000 человек. По инициативе профессора Л.И. Кательницкой в Ростове-на-Дону было создано Региональное научно-практическое общество кардиологов. Заслуги Людмилы Ивановны перед отечественной кардиологией были оценены по достоинству, она неоднократно избиралась Вице-президентом ВНОК, членом правления общества терапевтов России.

Л.И. Кательницкая вела большую просветительскую деятельность с целью привлечения внимания населения к здоровому образу жизни.

В 1994 г. Ростов-на-Дону стал одним из центров международной программы профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI), курируемой ВОЗ, а Л.И. Кательницкая была избрана директором этого центра. В 2005–2007 гг. она организовала и провела эпидемиологическое исследование распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди жителей Ростова-на-Дону.

Педагогическая и организационная деятельность Л.И.Кательницкой высокопродуктивна и многогранна. Она часто цитировала знаменитую фразу А.Л.Мясникова: “Ученик – это не сосуд, который нужно наполнить, а факел, который нужно зажечь”. Более 300 молодых докторов постигали врачебное искусство под руководством Л.И.Кательницкой в ходе обучения в клинической ординатуре.

Людмила Ивановна уделяла большое внимание охране здоровья пожилых, развитию геронтологического научного направления, многие годы являясь консультантом госпиталя ветеранов и инвалидов войн.

Л.И.Кательницкая была примером мастерства в педагогике; будучи эрудированным лектором, блестяще владевшим аудиторией, она активно внедряла инновационные технологии в учебный процесс. За 25 лет на кафедре прошли обучение более 5000 врачей города и области. Кательницкая Л.И. внесла весомый вклад в подготовку врачей в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохране-

ния, обучив 186 врачей Ростовской области и 64 – Чеченской Республики.

Л.И.Кательницкая – опытный врач, лучший представитель отечественной школы клиницистов. В 2004 г. ей было присвоено звание Заслуженного врача РФ. Выше всех титулов и званий она ценила “братство белого халата”, звание ВРАЧА.

Людмила Ивановна была ярким, талантливым человеком, любящим жизнь и людей. Она была красива, обаятельна, остроумна, коммуникабельна. Она была прекрасной женой и матерью; делала жизнь окружающих ее людей ярче и содержательней.

Светлая память о Людмиле Ивановне Кательницкой, замечательном человеке, ученом, педагоге, враче навсегда сохранится в сердцах ее пациентов, коллег, учеников.

Редакционная коллегия Российского кардиологического журнала выражает глубокое соболезнование родными близким Людмилы Ивановны Кательницкой в связи с ее безвременной кончиной и разделяет горечь утраты.