

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 2, 2005

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Государственный научно-
исследовательский центр
профилактической медицины
МЗ и СР России

Том 4

2'2005

Адрес редакции:

110990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
т/ф.: (095) 921 93 02; (095) 921 00 93
e-mail: oganov@online.ru

WWW-страница:

www.cardiosite.ru/vnok/ctp-journal

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных Высшей Аттестационной
Комиссией

Подписной индекс каталога Роспечать: 81197

Подписные индексы Российского

медицинского каталога:

КМ3515 - полугодовая для медработников
КМ3516 - полугодовая для медучреждений

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: Russia, 129110
Moscow; 39, Gilyarovsky Street,
tel. +7 (095) 681-91-37; 681-97-63;
fax. +7 (095) 681-37-98,
e-mail: info@periodicals.ru, http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО «Силицея-Полиграф»

Адрес издательства:

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

**Перепечатка статей возможна только с письменного
разрешения издательства.**

**Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель.**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по
делам печати, телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.11.2001 г. (ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5 000

Периодичность: раз в два месяца

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

С.Ю. Марцевич (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

А.С. Галявич (Казань)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалевский (Саратов)

Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)

В.В. Кухарчук (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

Л.И. Ольбинская (Москва)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

И.Г. Фомина (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Содержание

Передовая статья

Марцевич С.Ю.

Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования

Оригинальные работы

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Шнайдер Н.А., Кононова Л.И., Виноградова Т.Е., Хамнагадаев И.И., Матюшин Г.В.

Эпидемиология инсульта в Красноярском крае
Ступаков И.Н., Гербер В.И.

Сердечно-сосудистая заболеваемость среди военнослужащих

Артериальная гипертензия

Якусевич В.В., Можейко М.Е., Сударева Н.В.

Концептуальные подходы к коррекции нарушений церебрального кровотока у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе

Барсуков А.В., Горячева А.А.

Клиническое значение признака кинетики кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией

Волков В.С., Поселюгина О.Б., Свистунов О.П.

О роли поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни

Ратова Л.Г., Колос И.П., Чазова И.Е.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II – мы стали ближе к пациенту

Ишемическая болезнь сердца

Калюта Т.Ю., Царева О.Е., Трубецков А.Д., Шварц Ю.Г.

Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией

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

Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов

Инфаркт миокарда

Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г., Задонченко В.С., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Поздняков Ю.М., Сторожаков Г.И., Стрюк Р.И., Терещенко С.Н.

Исследование ПРЕСТИЖ: оценка эффективности ингибиторов АПФ у больных острым инфарктом миокарда с дисфункцией левого желудочка

Contents

Leading article

- 4 Martsevich S. Yu.
Nifedipine: 30 years of clinical experience

Original articles

Epidemiology of cardiovascular diseases

- 9 Shnaider N. A., Kononova L. I., Vinogradova T. E.,
Khamnagadaev I. I., Matyushin G. V.
Stroke epidemiology in Krasnoyarsk Region
- 12 Stupakov I. N., Gerber V. I.
Cardiovascular morbidity in the military personnel

Arterial hypertension

- 18 Yakusevich V. V., Mozeyko M. E., Sudareva N. V.
Conceptual approaches to cerebral blood flow correction in postmenopausal women with arterial hypertension
- 25 A. V. Barsukov, A. A. Goryacheva
Clinical value of circulation type in hypertensive patients
- 35 Volkov V. S., Poselyugina O. B., Svistunov O. P.
Role of salt in arterial hypertension pathogenesis

- 40 Ratova L. G., Kolos I. P., Chazova I. E.
Angiotensin II receptor antagonists – we have moved closer to the patient

Ischemic heart disease

- 46 Kalyuta T. Yu., Tsareva O. E., Trubetskov A. D., Schwarz Yu. G.
Short- and long-term prognosis in patients with unstable angina and anemia
- 52 Evdokimova A. G., Radzevich A. E., Tereshchenko O. I.,
Kovalenko E. V.
Clinical efficacy of nebivolol and metoprolol in complex treatment of patients with coronary heart disease and II-III functional class chronic heart failure

Myocardial infarction

- 60 Belenkov Yu. N., Arutyunov G. P., Glezer M. G., Zadionchenko V. S., Martynov A. I., Moiseev V. S., Pozdnyakov Yu. M., Storozhakov G. I., Stryuk R. I., Tereshchenko S. N.
PRESTIGE study: ACE inhibitors efficacy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction

Аритмии

Фомина И.Г., Ветлужский А.В., Тарзиманова А.И.,
Абрамова А.А.

Эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий – результаты открытого проспективного плацебо-контролируемого исследования.

Разное

Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Олферьев А.М., Бондаренко И.З. Модификация уровней липопротеидов и аполипопротеинов крови с помощью физических нагрузок разного вида и интенсивности у здоровых мужчин с нормо- и гиперлипидемией

Кодочигова А.И., Мартынова А.Г., Киричук В.Ф.

Психологические особенности личности в зависимости от типа распределения жировой ткани у клинически здоровых лиц.

Мнение по проблеме

Руксин В.В.

Неотложная профилактика при сердечно-сосудистых заболеваниях

Обзоры литературы

Кириченко Л.Л., Колесникова К.О., Шарандак А.П.,
Цека О.С., Королев А.П.

Агонисты имидазолиновых рецепторов и гипертрофия миокарда левого желудочка

Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В.

Триметазидин: механизм действия и результаты контролируемых исследований у больных ишемической болезнью сердца

Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Коваленко О.В., Мышкин С.В.,
Веркошанская Э.М.

Ассоциация параметров психосоматического статуса и ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией

Информация

Кардиосайт – официальный сайт Всероссийского научного общества кардиологов

Новые книги

Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г.

Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Москва «Универсум Паблишинг» 2005; 104 с.

К сведению авторов

Cardiac arrhythmia

67 Fomina I.G., Vetlyzhsky A.V., Tarzimanova A.I.,
Abramova A.A.

Propafenone efficacy and safety in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with recurrent atrial fibrillation: results of the open, prospective placebo-controlled trial.

Miscellaneous

74 Bubnova M.G., Aronov D.M., Olferyev A.M., Bondarenko I.Z. Modification of blood lipoprotein and apolipoprotein levels by physical exercise of various type and intensity in healthy men with normo- and hyperlipidemia

84 Kodochigova A.I., Martynova A.G., Kirichuk V.F.

Psychological personality traits in healthy people with various types of fat tissue distribution

Opinion on problem

90 V.V. Ruksin

Urgent prevention in cardiovascular disease

Review articles

95 Kirichenko LL., Kolesnikova K.O., Sharandak A.P.,
Tseka O.S., Korolev A.P.

Imidazoline receptor agonists and left ventricular hypertrophy

99 Kremneva L.V., Abaturova O.V., Shalaev S.V.

Trimetazidine in coronary heart disease patients: mechanism of action and controlled trials' results

108 Shabalin A.V., Gulyaeva E.N., Kovalenko O.V., Myshkin S.V.,
Verkoshanskaya E.M.

Psychosomatic status parameters and cardiovascular remodeling in patients with arterial hypertension

Information

117 Cardiosite – official web site, Society of Cardiology of the Russian Federation

New books

119 Nebieridze D.V., Oganov R.G.

Metabolic and vascular effects of antihypertensive therapy. Moscow. Universum Publishing 2005; 104 pp.

120 Information for authors

Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ. Москва, Россия

Nifedipine: 30 years of clinical experience

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

В статье приводятся данные об основных фармакологических свойствах нифедипина, показаниях к его назначению. Особое внимание уделяется различиям между существующими лекарственными формами этого препарата. Анализируется существующий опыт длительного лечения нифедипином с учетом его влияния на исходы заболевания.

Ключевые слова: антагонисты кальция, нифедипин, лекарственные формы, клиническое применение.

The article contains information on main pharmacological properties of nifedipine, its indications, specific features of various medicinal forms. The present experience of long-term nifedipine treatment is analyzed, according to its influence on clinical outcomes.

Key words: Calcium antagonists, nifedipine, medicinal forms, clinical use.

В начале 2005г исполнилось 30 лет с начала использования в клинике нифедипина. Этот препарат был синтезирован в 1967г фармакологами компании Байер [1]. Он очень быстро завоевал популярность среди врачей и до настоящего времени является одним из самых часто назначаемых препаратов в кардиологии.

Фармакологические свойства

Нифедипин — представитель антагонистов кальция. Он относится к подгруппе так называемых дигидропиридинов. От двух других подгрупп антагонистов кальция — бензотиазепинов (дилтиазем) и фенилалкиламинов (верапамил) дигидропиридины отличает: во-первых, существенно более выраженные вазодилатирующие свойства; во-вторых, отсутствие влияния на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость; в-третьих, значительно меньшая способность угнетать сократимость левого желудочка. Эти отличия в существенной степени определяют особенности клинического применения дигидропиридинов вообще и нифедипина в частности.

Различные лекарственные формы

Для многих лекарственных препаратов эффективность и безопасность в значительной

степени зависят от того, в какой лекарственной форме они назначаются. Для нифедипина выбор лекарственной формы особенно актуален. Еще в 80-х годах 20 века было продемонстрировано, что фармакологическое действие нифедипина зависит не только (и не столько) от того, какая концентрация в крови создается после его назначения, сколько от того, как быстро нарастает и спадает его концентрация. При быстром нарастании концентрации нифедипина в крови, что наблюдается при назначении его в виде быстрорастворимых капсул и обычных таблеток (именно эти лекарственные формы нифедипина появились в первую очередь, они до сих пор достаточно широко распространены в клинике) наблюдается достаточно резкое снижение артериального давления (АД) и одновременно рефлекторное увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), выражающееся в появлении тахикардии и ряда побочных явлений, таких как головная боль, покраснение кожи, чувство жара [2].

При медленном поступлении нифедипина в кровь (лекарственные формы пролонгированного действия) АД также снижается, хотя и не столь быстро, однако при этом в значи-

© Марцевич С.Ю., 2005
e-mail: oganov@online.ru

тельно меньшей степени увеличивается симпатикотония, соответственно выраженность тахикардии при этом значительно меньше. Аналогично, при быстром исчезновении нифедипина из крови, что имеет место при приеме короткодействующих лекарственных форм, как правило, существенно увеличивается тонус симпатического отдела ВНС, что в ряде случаев может вызвать неблагоприятные эффекты, в первую очередь появление, так называемого, феномена «рикошета».

Оригинальным препаратом нифедипина является Адалат® (Байер АГ, Германия). В настоящее время он уже не выпускается в виде короткодействующих капсул, а доступен в виде двух лекарственных форм: умеренно пролонгированного действия: Адалат®-СЛ (форма выведения рапид-ретард), продолжительность действия 12-16 ч, назначается 2 раза в сутки и значительно пролонгированного действия, так называемая, гастроинтестинальная терапевтическая система — ГИТС, коммерческое название в России ОСМО-Адалат®, продолжительность действия > 24 ч, назначается 1 раз в сутки.

Последняя лекарственная форма обладает не только очень длительным, но и равномерным эффектом за счет способности поддерживать равномерную концентрацию в крови (рисунок 1) [3]. ГИТС-форма нифедипина использовалась в крупных контролируемых исследованиях, среди которых в первую очередь надо назвать INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) и ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS).

Показания к использованию в клинике

Главными показаниями к назначению дигидропиридинов являются артериальная гипертензия (АГ) и стенокардия напряжения у больных, страдающих хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Дигидропиридины в соответствии со всеми международными рекомендациями по лечению АГ входят в состав основных групп антигипертензивных препаратов. Дополнительными показаниями к их назначению, т.е. показаниями, заставляющими врача сделать выбор в пользу этой группы препаратов, считают пожилой возраст, изолированную систолическую АГ, наличие стенокардии, атеросклероз периферических сосудов, в т.ч. сонных артерий, беременность [4]. Последнее обстоятельство имеет большое

практическое значение, т. к. дигидропиридины являются фактически единственной группой антигипертензивных препаратов, которые можно назначать беременным женщинам с АГ.

Нифедипин при лечении АГ хорошо сочетается с диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, т.е. практически со всеми современными группами антигипертензивных препаратов. Использование нифедипина в комбинациях с перечисленными выше препаратами позволяет назначать меньшие его дозы и, следовательно, уменьшить риск побочных эффектов.

Нифедипин обладает отчетливым антиангинальным действием. Способности этого препарата предупреждать или значительно урезать приступы стенокардии и сокращать потребность больных в приеме нитроглицерина, а также повышать переносимость физической нагрузки (ФН) были убедительно продемонстрированы в ряде исследований, проводившихся в начале 80 годов [5]. По выраженности антиангинального эффекта дигидропиридины не уступают двум другим основным группам антиангинальных препаратов — β-адреноблокаторам и нитратам.

Поскольку β-адреноблокаторы в соответствии со всеми международными рекомендациями по лечению ИБС являются основными препаратами для назначения таким больным (они обладают не только антиангинальным действием, но и способны улучшать прогноз заболевания), часто возникает вопрос, какие препараты — нитраты или дигидропиридиновые антагонисты кальция необходимо добавлять к β-адреноблокаторам для получения более выра-

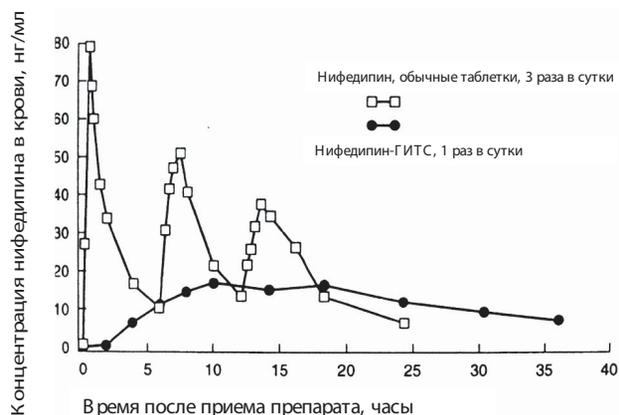


Рис. 1 Концентрация нифедипина в крови при приеме обычных таблеток (3 раза в сутки) и лекарственной формы ГИТС (1 раз в сутки).

Таблица 1

Побочные действия нифедипина пролонгированного действия (форма ГИТС, препарат ОСМО-Адалат®) и таблеток обычной продолжительности действия (Кордипин®) [13]

	Нифедипин-ГИТС (ОСМО-Адалат®)	Нифедипин (обычные таблетки)
Головокружение	0	3
Головная боль	2	8
Чувство жара	1	4
Учащение приступов стенокардии	1	1
Тахикардия	3	5
Отеки на ногах	1	1
Запоры	3	0
Слабость, утомляемость	2	4
Сонливость	2	3
Учащенное мочеиспускание	1	1
Шум в ушах	0	1
Кардиалгия	2	2
Всего	18	33

женного антиангинального эффекта. Рекомендации по лечению стабильной стенокардии напряжения Американской ассоциации кардиологов [6], признавая равную эффективность этих двух групп препаратов, советуют отдавать предпочтение дигидропиридинам, т.к. они, в отличие от нитратов, способны поддерживать эффект в течение 24 часов.

Недавно проведенное исследование у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, в котором был использован рандомизированный, перекрестный метод, продемонстрировало еще одно преимущество дигидропиридинов по сравнению с нитратами: вероятность развития привыкания к антиангинальному эффекту нифедипина была значительно меньше таковой у нитратов [7].

Следует не забывать, что в реальной клинической практике дигидропиридиновые антагонисты кальция нередко становятся средствами «выбора» еще и потому, что их можно использовать тогда, когда противопоказан прием других групп препаратов, например, β -адреноблокаторов при наличии синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокады, бронхиальной астмы. Дигидропиридины иногда могут быть назначены тогда, когда противопоказан прием не только β -адреноблокаторов, но и недигидропиридиновых антагонистов кальция — верапамила и дилтиазема (синдром слабости синусового узла, выраженная атриовентрикулярная блокада).

Влияние на исход заболевания

Задачей современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является не только, а часто и не столько, воздействие на симптомы того или иного заболевания, но и улучшение его прогноза, т.е. предотвращение тяжелых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и пр. Поэтому знание того, как то или иное лекарство влияет на исходы заболевания при длительном, регулярном применении является абсолютно обязательным для любого врача.

Вопрос о эффекте антагонистов кальция на прогноз ССЗ обсуждается давно. Первые исследования по оценке влияния дигидропиридинов на прогноз заболевания, были проведены при ИБС: нестабильной стенокардии и остром ИМ, однако они не дали желаемого результата, поскольку в них не удалось доказать положительное влияние нифедипина на прогноз этих заболеваний. Необходимо отметить, что в этих работах использовались лекарственные формы нифедипина короткого действия. В исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial) было показано, что назначение нифедипина в лекарственной форме короткого действия в виде монотерапии по 10 мг 6 раз в сутки больным нестабильной стенокардией увеличивало риск развития ИМ, в связи с этим исследование было прервано досрочно [8].

В исследованиях SPRINT (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial) и SPRI-INT-2 также было показано, что назначение

нифедипина в остром периоде ИМ или в ранние сроки после перенесенного ИМ не влияло на прогноз заболевания или даже ухудшало его [9]. Такой результат, правда, наблюдался лишь тогда, когда нифедипин назначался без β -адреноблокаторов. После окончания этих исследований стало очевидным, что дигидропиридины не следует назначать при нестабильной стенокардии и остром ИМ, во всяком случае, в виде короткодействующих лекарственных форм и без комбинации их с β -адреноблокаторами.

Дальнейшие исследования с дигидропиридинами были направлены на изучение их влияния при хронически протекающих заболеваниях: АГ и ИБС. В этих работах использовались только препараты второго поколения. Следует отметить, что ни в одном не было выявлено отрицательного влияния дигидропиридинов, так называемые, «первичные конечные точки», т.е. исходы заболевания, принятые как основные в конкретных исследованиях. Нифедипин в качестве базового препарата использовался в двух крупнейших исследованиях, в обоих он назначался в форме ГИТС.

В крупном, многоцентровом исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) изучалась эффективность длительного лечения нифедипином-ГИТС у > 6 тыс. больных АГ, показано, что более чем трехлетний прием этого препарата у значительной части больных в виде монотерапии приводит к стойкому снижению АД; выраженность антигипертензивного эффекта в группе нифедипина-ГИТС не отличалась от таковой в группе сравнения, где базовым препаратом был комбинированный диуретик ко-амилосид [10]. В исследовании INSIGHT различия во влиянии на первичные конечные точки между группой, получавшей нифедипин-ГИТС, и группой, лечившейся диуретиками, отсутствовали. Поскольку из ранее проведенных исследований известно, что диуретики существенно улучшают прогноз больных АГ, можно косвенно заключить, что нифедипин-ГИТС обладает таким же действием.

В исследовании INSIGHT было показано, что нифедипин-ГИТС замедляет процесс кальцификации коронарных артерий, т.е. обладает антиатеросклеротическим действием.

Частота побочных эффектов в обеих группах больных по данным исследования INSIGHT была одинаковой. Причиной пре-

кращения лечения нифедипином-ГИТС чаще служили периферические отеки, возникавшие обычно в начальном периоде лечения; причина отмены диуретика — метаболические нарушения и нарушение функции почек. Примечательно, что в группе больных, лечившихся нифедипином-ГИТС, реже регистрировались новые случаи сахарного диабета.

Не менее интересным представляется исследование ACTION, одно из немногих, в котором изучался эффект тех или иных видов лечения на течение стабильно протекающей ИБС [11]. В этом исследовании 7665 больным с подтвержденной ИБС к современному лечению (β -адреноблокаторы, аспирин, гиполипидемические препараты, в части случаев — нитраты) добавляли либо нифедипин-ГИТС (60 мг в сутки) либо плацебо. Длительность наблюдения ~6 лет. Первичной конечной точкой служили смерть от любой причины, острый ИМ, рефрактерная стенокардия, вновь развившаяся сердечная недостаточность, МИ, реваскуляризация периферических артерий.

Присоединение нифедипина, по данным исследования ACTION, было безопасным и в целом хорошо переносилось больными. Не обнаружено влияние нифедипина на вероятность развития первичной конечной точки. Добавление нифедипина, однако, существенно снижало потребность в выполнении коронароангиографии (КАГ) и операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), а также предупреждало развитие сердечной недостаточности (вторичные конечные точки). Это, по мнению авторов исследования, подтверждает способность дигидропиридиновых антагонистов кальция, нифедипина в частности, тормозить процесс атеросклероза. Возможно также, что снижение потребности в проведении КАГ и операции АКШ объяснялось выраженным антиангинальным эффектом нифедипина-ГИТС, однако доказать это могли бы только пробы с дозированной ФН, но они не были запланированы в протоколе исследования.

Побочные действия

Побочные действия нифедипина были изучены достаточно хорошо в самом начале его клинического использования. Стоит отметить крупное исследование Terry R. [12], результаты которого были опубликованы в 1982 г. В это исследование были включены > 3 тыс. больных

стенокардией, в т.ч. 2187 больных со стенокардией, рефрактерной к лечению обычными дозами нитратов и β -адреноблокаторов. Срок лечения нифедипином (использовалась лекарственная форма короткого действия) колебался от 1 дня до 5 лет (в среднем 4,4 месяца). Суточные дозы составляли 10-240 мг. Отмечено, что у 60% больных нифедипин не давал никаких побочных эффектов. У 12,1% больных при приеме нифедипина возникало головокружение, у 7,7% появились отеки на ногах, 7,5% предъявляли жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, у 7,4% пациентов отмечалось чувство жара. Усиление стенокардии при приеме нифедипина регистрировали у 1,2% больных.

Как отмечено выше, переносимость и безопасность современных препаратов нифедипина второго поколения значительно лучше, чем у его лекарственных форм короткого действия. В таблице 1 представлена частота побочных действий двух лекарственных форм нифедипина — нифедипина-ГИТС (ОСМО-Адалата®) и обычных таблеток нифедипина, зарегистрированных в двойном слепом, рандомизированном, перекрестном исследовании у 30 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Срок лечения каждой лекарственной формой составлял 1 месяц [13]. Очевидно,

что переносимость ОСМО-Адалата® была практически в два раза выше, чем переносимость лекарственной формы короткого действия.

Выводы и реальная клиническая практика

Длительный опыт использования нифедипина подтвердил эффективность и безопасность этого препарата при лечении больных АГ и хронической ИБС. В настоящее время абсолютно очевидно, что препараты нифедипина второго поколения значительно удобнее в применении (возможность назначения 1 раз в сутки) и существенно более безопасны. Только для препаратов второго поколения доказана способность положительно влиять на исходы заболевания.

Несмотря на это, в реальной клинической практике врачи продолжают отдавать предпочтение короткодействующим лекарственным формам нифедипина [14]; именно они, как это ни удивительно, до сих пор составляют более половины от всех продаж дигидропиридиновых антагонистов кальция. Таким образом, к сожалению, нельзя утверждать, что больные, принимающие в настоящее время нифедипин, получают от него ту пользу, которую действительно можно было бы получить, назначая современные лекарственные формы этого препарата.

Литература

1. Vater W, Kroneberg G, Hoffmeister F, et al. Zur Pharmacologie von 4-(2-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihidropyridin-3,5-dicarbonsauredim ethylester (Bay a 1040, Nifedipine). *Arzneim. Forsch* 1972; 22: 1-8.
2. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, Faber H, Breimer DD. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of long-term nifedipine treatment in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 202-8.
3. Krakoff LR, Bravo EL, Tuck ML, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 318S-25.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Stone P, Turi ZG, Muller JE. Efficacy of nifedipine therapy for refractory angina pectoris. *Am Heart J* 1982; 104: 672-81.
6. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003; 41: 159-68.
7. Попов И.В. Сравнение возможности развития привыкания к изосорбида динитрату и нифедипину, назначаемых в лекарственных формах пролонгированного действия, у больных стабильной стенокардией напряжения. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2004.
8. The Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double-blind, placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-13.
9. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; 9: 354-64.
10. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
11. Poole-Wilson P, Lubsen J, Kirwan B, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
12. Terry R. Nifedipine therapy in angina pectoris: evaluation of safety and side effects. *Am Heart J* 1982; 104: 681-9.
13. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э., Кутишенко Н.П. Новый препарат нифедипина пролонгированного действия — нифедипин-ГИТС. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования у больных со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2001; 4: 23-6.
14. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. Проблема выбора лекарственного препарата при лечении артериальной гипертонии. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(3) ч.1: 100-4.

Поступила 28/02-2005

Эпидемиология инсульта в Красноярском крае

Н.А. Шнайдер¹, Л.И. Кононова², Т.Е. Виноградова³, И.И. Хамнагадаев⁴, Г.В. Матюшин¹

Красноярская государственная медицинская академия¹, г. Красноярск, Управление здравоохранения администрации Красноярского края², Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения³ г. Новосибирск, Красноярский научно-исследовательский институт проблем народов Севера⁴ г. Красноярск, Россия

Stroke epidemiology in Krasnoyarsk Region

N.A. Shnaider¹, L.I. Kononova², T.E. Vinogradova³, I.I. Khamnagadaev⁴, G.V. Matyushin¹

Krasnoyarsk State Medical Academy¹, Public Health Department, Krasnoyarsk Regional Administration², Nobosibirsk Research Institute of Circulation Pathology³, Krasnoyarsk Research Institute of Northern Populations' Problems⁴. Russia

Цель. Изучить факторы риска (ФР), заболеваемость, смертность и летальность при инсульте в Красноярском крае.

Материал и методы. Использован регистр инсульта (форма 01 НАБИ) у взрослого населения (возраст 25-74 лет) пилотных территорий Красноярского края в 2001-2003 гг.

Результаты. Ведущие ФР инсульта – артериальная гипертония (51,4%-82%) и заболевания сердца, включая мерцательную аритмию (40,7%-60%). Заболеваемость инсультом варьировала от 4,1 до 5,8 на 1 тыс. населения в год, как в крупных промышленных городах, так и в сельских районах, и имела тенденцию к росту. Смертность варьировала от 0,77 до 2,01 на 1 тыс. населения в год и была достоверно выше в сельских районах края. Летальность больных инсультом на дому от 35,5% в г. Красноярске до 86,4% в сельских районах, что связано с неуккомплектованностью неврологическими кадрами и недостаточным коечным фондом для больных с острой цереброваскулярной патологией в лечебно-профилактических учреждениях города и, особенно, сельских районов. Процент прижизненной верификации случаев инсульта в остром периоде в г. Красноярске и г. Ачинске 8-10%, в районах края верификация недоступна.

Заключение. Цереброваскулярная патология, распространенность ФР, заболеваемость инсультом, смертность и летальность при нем в Красноярском крае в 2001-2003 гг. сохранились на высоком уровне.

Ключевые слова: инсульт, факторы риска, эпидемиология, Красноярский край

Aim. To study stroke risk factors (RF), morbidity, mortality, and lethality in the Krasnoyarsk Region.

Material and methods. The Stroke Register (National Stroke Association Form 01) was used for adult population (25-74 years) of Krasnoyarsk Region pilot territories in 2001-2003.

Results. Leading RF for stroke were arterial hypertension (51.4%-82%) and heart disease, including atrial fibrillation (40.7%-60%). Stroke morbidity varied from 4.1 to 5.8 per 1000 people annually, both in big industrial cities and country districts, and tended to be increasing. Mortality varied from 0.77 to 2.01 per 1000, and was significantly higher in country districts. At-home lethality was 35.5% in Krasnoyarsk City and 86.4% in country districts, due to deficit in neurologists and hospital places for patients with acute cerebrovascular pathology in city and country clinics. Percentage of ante-mortem acute stroke verification was 8-10% in Krasnoyarsk City and Achinsk, and 0% in country districts.

Conclusion. In 2001-2003, cerebrovascular pathology, RF prevalence, stroke morbidity and mortality remained high in Krasnoyarsk Region.

Показатели смертности от сосудистых заболеваний головного мозга в России являются одними из наиболее высоких в мире. Зарубежные специалисты обычно употребляют термин «смертность от цереброваскулярных заболеваний» и «смертность от инсульта» как синонимы [1-3]. В настоящее время в России

отсутствует официальная статистика заболеваемости инсультом, поэтому для оценки ситуации в регионах проводится Регистр инсульта под руководством Национальной ассоциации борьбы с инсультом (НАБИ). В Красноярском крае в течение последнего десятилетия отмечается неуклонная тенденция к росту забо-

леваемости инсультом, которая по данным статистических отчетов Управления здравоохранения администрации Красноярского края превышает заболеваемость инфарктом миокарда в 4-4,5 раза. Для оценки ситуации в регионе и эффективности работы по профилактике острых нарушений мозгового кровообращения в 2001-2002 гг проведена работа по организации регистра инсульта в рамках краевой целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Красноярском крае». В указанной программе в 2001г организован регистр инсульта в Железнодорожном районе (крупном промышленном районе) г. Красноярска, г. Ачинске, Тюхтетском районе, а в 2002-2003гг работа по организации регистра инсульта выполнена в Уярском районе Красноярского края.

Цель исследования – изучить ведущие факторы риска (ФР) инсульта, а также показатели его распространенности, заболеваемости, смертности в открытой популяции крупного промышленного региона Сибири.

Материал и методы

Все случаи инсульта были зарегистрированы специально обученными на базе НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина врачами неврологами кабинетов регистра инсульта, используя критерии ВОЗ. Все данные фиксировались в специальной регистрационной карточке (форма 01 НАБИ). Все случаи инсульта (госпитализированные, не госпитализированные, фатальные) были зарегистрированы в течение ближайших 2-3 дней после начала заболевания. По возможности все пациенты были осмотрены повторно через 28 дней [4,5].

Для кодирования инсульта использовалась 10 версия МКБ (Международная классификация болезней). «Фатальными случаями» были определены все больные инсультом, умершие в течение первых 28 дней после начала первого инсульта. Все другие события определялись как «нефатальные». Все повторные инсульты, развившиеся через 28 дней от начала первого инсульта определялись как новые случаи инсульта. Регистрировались первичные и повторные случаи инсульта у мужчин и женщин всех возрастных категорий в течение календарного



Рис. 1 Заболеваемость инсультом в Красноярском крае в 2001-2003 гг (на 1 тыс. населения в год).

года; регистрационная карточка (форма 01 НАБИ) заполнялась на все случаи инсульта в возрастной категории от 25 до 74 лет.

Результаты и обсуждение

В структуре ФР, выявленных у пациентов, перенесших инсульт за истекший 2001г, доминировали: артериальная гипертония (АГ) – 51,4%-82%, заболевания сердца, включая мерцательную аритмию – 40,7%-60%, курение – 16%-44,4%. Следует отметить, что 16% жителей Тюхтетского района, перенесших инсульт за истекший период, страдали хроническим алкоголизмом.

Основными эпидемиологическими характеристиками инсульта являются заболеваемость, смертность и летальность. Регистр инсульта позволяет оценить достоверность данных о медицинских и социально-экономических последствиях инсульта, о потребности в реабилитационной помощи больным, перенесшим инсульт.

При статистическом анализе показано, что заболеваемость инсультом в 2001г варьировала от 4,01 в г. Красноярске до 4,85 на 1 тыс. населения в год в Тюхтетском районе; в 2002г отмечен рост заболеваемости инсультом от 5,1 в Тюхтетском районе до 5,8 в г. Ачинске; в 2003г работа по Регистру инсульта выполнена только в Уярском районе, где заболеваемость инсультом составила 5,6 на 1 тыс. населения в год (рисунок 1), что коррелировало с показателями заболеваемости инсультом в Российской Федерации.

Несмотря на усилия по улучшению оказания помощи больным инсультом [6,7], показатели смертности и летальности сохраняются на достаточно высоком уровне (рисунок 2). Летальность больных, перенесших инсульт и не госпитализированных в стационары круглосуточного пребывания (пролеченных на дому), наиболее высока и варьирует от 35,5%

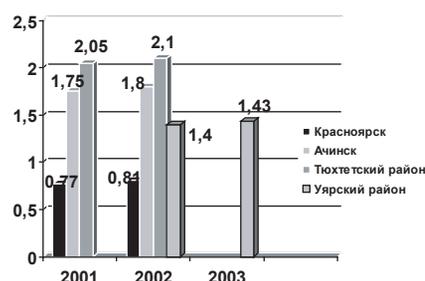


Рис.2 Смертность от инсульта в Красноярском крае в 2001-2003 гг (на 1 тыс. населения в год).

в г. Красноярске до 86,4% в Тухтетском районе, что связано с неукомплектованностью неврологическими кадрами и недостаточным коечным фондом для больных с острой цереброваскулярной патологией в лечебно-профилактических учреждениях города и, особенно, сельских районов Красноярского края. Анализ смерти лиц, умерших на дому, показал, что лишь в четверти случаев, в которых причиной смерти указан инсульт, можно говорить о верификации диагноза.

Процент верификации диагноза инсульта в г. Ачинске и Железнодорожном районе г. Красноярска также недостаточно высокий (в среднем 8%-10%) в виду низкой обеспеченности и мощности имеющейся диагностической аппаратуры: компьютерных томографов (КТ), магнитно-резонансных томографов (МРТ) для прижизненной верификации диагноза инсульта и низком проценте числа аутопсий при фатальных случаях инсульта. В сельских районах прижизненная диагностика инсульта невозможна из-за отсутствия нейрорадиологических методов обследования.

Выводы:

- Цереброваскулярная патология и заболеваемость инсультом в Красноярском крае в 2001-2003 гг сохранялась на высоком уровне: заболеваемость инсультом колеблется от 4,1 до 5,8 на 1 тыс. населения в возрасте от 25 до 74 лет в год, что превышает среднюю заболеваемость в РФ (4,01 на 1 тыс. населения

в год); заболеваемость инсультом занимает лидирующее положение в общей структуре заболеваемости и смертности в г. Красноярске и Красноярском крае; заболеваемость инсультом в Красноярском крае имеет неуклонную тенденцию к росту.

- Летальность от инсульта на дому у пациентов в возрасте от 25 до 74 лет сохраняется на стабильно высоком уровне – 67%-80%; госпитальная летальность от инсульта (до 21%) не превышает среднестатистические показатели по РФ, однако сохраняется низкий процент госпитализации больных инсультом в стационары круглосуточного пребывания: в период «терапевтического окна» (первые 6 часов от развития сосудистой катастрофы) – < 12%-16%, в острейшем периоде (первые 28 дней) – < 40%-50%. Общая летальность от инсульта в Красноярском крае в 2001-2003 гг варьирует от 39% до 56%. Смертность от инсульта лидирует в структуре общей смертности, опережая смертность от инфаркта миокарда – 1,32%-3,6%.
- Антиагреганты и непрямые антикоагулянты в острейшем периоде атеротромботического и кардиоэмболического инсульта назначаются менее чем в 25% случаев, при лакунарных инсультах – в 10%-12% случаях.
- Доступность прижизненной диагностики (КТ/МРТ головного мозга) в острейшем периоде инсульта в Красноярске <8%, в районах края – нулевая.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта. *Cons med* 2000; 2(2): 60-5.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва «Медицина» 2001; 327с.
3. Шнайдер Н.А., Никулина С.Ю. Церебральные осложнения артериальной гипертензии. Красноярск, КГМА 2004; 355с.
4. Виноградова Т.Е., Виноградов С.П. Руководство по проведению регистра инсульта и его факторов риска. Новосибирск 2001; 32с.
5. Шнайдер Н.А., Кононова Л.И., Виноградова Т.Е. Первый опыт проведения регистра инсульта в Красноярском крае. *Мозг и сердце: кардионеврология и нейрокардиология. Новокузнецк* 2003; 251-7.
6. Кононова Л.И., Шнайдер Н.А., Кутумова О.Ю. и др. Опыт проведения общеобразовательных мероприятий по профилактике артериальной гипертензии и инсульта для врачей первичного звена здравоохранения. Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва 2003; 35.
7. Кононова Л.И., Шнайдер Н.А., Хамнагадаев И.И. и др. Формирование отклика населения на участие в мероприятиях по профилактике артериальной гипертензии и инсульта Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва 2003; 35.

Поступила 28/12-2004

Сердечно-сосудистая заболеваемость среди военнослужащих

И.Н. Ступаков, В.И. Гербер*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Москва; *Серпуховский институт ракетных войск. Серпухов, Россия

Cardiovascular morbidity in the military personnel

I.N. Stupakov, V.I. Gerber*

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery. Moscow; *Serpukhov Institute of Rocket Forces. Serpukhov, Russia

Цель. Изучить сердечно-сосудистую заболеваемость, временную нетрудоспособность среди военнослужащих, прикрепленных к медицинской службе Серпуховского института ракетных войск, а также вопросы организации медицинской помощи.

Материал и методы. В работе использован комплекс социально-гигиенических методов: выкопировка данных из учетной и отчетной документации, экспертная оценка медицинских документов, социологические (интервьюирование медицинского персонала) и статистические методы.

Результаты. Выявлены различия в распространенности, структуре заболеваемости и временной нетрудоспособности среди военнослужащих разных возрастных групп и видов военной службы; особенности организации медицинской помощи, оказывающие влияние на показатели временной нетрудоспособности и заболеваемости.

Заключение. Для оптимизации лечебно-диагностического процесса необходима разработка отечественных рекомендаций по алгоритмам диагностики и последующей тактике ведения больных с атипичными, малосимптомными формами болезней системы кровообращения среди лиц, чья профессия связана с требованиями, предъявляемыми к трудоустройству и продолжению трудовой деятельности по специальности.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, заболеваемость военнослужащих.

Aim. To study cardiovascular morbidity, temporary disability, medical care organization in the military personnel, observed by the medical service of Serpukhov Institute for Rocket Forces.

Material and methods. A complex of social and hygienic methods was used: registry data selection, expert assessment of medical documentation, sociological survey (medical staff interview), and statistical analysis.

Results. In various age and professional profile groups of the military personnel, prevalence and structure of morbidity and temporary disability were not homogenous. Medical service organization features influenced temporary disability and morbidity levels.

Conclusion. To optimize diagnostics and treatment process, it is necessary to develop Russian guidelines on diagnostics and management of patients with atypical or mildly manifested cardiovascular disease, whose working specialty requires initial and continuous professional selection.

Key words: Cardiovascular disease, morbidity in the military personnel.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до сих пор являются ведущей причиной смертности в большинстве Европейских стран. Однако, если в развитых странах Западной Европы в структуре смертности согласно докладу ВОЗ «О состоянии здравоохранения в Европе, 2003» их частота снижается и составляет 35-45%, то в странах Восточной Европы, России и СНГ доля смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в структуре общей смертности достигает 50-60%. В структуре бремени болезней ССЗ составляют 20-21%.

В РФ за последние 15 лет отмечен значи-

тельный рост заболеваемости и смертности от ССЗ. Данная тенденция, по мнению авторов [2,5-7], обусловлена многими причинами: углубление дифференциации материальной обеспеченности населения, рост бедности, социальной напряженности, а также разрушение механизмов социальной поддержки. Показатели смертности среди мужчин намного выше, чем женщин, и это отличие настолько велико, что напоминает половозрастные различия смертности во время войн [9]. Ряд исследователей считали целесообразным и необходимым детальное изучение состояния здоровья и заболеваемости среди

© Коллектив авторов, 2005
e-mail: samor2000@mtu-net.ru

мужчин трудоспособного возраста [3,4].

Эпидемиологических исследований, выполненных до 1994г, оценивающих демографические и социальные характеристики популяции больных людей, особенности современного течения заболеваний было не так много [11]. В то же время к 2003г многие исследователи стали уделять повышенное внимание эпидемиологическим данным, в т.ч. распространенности нозологических форм, частоте госпитализаций, потребности в медикаментозной терапии.

В условиях реформирования здравоохранения, повышения требований к профилактике заболеваемости военнослужащих одной из проблем военного здравоохранения является поиск путей для выбора оптимальных вариантов медицинского обслуживания данного контингента. Однако отсутствие соответствующей информации в современных условиях затрудняет решение этой проблемы.

В связи с вышесказанным было проведено изучение распространенности ССЗ, структуры патологии, нетрудоспособности среди военнослужащих, прикрепленных к медицинской службе Серпуховского института ракетных войск.

Материал и методы

Работа выполнена на базе медицинской службы Серпуховского Института ракетных войск. Всего под наблюдением медицинской службы находится 3813 человек; из них 115 солдат, служащих по призыву, 3 тыс. курсантов и 698 военнослужащих по контракту; из служащих по контракту — 49 женщин и 649 мужчин в возрасте от 20 до 60 лет. Состояние здоровья военнослужащих по группам здоровья оценивали согласно данным годовых отчетов за 2002-2003гг; первичную заболеваемость и нетрудоспособность по классам заболеваний среди всех военнослужащих изучали по данным обращаемости за медицинской помощью. Распространенность и детальную структуру ССЗ по отдельным нозологиям оценивали среди двух групп военнослужащих ракетных войск: 1 группа — солдаты и курсанты, 2 группа — офицеры, по данным амбулаторных карт. Разделение на 2 группы связано с тем, что среди лиц < 25 лет (курсанты и солдаты) обычно имеет место низкая частота ССЗ, и вероятность отличий в структуре ССЗ среди курсантов и солдат чрезвычайно мала. Изучение распространенности БСК было основано на диспансерном осмотре и последующей в течение 2003г обращаемости за медицинской помощью. При наличии кардиологических жалоб в соответствии с оснащенностью оборудованием выполняли: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование уровня глюкозы и холестерина (ХС) крови. 4% обследованных пациентов были направлены в госпиталь для уточнения диагноза. Среди военнослужащих, состоящих под наблюдением, отсутствовали лица, перенесшие эндоваскулярные или хирургические вмешательства на сердце. При исследовании организации кардиологической помощи военнослужащим использован метод интервьюирования врачей медицинской службы и записи из выборки амбулаторных карт.

Результаты исследования

Среди прикрепленного контингента I группу здоровья имеют $80,36 \pm 3,7\%$, II — $13,99 \pm 2,27\%$ и III — $5,6 \pm 1,56\%$ лиц, находящихся под наблюдением медицинской службы Института ракетных войск. Несмотря на тот факт, что в разные годы исследования были отмечены некоторые колебания в удельном весе лиц, принадлежащих той или иной группе здоровья, статистически достоверных различий в колебаниях удельного веса каждой из групп в течение исследования не выявлено (Критерий Крускала-Уоллиса $H=0,089$, число степеней свободы = 2; $p=0,957$). Однако, поскольку подавляющее большинство прикрепленных к медицинской службе составляют курсанты и военнослужащие по призыву < 25 лет, проведена оценка влияния возраста на состояние здоровья военнослужащих по контракту (постоянный прикрепленный контингент — офицеры и прапорщики). При сравнении состояния здоровья молодых военнослужащих, проходящих службу по контракту, курсантов и солдат выявлено достоверное различие между группами (анализ таблиц сопряженности $\chi^2=50-4,053$; число степеней свободы = 2; $p=0,000$). В группе военнослужащих по призыву достоверно больше ($\chi^2=25$, $p<0,001$) лиц с III группой здоровья, что, вероятно, свидетельствует о более строгом отборе по состоянию здоровья на обучение и военную службу по контракту, чем по призыву. В то же время, несмотря на некоторые различия в долях I и III групп здоровья между курсантами и военнослужащими по контракту, статистически достоверные различия отсутствовали ($\chi^2=0,194$ с 1 степенью свободы; $p=0,659$).

Среди военнослужащих по контракту доля лиц с I группой здоровья составляет 44,1%, со II — 28,1% и с III — 27,3%. Обнаружено, что, несмотря на существующую систему организации ежегодного контроля за состоянием здоровья с последующей комиссией из рядов вооруженных сил и меры, направленные на укрепление здоровья военнослужащих, с возрастом состояние здоровья достоверно ухудшается: статистически достоверно лиц с I группой здоровья больше, чем среди двух других групп ($\chi^2=208$; $p<0,001$) (таблица 1).

С каждым последующим возрастным десятилетием число лиц с I группой здоровья сокращается почти вдвое и, соответственно, растет число лиц со II и III группами здоровья; это различие статистически достоверно.

В структуре всех случаев первичных обращений за медицинской помощью БСК занимают среди солдат и курсантов 14 ранговое место, среди офицеров — 4 ранговое место. Количество первичных обращений от всех обращений за медицинской помощью при БСК среди военнослужащих составило 11,5%: среди курсантов — 0,3%, солдат — 0,4%, офицеров — 12% (таблица 2). В РФ в 2003г доля первичных обращений по поводу БСК составила 13,4% от общей заболеваемости.

В таблице 2 представлен удельный вес каждого класса болезней от общего числа первичных обращений за медицинской помощью внутри каждой группы военнослужащих. Несмотря на различия в удельном весе любого класса болезней у военнослужащих, это различие, определенное методом Пирсона с помощью таблиц сопряженности, оказалось статистически недостоверным. Одновременно при определении числа первичных обращений от

всех зарегистрированных БСК, выявленных при диспансеризации и в течение года по обращаемости, обнаружено, что доля первичных обращений при БСК составила среди курсантов 57%, солдат — 14%, офицеров — 11%, что свидетельствует о распространенности хронических форм БСК среди офицерского состава.

Распространенность хронических форм ССЗ — артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), среди военнослужащих по данным диспансерного осмотра составила 3,02 на 100, среди военнослужащих в возрасте 25-55 лет — 16,1 на 100, из них у 26% имело место сочетание АГ и ИБС.

Более 95% БСК среди военнослужащих, зарегистрированных при диспансеризации и по обращаемости в 2003г, отмечено в возрасте > 25 лет. В то же время число ССЗ среди курсантов и солдат незначительно (4,1%), что, безусловно, связано как с возрастом, так и медицинским отбором лиц на военную службу и обучение в

Таблица 1

Состояние здоровья военнослужащих по контракту в разных возрастных категориях

Показатель	Возрастные категории			Итого	Достоверность различий между группами 30-40 лет и > 40 лет
	<30, n (%)	30-40, n (%)	>40, n (%)		
I группа здоровья	117(94%)	132(46%)	37(15,4%)	286	$\chi^2=50$ p<0,001
II группа здоровья	6(5%)	78(27,6%)	102(42,3%)	186	$\chi^2= 11$ p<0,001
III группа здоровья	1(1%)	74(26,4%)	102(42,3%)	177	$\chi^2= 13$ p<0,001
Итого	124(100%)	284(100%)	241(100%)	649	

Таблица 2

Структура первичной обращаемости в медсанчасть среди военнослужащих по классам заболеваний (в %)

Наименование классов заболеваний	Курсанты	Офицеры	Солдаты
Инфекционные и паразитарные болезни	4,6%	0,4%	4,8%
Новообразования	0,4%		0,4%
Болезни эндокринной системы	0,1%	0,8%	1,1%
Психические расстройства	0,3%	0	1,1%
Болезни нервной системы	0	1,7%	1,1%
Болезни системы кровообращения	0,3%	12,0%	0,4%
Болезни органов дыхания	63,0%	23,6%	30,1%
Болезни органов пищеварения	6,8%	3,3%	7,4%
Болезни мочеполовой системы	3,9%	0,4%	4,0%
Травмы	7,1%	12,8%	19,9%
Болезни глаза	1,1%	6,6%	1,1%
Болезни уха	4,9%	29,8%	7,7%
Болезни кожи и подкожной клетчатки	5,5%	0,8%	10,3%
Болезни костно-мышечной системы	1,8%	1,2%	10,4%
Прочие	0,2%	6,6%	0,3%
Всего	100%	100%	100%

высших учебных заведениях. В таблице 3 представлена структура БСК среди курсантов, солдат и офицеров. Различия в распространенности каждой нозологии среди сравниваемых групп статистически достоверны (определенные методом Пирсона $\chi^2 > 10$; $p < 0,0001$).

Наблюдаются различия в частоте патологии, встречающейся в разном возрасте. Среди военнослужащих < 25 лет (курсанты и солдаты) преобладают болезни, классифицируемые в рубрике «другие» — вегетососудистая дистония и миокардит.

Однако, в целом структура ССЗ среди военнослужащих близка к общероссийской: в 61% случаев причинами обращений за медицинской помощью при ССЗ были ИБС и АГ. Среди военнослужащих >25 лет (офицеры) доля АГ и ИБС составила 62,4%. В РФ АГ в заболеваемости БСК среди взрослых в 2003г имела 30%; ИБС — 26%.

В структуре АГ преобладают «мягкие формы»: только у 4,4% зарегистрировано диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 110 мм рт.ст.

Обращают внимание особенности ИБС у военнослужащих. Отсутствие у военнослужащих с ИБС случаев инфаркта миокарда (ИМ) связано с малочисленностью прикрепленного контингента, молодым возрастом, спецификой учета и допуска к работе обследуемого контингента. При перенесенном ИМ пациент подлежит медицинскому освидетельствованию с рекомендациями изменения характера работы. Подавляющее большинство случаев ИБС классифицировались как «другие формы ИБС», поэтому была дана экспертная оценка всех случаев этих «других форм ИБС» согласно амбулаторным картам военнослужащих. Это оказались случаи, которые врачи не могли расценить как типичную стенокардию, ИМ, острый коронарный синдром. В результате анализа было выявлено, что врачи диагностировали ИБС при

обращении за медицинской помощью военнослужащих > 40 лет, когда имели место:

- жалобы на атипичные боли в области сердца, с наличием 1 или более факторов риска (ФР) и отсутствием (или неспецифическими) изменений на ЭКГ;
- жалобы на атипичные боли в области сердца в сочетании с желудочковыми или наджелудочковыми экстрасистолами, выявленными на ЭКГ;
- пароксизмы мерцания предсердий;
- жалобы на одышку при физических нагрузках (при отсутствии симптомов, указывающих на возможность одышки за счет других заболеваний сердца или поражения других органов и систем, например, хронические неспецифические заболевания легких, анемия).

Причину такого подхода при интервьюировании врачи объясняли тем, что невозможно исключить атипичное течение ИБС на основании жалоб, ЭКГ и ЭхоКГ в покое, учитывая возраст и присутствие ФР. В то же время врачи высказывали сомнение в целесообразности выполнения в таких случаях нагрузочных тестов и коронароангиографии (КАГ). Как правило, пациентам рекомендовали изменить пищевой режим в плане соблюдения антиатеросклеротической диеты, бросить курить при наличии вредной привычки, контролировать АД.

Среди всех обращений за медицинской помощью 13% были связаны с потерей трудоспособности. Число случаев лечения в стационаре среди курсантов и солдат достоверно выше, чем среди офицеров ($\chi^2 = 3,8$; $p < 0,05$); 99% дней нетрудоспособности среди солдат и курсантов связаны со стационарным лечением, среди офицеров — 84%. Среднее число дней на 1 случай нетрудоспособности выше среди курсантов и солдат — $22,7 \pm 3,5$, чем среди офицеров — $14,8 \pm 2,9$ ($p < 0,05$). Наибольшее число

Таблица 3

Удельный вес нозологических форм ССЗ в структуре БСК среди военнослужащих

Наименование нозологических форм болезней	Курсанты и солдаты		Офицеры	
	Абс. число (n)	%	Абс. число (n)	%
АГ	2	18,18%	64	24,52%
ИБС: стенокардия	0	0,00%	1	0,38%
ИБС: другие формы	0	0,00%	98	37,55%
Другие	9	81,82%	41	15,71%
ЦВБ	0	0,00%	57	21,84%
Всего	11	100%	261	100%

Примечание: ЦВБ — цереброваскулярные болезни.

дней нетрудоспособности было вызвано воспалительными заболеваниями сердца (миокардит, перикардит), потребовавшими стационарного лечения.

Обсуждение

Следует отметить, что показатели здоровья среди исследуемого контингента сопоставимы с результатами, полученными другими исследователями на другом контингенте военнослужащих. По данным медосмотра 54,2% военнослужащих — контрактников, проходящих службу в условиях военно-морского базирования, отнесены к I группе здоровья («здоровые» лица); 22,2% лиц — ко II («практически здоровые») и 23,6% лиц — к III («имеют хронические заболевания») [1].

Обращает внимание, что среди военнослужащих имеет место высокий удельный вес «других форм ИБС» — 37%; все формы «стенокардии» составляют 0,4%. Выявленные результаты обусловлены, с одной стороны, спецификой работы изучаемого контингента — при развитии у военнослужащих жизнеугрожающей или инвалидизирующей патологии, состояний, препятствующих выполнению интенсивных физических и психологических нагрузок, они подлежат медицинскому освидетельствованию с последующими рекомендациями об изменении характера трудовой деятельности; с другой стороны, существующими сложностями дифференциальной диагностики между атипичными, безболевыми формами ИБС и кардиалгиями другой этиологии у мужчин среднего возраста. В реальной клинической практике отсутствует система установления диагноза согласно определенным критериям, таким как в некоторых зарубежных эпидемиологических исследованиях «Диагностика ИБС основывалась на выявлении одного или нескольких следующих признаков: результаты КАГ, свидетельствующие о тяжелой ИБС (окклюзия более одного крупного сосуда 70%); ИМ в анамнезе; результаты нагрузочных проб, свидетельствующих о наличии преходящей ишемии миокарда. Основными клиническими критериями служили: стенокардия напряжения стабильного течения при наличии хотя бы одного ангинозного приступа в течение последних 4 недель до начала исследования. Диагноз стенокардии напряжения ставился при присутствии загрудинных давящих ощущений, при наличии или отсутствии иррадиации их в левую руку, нижнюю челюсть или шею, купирующихся

в покое или после приема нитроглицерина и являющихся следствием атеросклеротического поражения коронарных артерий. Трактовка врачами медицинской службы кардиологических жалоб и изменений на ЭКГ, вероятно, связана со сложившимися особенностями практической работы и с тем, что точка разделения, на которой заканчивается норма и начинается патология, часто выбирается врачами произвольно [10]. Нельзя исключить, что недостаточно широкое назначение в РФ КАГ во всех случаях неясных кардиалгий, а также страх врачебной ошибки, особенно при обследовании описываемого контингента, способствуют гипердиагностике ИБС и неадекватной интерпретации клинического состояния пациента. Конечно, учитывая данные анамнеза и эпидемиологические факторы, можно предсказать в 84% случаях будет ли у больного при КАГ обнаружены гемодинамически значимые поражения коронарных артерий. Но известно и другое: при атипичных для стенокардии болях в 50% случаев они обусловлены некоронарогенными причинами. Целесообразность использования проб с физической нагрузкой при атипичных болях у мужчин молодого и среднего возраста с хорошей физической подготовкой вызывает споры. В начале 90-х годов было отмечено, что ЭКГ при физической нагрузке существенно не влияет на результаты диагностики. Только у 20% больных результаты нагрузочного теста приводили к изменению лечебной тактики, иными словами значительно увеличивали вероятность наличия ИБС, но в 1/3 случаев результаты теста вводили врача в заблуждение. Следовательно, в общей сложности на основании нагрузочных проб только у 6% больных врач обоснованно может изменить тактику ведения больного [8]. Существует мнение, что наличие поражения коронарных артерий при КАГ не является гарантией того, что атипичные для стенокардии боли связаны с выявленными анатомическими изменениями сосудов. Стресс-ЭхоКГ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью результатов, но этот метод дорогостоящий; соответствующей аппаратурой и специалистами обеспечены далеко не все медицинские учреждения. В настоящее время отсутствуют отечественные рекомендации по алгоритму диагностики, интерпретации и последующей тактики ведения больных с атипичными, малосимптомными формами ИБС у лиц, чья профессия связана с повышенными

требованиями, предъявляемыми к трудоустройству и трудовой деятельности по специальности. Среди такого контингента назначение в качестве скрининга проб с физической нагрузкой обязательно, но при наличии положительных или сомнительных результатов теста необходимо выполнение стресс-ЭхоКГ.

Большее число случаев и дней стационарного лечения среди солдат и курсантов по сравнению с офицерами объясняется тем, что существующая в вооруженных силах система организации медицинской помощи направлена на минимизацию возможных негативных последствий болезней на состояние здоровья именно молодых военнослужащих, несмотря на тот факт, что среди лиц более молодого возраста меньше вероятность жизнеугрожающих и инвалидизирующих ССЗ. Вероятно, существует некоторое отличие в структуре и длительности нетрудоспособности среди военнослужащих и гражданского населения, обусловленное особенностями рода деятельности и подходами к организации медицинской помощи.

Выводы

- Состояние здоровья солдат достоверно хуже состояния здоровья курсантов и военнослужащих по контракту (в возрасте <30 лет), что связано с различиями в критериях отбора на военную службу для разных контингентов военнослужащих; состояние здоровья военнослужащих ухудшается с возрастом.
- В структуре всех случаев первичных обращений за медицинской помощью БСК занимают среди солдат и курсантов 14 ранговое место, среди офицеров — 4 ранговое место; при БСК доля первичных обращений составляет среди курсантов 57%; солдат — 14%, офицеров — 11%; это свидетельствует о том, что в структуре первичных обращений преобладают острые заболевания, а в общей структуре БСК преобладают хронические формы особенно, среди офицерского состава.
- Среди военнослужащих <25 лет причинами обращения за медицинской помощью служат вегетососудистая дистония и воспалительные поражения сердца, среди военнослужащих >25 лет преобладают АГ и атипичные формы ИБС; распространенность хронических форм ССЗ — АГ и ИБС среди военнослужащих по данным диспансерного осмотра составила 3,02 на 100, среди военнослужащих в возрасте 25-55 лет — 16,1 на 100; при АГ преобладают «мягкие формы»: только у 4,4% обнаружено ДАД ≥ 110 мм рт.ст.
- Организация допуска к выполняемой работе объясняет отсутствие в структуре заболеваемости прикрепленного к медицинской службе контингента военнослужащих тяжелых (инвалидизирующих и жизнеугрожающих) форм БСК.
- Отсутствие практики использования диагностических критериев и относительная редкость выполнения КАГ, нагрузочных проб, в т.ч. стресс-ЭхоКГ, для уточнения диагноза приводит к неадекватно высокому удельному весу «других форм ИБС» в структуре ИБС.
- Особенности организации медицинской помощи служат причиной того, что число дней на 1 случай нетрудоспособности и количество случаев стационарного лечения среди курсантов и солдат достоверно выше, чем среди офицеров.

Литература

1. Винокуров В.Л., Клименко Г.Я., Мазуров И.Н., Чопоров О.Н. Медико-социальный портрет военнослужащих, проходящих службу в условиях военно-морского базирования, по данным выборочного исследования. *Воен-мед ж* 2003; 3: 23-5.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2002 г. Пресс-релиз ЕРБ ВОЗ/15/02 Копенгаген, 17 сентября 2002 года.
3. Измеров Н.Ф. Концепция, структура и механизм реализации федеральной программы «Здоровье работающего населения России на 2004-2015 год. *Аналит вест* 24(217): 14-21.
4. Колесников С.И. Законодательное обеспечение охраны здоровья и социального благополучия работающего населения России. *Аналит вест* 24(217): 26-30.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине 20 столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. *Кардиология* 2000; 6: 4-8.
6. Стародубов В.И., Иванова А.В., Семина В.Г., и др. Здоровье нации. Динамика и прогнозы здоровья населения России в социальном контексте 90-х годов. *Главврач* 2002; 8: 13-32.
7. Стародубов В.И., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Вилков И.М. Социально-экономические проблемы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с позиции общественного здоровья. *Пробл территор здравоохран.* Москва 2002. Сб науч тр ЦНИИОИЗ, вып 2; 123-9.
8. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. Москва «Медицина» 1995; I и II т.
9. Школьников В.М., Андреева Е.М., Малева Т.М. Неравенство и смертность в России. Московский Центр Карнеги. Москва 2000; 21с.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Москва «Медиа Сфера» 1998; 347с.
11. Pepine C, Abrams J, Marks RG, et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 74: 226-31.

Поступила 28/10-2004

Концептуальные подходы к коррекции нарушений церебрального кровотока у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе

В.В. Якусевич¹, М.Е. Можейко^{2,3}, Н.В. Сударева^{2,3}

¹Ярославская государственная медицинская академия; ²Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн; ³Областной кардиологический центр по профилактике и лечению осложнений артериальной гипертонии. Ярославль, Россия

Conceptual approaches to cerebral blood flow correction in postmenopausal women with arterial hypertension

V.V. Yakusevich¹, M.E. Mozeyko^{2,3}, N.V. Sudareva^{2,3}

¹Yaroslavl State Medical Academy; ²Yaroslavl Regional Clinical Hospital for Army Veterans; ³Regional Cardiology Center for Prevention and Treatment of Arterial Hypertension Complications. Yaroslavl, Russia

Цель. Оценить особенности мозгового кровотока и обмена холестерина (ХС) у женщин с артериальной гипертонией (АГ), находящихся в периоде постменопаузы; изучить динамику параметров церебрального кровотока и показателей липопротеидограммы у этих больных на фоне 6-месячной антигипертензивной и липотропной терапии.

Материал и методы. Обследованы 47 женщин с АГ I–II степеней, находящихся в периоде постменопаузы. В клинической картине у больных преобладали симптомы цереброваскулярной патологии. Пациентки были разделены на группы: монотерапия моэксиприлом в дозе 7,5–15 мг назначалась 15, фозиноприлом в дозе 10–20 мг – 15 пациентам. Женщинам с исходной дислипидемией к антигипертензивной терапии добавляли липидснижающий препарат аторвастатин в дозе 10 мг. В сочетании с моэксиприлом аторвастатин получали 10 пациенток, с фозиноприлом – 7 женщин. В начале исследования и через 6 месяцев всем обследуемым выполнялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и исследовалась липопротеидограмма.

Результаты. Исходно было выявлено увеличение систолической скорости кровотока (S), снижение пульсового индекса (PI) и повышение индекса сопротивления церебральных сосудов (RI) у больных АГ относительно показателей возрастной нормы. На фоне 6-месячной терапии антигипертензивными препаратами у пациенток наблюдалось уменьшение S, нарастание PI и снижение RI, значимых различий по параметрам церебральной гемодинамики у получавших разные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, не наблюдалось. Однако положительная динамика была более выражена в группе комбинированной терапии антигипертензивным и липотропным препаратами. Позитивные изменения церебральной гемодинамики у этих пациенток сопровождались значительными изменениями липидного спектра крови и улучшением качества жизни.

Заключение. Для женщин с длительно протекающей АГ характерно ухудшение церебральной гемодинамики. Наиболее позитивное влияние на показатели церебральной перфузии оказывает комбинированное лечение антигипертензивным и липотропным препаратами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, постменопаузальный период, церебральный кровоток, моэксиприл, фозиноприл, аторвастатин.

Aim. To assess cerebral blood flow and cholesterol (CH) metabolism in postmenopausal women with arterial hypertension (AH); to evaluate dynamics of cerebral blood flow and lipid profile during 6-month antihypertensive and hypolipidemic therapy.

Material and methods. Postmenopausal women (n=47) with Stage I–II AH were examined. Leading clinical symptoms were explained by cerebrovascular pathology. All participants were divided into two groups: moexipril monotherapy (7.5–15 mg/d; n=15) and fosinopril monotherapy (10–20 mg/d; n=15). Women with dyslipidemia were administered atorvastatin, 10 mg/d: 10 patients in moexipril group, and 7 in fosinopril group. At baseline and 6 months later, Doppler ultrasound and lipoprotein profile assessment were performed in all participants.

Results. At baseline, increased systolic blood flow velocity (S), decreased pulse index (PI), and increased cerebral vascular resistance index (RI) were observed in hypertensive women, comparing to age-specific normal levels. Six-month antihypertensive therapy was associated with S decrease, PI increase, and RI reduction, without any significant difference in cerebral hemodynamics parameters between two groups. At the same time, positive dynamics was more manifested in combined antihypertensive and hypolipidemic treatment. In these patients, cerebral hemodynamics improvement was combined with improvements in lipid profile and quality of life.

Conclusion. In women with long-term AH duration, cerebral hemodynamics is typically disturbed. Combined antihypertensive and hypolipidemic therapy has the greatest beneficial effect on cerebral perfusion.

Key words: Arterial hypertension, postmenopause, cerebral blood flow, moexipril, fosinopril, atorvastatin.

Артериальная гипертония (АГ) остается одним из наиболее значимых, но потенциально устранимых факторов риска (ФР), оказывающих существенное влияние на развитие таких серьезных осложнений, как мозговой инсульт (МИ), цереброваскулярная недостаточность и инфаркт миокарда (ИМ). В последние годы специалисты проявляют оправданный интерес к проблемам АГ у женщин в постменопаузе.

Утрата гормональной активности у этих пациенток обуславливает формирование: нарушений липидного спектра крови — повышение содержания общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) [6,8]; прогрессирование «приливного» симптомокомплекса, возникновение изменений в сосудах — снижение продукции простациклина, увеличение уровня эндотелина, уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [2,9]. АГ относится к поздним обменным заболеваниям климактерия и является одной из составляющих так называемого «постменопаузального метаболического синдрома» (ПМС). В настоящее время известно, что в это понятие также входят андронное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа (СД-2) и постменопаузальный остеопороз. Сочетание этих признаков у женщин в постменопаузальном периоде позволяет отнести данную когорту пациенток в группу высокого риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время в качестве приоритета в лечении АГ рассматривается не только возможность достижения целевых уровней артериального давления (АД), но и снижения риска осложнений АГ, улучшения качества жизни (КЖ) больных. Учет имеющихся у больной ФР важен, т.к. не все антигипертензивные препараты одинаково действуют на мозговой кровоток.

Наиболее изученным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) у женщин в постменопаузальном периоде

является моэксиприл, обладающий отчетливым антигипертензивным и достаточно выраженным органопротективным действиями. В отличие от других антигипертензивных препаратов, ему присуще благоприятное влияние на процессы кальциевого обмена. Терапия моэксиприлом предотвращает потери костной ткани вследствие подавления активности остеокластов, что, безусловно, замедляет развитие остеопороза [5]. Результаты программ ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии), ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ (моноприла) в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения) и ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в Амбулаторном лечении больных Сердечно-Ой Недостаточностью) свидетельствуют об эффективности контроля АД на фоне лечения фозиноприлом [4].

Представляет интерес исследование влияния этих препаратов на показатели церебральной гемодинамики у указанной категории больных. Многочисленные сведения о плейотропных сосудистых эффектах статинов позволяют предполагать, что сочетание иАПФ и статина продемонстрирует более выраженную позитивную динамику при церебральных гемодинамических нарушениях [3].

Одним из наиболее доступных и информативных методов исследования мозгового кровотока является ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов. Диагностическая достоверность этого метода составляет 94-98%, специфичность — 99%, чувствительность — 98%, что сравнимо с результатами ангиографии [1,7]. УЗДГ мозговых сосудов может использоваться с целью диагностики нарушений церебрального кровотока и динамического наблюдения эффективности кардиотропной терапии. Основное внимание уделяется таким параметрам как систолическая скорость кровотока (S) и отношение систолической и диастолической

скоростей (S/D — индекс Стюарта), характеризующим скоростные показатели гемодинамики в зависимости от степени выраженности стенотических поражений; пульсовой индекс (PI), индекс сопротивления (RI) и степень стеноза (SB) свидетельствуют о тоне и сопротивлении интра- и экстракраниальных сосудов.

Интерес представляет динамическое изучение параметров мозгового кровотока у пациентов из групп высокого риска развития церебральных осложнений, в частности у женщин с АГ в постменопаузальном периоде. Проведено исследование по изучению в течение 6 месяцев церебральной гемодинамики у женщин в постменопаузе на фоне приема одного из двух иАПФ: моэксиприла (Моэкс®, Шварц Фарма АГ, Германия) и фозиноприла (Моноприл®, Бристол-Майерс Сквибб, США) в режиме монотерапии и в комбинации с липотропным препаратом аторвастатином.

Цель исследования — оценить особенности мозгового кровотока и обмена ХС у женщин с АГ, находящихся в периоде постменопаузы, изучить динамику параметров церебрального кровотока и показателей липопротеидограммы у этих больных на фоне 6-месячной антигипертензивной и липотропной терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 47 женщин, средний возраст $63,6 \pm 2,5$ года, находящихся в периоде постменопаузы, длительность которой на момент начала исследования — $9,3 \pm 0,5$ лет, с I (n=9) и II (n=38) степенями АГ согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. В клинической картине у больных преобладали симптомы цереброваскулярных расстройств: головная боль, головокружение, шум в ушах. В исследование не были включены больные с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. После 10-дневного «отмывочного» периода 25 исследуемым женщинам назначали терапию моэксиприлом в режиме монотерапии; первоначальная доза препарата — 7,5 мг; 22 больные начинали с приема фозиноприла в дозе 10 мг. Выбор иАПФ производился случайно по принципу поочередного включения пациенток в исследование. Через 10 дней монотерапии в случае недостаточного антигипертензивного эффекта доза моэксиприла увеличивалась до 15 мг, фозиноприла — до 20 мг. После подбора терапии АД измеряли во время амбулаторного приема 1 раз в три недели. В начале исследования и через 6 месяцев всем женщинам выполнялась липопротеидограмма с определением содержания ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ТГ и индекса атерогенности (ИА). Определение показателей липидного спектра крови производилось с помощью стандартных наборов на программируемом биохимическом фотометре FP-901M (Labsystems, Финляндия). В том случае, если исходные показатели липидного профиля превышали принятые нормы, антигипертензивная терапия дополнялась аторвастатином в дозе 10 мг (n=17). Состояние церебрального кровотока оценивали с помощью УЗДГ на диагностическом комплексе «Полярон» (Россия). Во время исследования определялись S, отношение S/D — индекс Стюарта,

Таблица 1

Показатели мозгового кровотока на фоне терапии моэксиприлом (I группа) у женщин с АГ в постменопаузе

Характеристика кровотока	ВСАП	ВСАЛ	НБАП	НБАЛ	ОСАП	ОСАЛ	ПАП	ПАЛ
S, см/с исходно	62±3,6	67±4,2	17±1,8	16±1,1	56±2,4	51±2,2	44±4,8	47±4,4
S, см/с через 6 месяцев	58±3,5*	63±3,6*	17±1,6	16±0,79	55±1,4*	55±3,6	42±4,5*	43±3,7
S/D исходно	2,68±0,26	3,25±0,18	2,63±0,37	2,46±0,20	2,85±0,06	2,7±0,07	2,39±0,15	2,30±0,16
S/D через 6 месяцев	2,54±0,26*	3,23±0,24	2,04±0,20	2,30±0,17	1,96±0,05	1,62±0,02*	2,19±0,10*	2,12±0,14*
RI исходно	0,65±0,04	0,68±0,02	0,53±0,05	0,56±0,04	0,65±0,06	0,6±0,03	0,56±0,03	0,56±0,05
RI через 6 месяцев	0,63±0,04*	0,64±0,02*	0,46±0,04	0,54±0,04*	0,7±0,08	0,61±0,05	0,53±0,03*	0,51±0,04
PI исходно	1,19±0,12	1,33±0,09	0,97±0,14	0,89±0,08	1,06±0,07	1,10±0,07	0,85±0,06	0,98±0,14
PI через 6 месяцев	1,30±0,12*	1,35±0,10	0,94±0,14	0,95±0,08	1,24±0,08*	1,19±0,06	0,90±0,06*	0,99±0,11
SB исходно	34,53±5,7	41,14±5,8	64,40±6,8	69,0±3,6	53,75±7,3	51,3±6,9	50,8±5,6	60,2±5,2
SB через 6 месяцев	42,07±6,1	33,5±5,5	55,6±9,8	66,6±3,0	54,48±7,6	43,7±6,5	55,5±6,0	61,2±4,4

Примечание: * - достоверность различий $p \leq 0,05$; ВСАЛ, ВСАП — левая и правая ВСА; НБАЛ, НБАП — левая и правая надблоковые артерии; ОСАЛ, ОСАП — левая и правая ОСА; ПАЛ, ПАП — левая и правая ПА.

Таблица 2

Показатели мозгового кровотока на фоне терапии фозиноприлом (II группа) у женщин с АГ в постменопаузе

Характеристика кровотока	ВСАП	ВСАЛ	НБАП	НБАЛ	ОСАП	ОСАЛ	ПАП	ПАЛ
S, см/с исходно	71±2,55	85,2±1,8	15,4±1,07	17,5±0,56	59,2±7,58	63,0±6,0	61,8±4,7	67,4±7,48
S, см/с через 6 мес.	67,6±2,62*	81±1,4	14,0±0,04	16,2±0,6*	56,6±7,1*	60,0±5,7*	58,2±4,2*	65,6±6,85
S/D исходно	2,80±0,25	4,14±0,41	2,41±0,15	1,65±0,18	3,04±0,26	3,45±0,19	2,76±0,19	2,79±0,69
S/D через 6 мес.	2,76±0,23	4,03±0,38	2,14±0,18*	1,62±0,16	2,98±0,22	3,35±0,19	2,57±0,18*	2,67±0,59
RI исходно	0,66±0,04	0,72±0,03	0,58±0,03	0,43±0,06	0,69±0,02	0,67±0,03	0,65±0,04	0,59±0,06
RI через 6 мес.	0,63±0,04*	0,66±0,03*	0,54±0,03*	0,41±0,06*	0,67±0,02*	0,61±0,01	0,59±0,04*	0,55±0,06*
PI исходно	1,36±0,18	1,6±0,15	0,94±0,1	0,73±0,13	1,31±0,14	1,19±0,17	1,23±0,1	1,13±0,17
PI через 6 мес.	1,43±0,26	1,65±0,14	1,03±0,07	0,81±0,13*	1,34±0,13*	1,22±0,17	1,23±0,1	1,21±0,16*
SB исходно	47,2±4,53	56,8±13,04	65,8±2,4	76,8±0,58	45,6±8,64	47,4±12,4	52,6±14,4	60,0±10,2
SB через 6 мес.	46,0±4,3	55,8±13,0*	64,6±1,96	75,8±0,59*	45,6±7,84	47,0±12,3	51,6±14,0	57,2±9,4

Примечание: * - достоверность $p < 0,05$.

SB, RI, PI по общим и внутренним сонным, надблоковым и позвоночным артериям.

Таким образом, в начале исследования пациентки были разделены на четыре группы: монотерапия мозексиприлом в дозе 7,5-15 мг была назначена 15 женщинам (I группа), монотерапия фозиноприлом в дозе 10-20 мг — 15 больным (II группа), комбинированную терапию мозексиприлом и аторвастатином получали 10 женщин (III группа), фозиноприлом и аторвастатином — 7 больных (IV группа).

При статистической обработке результатов использовали программы Biostat с применением парного критерия Стьюдента для множественных сравнений. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сформированные 4 группы пациенток не различались по возрасту и исходной величине систолического (САД) и диастолического АД (ДАД).

По результатам клинического наблюдения к концу 6 месяца исследования целевого уровня АД достигли 40 пациенток (85%).

Исходные цифры АД у исследуемых в I группе составляли: САД — 155,29±7,4 мм рт.ст., ДАД — 92,35±6,2 мм рт.ст., после 6 месяцев лечения САД — 126,05±5,7 мм рт.ст., ДАД — 82,88±6,9 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Женщины из II группы начинали исследование с САД 160,12±5,3 мм рт.ст., ДАД 95,0±2,7 мм рт.ст., заканчивали с САД 132,59±5,6 мм рт.ст., ДАД 87,22±7,3 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

У пациенток III группы САД на момент начала исследования было 158,42±7,3 мм рт.ст., ДАД — 94,46±8,2 мм рт.ст., через 6 месяцев САД снизилось до 123,45±4,9 мм рт.ст., ДАД — до 80,67±5,8 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

В IV группе исходное САД — 159,98±7,4 мм рт.ст., ДАД — 98,78 мм рт.ст., к концу исследования АД снизилось до 138,51±2,6 мм рт.ст. и 86,50±4,7 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). У 2 женщин (4%) на фоне приема мозексиприла

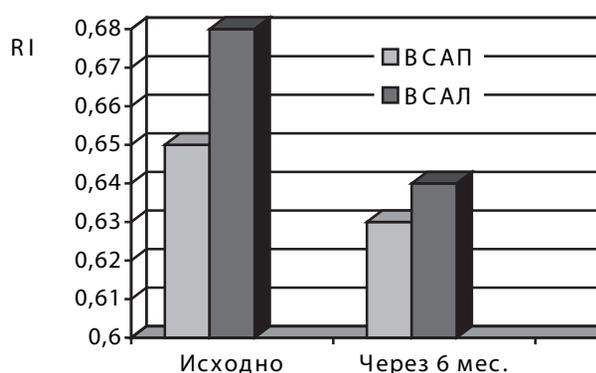


Рис. 1 Динамика RI по ВСА на фоне лечения мозексиприлом

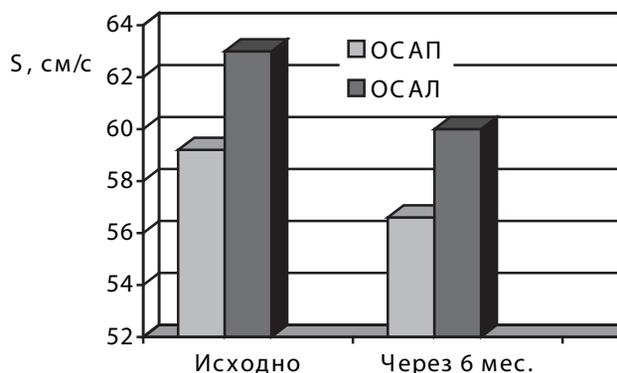


Рис. 2 Динамика систолической скорости кровотока (S) по ОСА при лечении фозиноприлом

Показатели липидного спектра крови на фоне 6-месячной терапии

Показатели липидограммы	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ОХС	5,15±0,13	5,03±0,12*	5,20±0,09	4,99±0,08*	6,68±0,35	5,59±0,25*	7,08±0,37	5,99±0,17*
ЛВП	1,0±0,02	1,04±0,03	1,02±0,02	1,01±0,02	0,95±0,02	1,13±0,09	1,01±0,02	1,03±0,03
ЛНП	3,17±0,16	2,83±0,11*	3,37±0,11	3,25±0,12*	4,6±0,03	4,4±0,07*	4,75±0,29	4,33±0,32*
ТГ	1,65±0,18	1,37±0,25*	2,18±0,08	1,93±0,10	2,97±0,85	2,28±0,62*	2,87±0,13	2,45±0,08*

Примечание: * - достоверность $p < 0,05$.

и у 1 пациентки (2%) на фоне приема фозиноприла появился сухой кашель, потребовавший отмены препаратов.

По результатам УЗДГ экстракраниальных сосудов у 11 больных (23% от общего числа больных) на момент начала исследования были обнаружены стенотические изменения позвоночных артерий (ПА). Наиболее выраженные нарушения наблюдались при исследовании внутренних сонных артерий (ВСА) — у 8 пациенток (17%) диагностированы атеросклеротические изменения магистральных сосудов головы и стенозы ВСА порядка 50% и более.

Результаты УЗДГ мозговых сосудов свидетельствуют о том, что для женщин с АГ в постменопаузальном периоде характерны изменения мозговой гемодинамики, причем наиболее выражены отклонения скоростных параметров — S, индекс Стюарта S/D, наблюдались по ВСА. Там же и в общих сонных артериях (ОСА) обнаружены наибольшие изменения показателей сопротивления RI и RI (таблица 1).

На фоне 6-месячной терапии в I и II группах нормализация АД сопровождалась значительным улучшением мозгового кровотока. В I группе на фоне терапии моэксиприлом происходило достоверное снижение S по ОСА и ВСА, по ПА;

наблюдалась положительная динамика показателей сопротивления в виде увеличения значений RI и снижения RI (таблица 1, рисунок 1).

У женщин, лечившихся фозиноприлом (II группа) также отмечены позитивные изменения по показателям церебральной гемодинамики: на фоне лечения снижалась S по ВСА, ОСА, ПА, достоверно снижался RI по экстракраниальным сосудам, нарастали значения RI (таблица 2, рисунок 2).

У пациенток I и II групп за 6 месяцев лечения не ухудшались показатели липидограммы; достоверное снижение уровней ОХС, ЛНП и ТГ, незначительное увеличение содержания ХС ЛВП, видимо, были связаны с соблюдением больными рекомендаций по гипохолестериновой диете (таблица 3, рисунки 3 и 4).

У женщин, лечившихся антигипертензивными препаратами — моэксиприлом или фозиноприлом, в комбинации с липид-снижающим средством — аторвастатином в дозе 10 мг, наблюдалась более выраженная динамика скоростных показателей мозгового кровотока и индексов сопротивления. Происходило уменьшение S по всем исследуемым артериям, снижение индекса Стюарта и RI, нарастали величины RI (таблица 4). Эти изменения сопровождались улучшением параметров липидограммы:

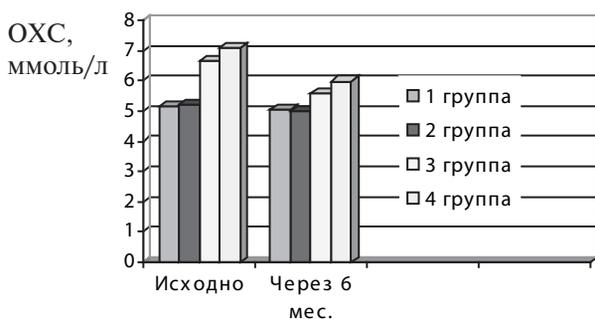


Рис. 3 Динамика содержания ОХС на фоне проводимой терапии

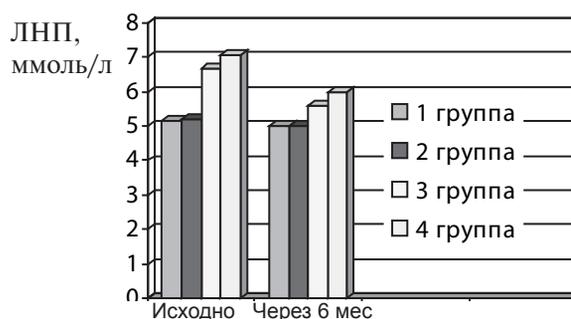


Рис. 4 Динамика содержания ЛНП на фоне проводимой терапии

Таблица 4

Показатели церебральной гемодинамики у женщин с АГ в постменопаузе на фоне 6-месячной кардиотропной терапии (% изменений в сравнении с исходными данными)

Исследуемая артерия	Процент изменений							
	Моэксиприл				Моэксиприл+Аторвастатин			
	S	S/D	PI	RI	S	S/D	PI	RI
ВСАЛ	-5	-1	+2	-8	-5	-3	+2	-5
ВСАП	-5	-5	+9	-5	-8	-5	+8	-9
НБАЛ	-1	-6	+7	-3	-5	-6	+8	-2
НБАП	-2	-23	+3	-13	-7	-15	+7	-18
ОСАЛ	-2	-5	+8	-2	+1	-7	+4	-4
ОСАП	-4	-3	+18	-2	-4	-4	+8	+5
ПАЛ	-9	-8	+2	-9	-11	-10	+4	-2
ПАП	-4	-8	+6	-46	-6	-8	+7	-26
	Фозиноприл				Фозиноприл+Аторвастатин			
ВСАЛ	-5	-3	+3	-8	-6	-3	+6	-7
ВСАП	-5	-1	+5	-4	-5	-5	+5	-3
НБАЛ	-8	-2	+11	-5	-9	-4	+9	-7
НБАП	-9	-13	+10	-4	-9	-10	+14	-8
ОСАЛ	-3	-3	+3	-9	-7	-8	+8	-4
ОСАП	-4	-2	+2	-3	-4	-3	+4	-4
ПАЛ	-3	-4	+7	-8	-3	-5	+5	-11
ПАП	-6	-7	0	-10	-5	-7	+3	-9

достоверно снижались уровни ОХС, ЛНП и ТГ, увеличивалось содержание ЛВП (таблица 3, рисунки 3 и 4).

На фоне проводимой терапии больные обеих групп отмечали улучшение КЖ в плане уменьшения церебральной симптоматики. В тех случаях, когда жалобы больных сохранялись, женщины отмечали значительно меньшую степень выраженности симптомов (рисунок 5).

Выводы

- У женщин постменопаузального периода на фоне дефицита женских половых гормонов имеет место высокая распространенность АГ и изменений липидного профиля крови.

- Для женщин с длительно протекающей АГ характерно ухудшение мозговой гемодинамики, сопровождающееся клинически выраженной церебральной симптоматикой.
- Эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами у женщин в постменопаузе являются иАПФ – моэксиприл и фозиноприл, на фоне приема которых снижается периферическое сосудистое сопротивление, улучшаются скоростные показатели мозгового кровотока и КЖ больных.
- Сочетание стойкого антигипертензивного эффекта моэксиприла с его положительным влиянием на кальциевый обмен и показатели мозговой гемодинамики позволяет рассматривать его в качестве одного из

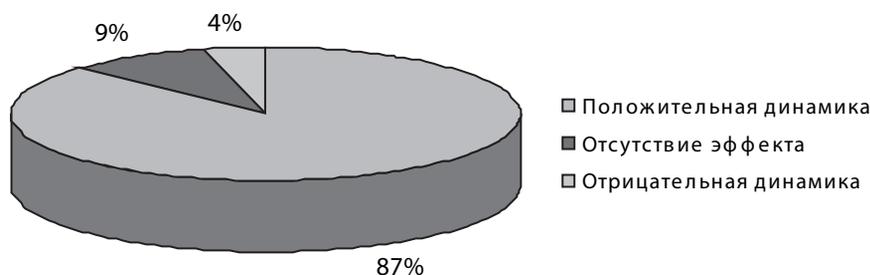


Рис. 5 Оценка КЖ пациенток к концу исследования

предпочтительных препаратов для длительной терапии АГ у женщин в постменопаузальном периоде.

- Наиболее позитивное влияние на пока-

Литература

1. Bode H. Pediatric application of transcranial doppler sonography. New York: Springer 1988; 280 p.
2. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. ЗГТ у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. Тер архив 2001; 73(10): 33-8.
3. Ваулин Н.А. Антиатеросклеротические эффекты статинов: обзор клинических исследований. Фарматека 2004; 6: 56-61.
4. Карпов Ю.А., Мареев Ю.В., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердеч недостат 2003; 4(5): Репринт.
5. Кириченко А.А. Гипертоническая болезнь у мужчин и женщин. Москва 2003; 72-83.
6. Losordo DW. Estrogen receptors and cardiovascular disease. In: Messeri F.U. ed. Hypertension in postmenopausal women. New York: Marsel Dekker Inc. 1996; 13-42.
7. Митьков В.В. Ультразвуковая диагностика. Компакт-диск. Москва «Визар» 1999.
8. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. Тер архив 1999; 71(10): 61-5.
9. Stimpel M, Zanchetti A, de Gruyter W. Hypertension after Menopause. Berlin-New York 1997.

Поступила 14/02-2005

Клиническое значение признака кинетики кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией

А.В. Барсуков, А.А. Горячева*

Военно-медицинская академия. Санкт-Петербург; *Смоленская государственная медицинская академия. Смоленск, Россия

Clinical value of circulation type in hypertensive patients

A.V. Barsukov, A.A. Goryacheva

Military Medical Academy. St. Petersburg; * Smolensk State Medical Academy. Smolensk, Russia

Цель. Исследовать особенности стресс-индуцированных гемодинамических и нейрогуморальных реакций, клиническую эффективность различных вариантов антигипертензивной монотерапии у больных артериальной гипертензией (АГ) с условно полярными типами гемодинамики (ТГ).

Материал и методы. У 60 больных с пограничной АГ (ПАГ) с гипер- и гипокинетическим ТГ (ГиперКТГ и ГипоКТГ) изучали влияние дозированной интеллектуально-эмоциональной нагрузки (ИЭН) на показатели центральной и периферической гемодинамики, вариационной пульсометрии, секрецию ряда основных стресс-адаптивных гормонов. С учетом принадлежности к тому или иному ТГ у 173 больных АГ I-II степеней среднего возраста сравнивалась клиническая эффективность монотерапии нифедипином, дилтиаземом и пропранололом, и у 44 пациентов молодого возраста с АГ I степени исследовано влияние терапии моксонидином на показатели суточного профиля артериального давления (АД).

Результаты. В ответ на ИЭН больные ПАГ с ГиперКТГ реагировали значимым приростом показателей сердечного выброса и секреции адреналина, а лица с ГипоКТГ – увеличением периферического сосудистого сопротивления и уровня норадреналина в крови. Пропранолол наиболее отчетливо корригировал уровень АД и признаки симпатикотонии у больных АГ с ГиперКТГ, нифедипин и дилтиазем оказались наиболее эффективны у лиц с ГипоКТГ. Моксонидин достоверно улучшил суточный профиль АД (показатели нагрузки давлением, вариабельность АД и степень его ночного снижения) у пациентов с АГ и ГиперКТГ.

Заключение. Характер эмоциогенных сердечно-сосудистых и нейрогуморальных реакций у пациентов с АГ в определенной степени зависит от принадлежности к ТГ. Больные АГ с ГиперКТГ – кандидаты для применения антигипертензивных препаратов с симпатоингибирующим механизмом действия (β -адреноблокаторы, агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов). Наличие ГипоКТГ у больных АГ служит основанием для назначения средств с вазодилатирующими свойствами, в частности антагонистов кальция.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, тип гемодинамики, ментальный стресс, эмоциогенные сердечно-сосудистые и нейрогуморальные реакции, антигипертензивная терапия.

Aim. To investigate stress-induced hemodynamic and neuro-humoral reactions, as well as clinical efficacy of various antihypertensive monotherapies in patients with arterial hypertension (AH) and different hemodynamics types (HT).

Material and methods. Effects of dosed intellectual and emotional stress (IES) on central and peripheral hemodynamics parameters, variation pulsometry, stress-adaptive hormones' levels, were studied in 60 patients with borderline AH (BAH) and hyper- or hypokinetic HT (HyperHT and HypoHT). In 173 middle-aged patients with Stage I-II AH, clinical efficacy of nifedipine, diltiazem, propranolol monotherapy was assessed, according to HT. In 44 young patients with Stage I AH, moxonidine therapy influence on circadian blood pressure (BP) profile was studied.

Results. During IES, BAH patients with HyperHT demonstrated a significant increase in cardiac output and adrenaline secretion, patients with HypoHT – an increase in peripheral vascular resistance and noradrenalin concentration. In AH patients with HyperHT, BP level and sympathetic hypertonus were effectively corrected by propranolol; in patients with HypoHT, nifedipine and diltiazem were more effective. Moxonidine significantly improved circadian BP profile (pressure load, BP variability, BP nocturnal decline) in individuals with AH and HyperHT.

Conclusion. Emotion-induced cardiovascular and neuro-humoral reactions in AH patients are partially explained by their HT. AH patients with HyperHT should be administered sympathico-inhibiting antihypertensives (beta blockers, I₁ imidazoline receptor agonists). HypoHT AH patients require vasodilatator therapy, in particular, calcium antagonists.

Key words: Arterial hypertension, hemodynamics type, mental stress, emotion-induced cardiovascular and neuro-humoral reactions, antihypertensive therapy.

© Коллектив авторов, 2004
e-mail: avbarsukov@yandex.ru
Тел.: (812) 259 52 37

Общая характеристика типов гемодинамики

При обследовании пациента с артериальной гипертензией (АГ) и подборе антигипертензивной терапии важными являются оценка показателей центральной гемодинамики и определение типа кровообращения. Существует несколько способов оценки и расчета гемодинамических параметров. Наиболее распространены среди них — эхокардиографические (ЭхоКГ) и реографические методы исследования. Среди последних на практике чаще используется тетраполярная грудная реография по Kubicek W. в модификации М.И. Тищенко (1973) или Ю.Т. Пушкаря (1978). Используются также методы определения гемодинамических показателей, основанные на результатах суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

К гемодинамическим факторам, определяющим величину АД, относятся: сердечный выброс (СВ) или минутный объем кровообращения (МОК); общее периферическое сопротивление (ОПС) или проходимость резистивных сосудов, от которой зависит интенсивность кровотока по артериальному руслу; упругое напряжение стенок аорты и ее крупных ветвей, создающее общее эластическое сопротивление; вязкость крови.

Важным элементом в оценке состояния системы кровообращения служит определение гемодинамического варианта. Выделяют три основных типа гемодинамики (ТГ): эукинетический или нормокинетический тип гемодинамики (ЭуКТГ), гиперкинетический (ГиперКТГ) и гипокинетический (ГипоКТГ). ГиперКТГ характеризуется значительным увеличением ударного объема (УО), МОК при соответствующем возрастании ударного (УИ) и сердечного (СИ) индексов и нормальной величине ОПС и удельного периферического сопротивления (УПС). При ГипоКТГ происходит существенное снижение МОК, УО при резком возрастании ОПС. ЭуКТГ занимает промежуточное положение между гипо- и гиперкинетическими вариантами.

В последние годы стали выделять еще два типа гемодинамики: застойный — с более низким значением ударного выброса по отношению к гипокинетическому типу и резко возросшим ОПС, типичным для больных с застойной сердечной недостаточностью при дилатацион-

ной кардиомиопатии, истинном кардиогенном шоке и т. п.; гиповолемический — у лиц с коллапсом, массивной кровопотерей, анафилактическим или токсическим шоками. Разница между ними заключается в параметрах давления в малом круге кровообращения, а также давления наполнения левого желудочка (ЛЖ). Наиболее часто в клинической практике используются первые три типа гемодинамики. Для их определения имеет значение отношение фактическое МОК/должное МОК (ДМО), обозначаемое как коэффициент резерва: гиперкинетический тип — $\text{МОК/ДМО} > 1,1$; эукинетический тип — $\text{МОК/ДМО} < 0,9$ и $> 1,1$; гипокинетический тип — $\text{МОК/ДМО} < 0,9$.

У ряда лиц полученные результаты не укладываются ни в один из ТГ. У некоторых индивидуумов с высоким УИ значительно повышено УПС, а у некоторых с низким УИ резко снижено УПС. Этим лицам следует отнести к «неопределенному» ТГ. Данный гемодинамический вариант встречается на практике довольно часто у здоровых и больных. Повышение величин периферического сосудистого тонуса на фоне высоких значений параметров центральной гемодинамики сравнительно часто имеет место у пациентов с АГ.

Представления 20–25-летней давности, что начальная степень (ст) АГ, как правило, характеризуется гиперкинетической настройкой кровообращения, в настоящее время были уточнены рядом исследователей. Показано, что среди больных мягкой АГ (МАГ), лица, имеющие ГиперКТГ, составляют 13%, а пациенты с ГипоКТГ — 28% [1]. ГиперКТГ наблюдается у 35%, а ГипоКТГ — у 18% больных пограничной АГ (ПАГ) [2]. Получен приблизительно одинаковый процент распространенности Гипер- и ГипоКТГ при ПАГ — 20% и 23% соответственно [3]. Частота ЭуКТГ в популяции больных АГ I ст согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, по данным большинства авторов составляет 55–60%. Представленную варибельность соотношения указанных вариантов кровообращения среди лиц с АГ можно объяснить различными количественными гемодинамическими критериями, применяемыми авторами для определения того или иного типа, а также различием методик, используемых исследователями для изучения параметров центральной и периферической гемодинамики.

В механизме повышения СИ, УО, частоты

сердечных сокращений (ЧСС), характерного для гиперкинетического синдрома, большое значение имеют повышение сократимости миокарда, возрастание объема циркулирующей крови, объемной скорости выброса. Эти изменения связаны с усилением симпатических влияний и с уменьшением парасимпатического контроля сердечной деятельности [4]. У больных с ГиперКТГ увеличение ЧСС ведет к гиперфункции желудочков, повышая сократимость миокарда и вызывая увеличение венозного возврата (лестничный феномен Боудича). В результате возрастает минутный объем сердца без увеличения внутрисосудистого объема крови. При стойкой гипертонии СВ может возвращаться к норме, но в результате констрикции артериол и венул растет сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшается емкость сосудов.

Определенную роль в формировании гиперкинетического синдрома играет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая имеет значимую прямую корреляционную связь с величинами УО и ЧСС [5]. Некоторые авторы [6-8] считают, что у данной части лиц с АГ имеет место нарушение соотношений СИ и ОПС, при этом характерная для здоровых людей четкая взаимосвязь указанных параметров, позволяющая сохранять АД в пределах нормальных значений, отсутствует, а снижение ОПС при психо-эмоциональном напряжении является недостаточным в ответ на возросший СИ.

ГиперКТГ характерен для, так называемой, гиперадренергической формы АГ, которая обусловлена гиперфункцией симпатoadrenalной системы (САС). При обследовании у таких больных определяются: гиперемия лица, гипергидроз, тахикардия, высокое пульсовое давление в основном за счет повышения систолического АД (САД), увеличения УО и МОК. Этот вариант АГ встречается преимущественно на ранних стадиях заболевания. Полагают, что гиперадренергия — характерный признак больных молодого возраста; с течением времени гиперфункция САС снижается.

Явно неблагоприятным в физиологическом отношении является ГипоКТГ, при котором выражен резистивный синдром: повышение ОПС при сниженных УО, СИ. Основными факторами стойкого увеличения ОПС у этой категории больных являются: большая чув-

ствительность сосудов к действию эндогенных вазопрессоров [9], наличие ранних структурных изменений стенок артериол — начальные проявления гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток [10]. По мнению ряда авторов [11], для пациентов с ПАГ и ГипоКТГ характерны стабильность повышения АД, относительно слабая реакция на антигипертензивные препараты, высокая частота (до 70%) трансформации в гипертоническую болезнь (ГБ). Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что поддержание повышенного уровня АД у больных АГ с условно полярными типами гемодинамики обеспечивается различным соотношением СВ и ОПС.

Практика показывает, что АГ чаще дебютирует с гиперкинетической направленности кровообращения, однако в некоторых случаях заболевание характеризуется гипокинетическим вариантом гемодинамики уже на начальных стадиях. Наиболее типичным сценарием развития событий является тот, при котором по мере прогрессирования АГ, т. е. перехода ее в более развернутые стадии, у большинства больных происходит закономерная перестройка кровообращения с постепенным развитием ГипоКТГ. В случае дебюта АГ с ГипоКТГ, последний, как правило, закрепляется на весь дальнейший период заболевания.

Особенности нейрогуморальных и гемодинамических реакций у больных АГ молодого возраста с учетом исходного типа кровообращения

Оценка гемодинамических и нейрогуморальных показателей у больных АГ с условно полярными ТГ в конечном итоге позволяет разработать адекватную схему лечебно-профилактических мероприятий. Однако, наиболее рациональным подходом у любых категорий лиц, страдающих повышенным АД, является изучение кардиоваскулярных и нейрогуморальных реакций в условиях той или иной нагрузочной пробы (психоэмоциональный, физический виды стресса и т.д.), моделирующей ситуацию, с которой может столкнуться пациент в реальной жизни [12,13].

Материал и методы

Представлены результаты исследований авторов, посвященных изучению влияния ментального стресса на гемодинамику, вегетативную нервную и эндокринную системы у больных ПАГ с Гипер- и ГипоКТГ в утренние и вечерние часы суток (07-08 ч — 19-20 ч). У 60 мужчин

молодого возраста (средний возраст — 24,8±2,25 лет) с ПАГ и 25 лиц контрольной группы (средний возраст — 21,7±2,11 лет), исходно разделенных в зависимости от ТГ на основании результатов модифицированной тетраполярной реографии тела [14], изучили особенности гемодинамических, вегетативных и нейрогуморальных реакций в ответ на дозированную интеллектуально-эмоциональную нагрузку (ИЭН), представлявшую собой необходимость последовательного решения четырех арифметических задач с постепенным усложнением содержания в условиях дефицита времени в модификации [15]. У всех обследованных до и сразу после ИЭН оценивали гемодинамические и регуляторные показатели: САД, диастолическое АД (ДАД), ЧСС, УО, СИ, МОК, ОПС, УПС. Методом вариационной пульсометрии исследовали функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) [16], рассчитывали амплитуду моды (Амо), вариационный размах (DX), индекс напряжения (ИН) вегетативных центров. В плазме крови радиоиммунологическим методом определяли уровни адренкортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола (Корт), трийодтиронина (Т-3), тироксина (Т-4), инсулина (Инс). Методом высокоскоростной хроматографии исследовали плазменные концентрации адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА).

Результаты и обсуждение

У здоровых лиц молодого возраста, а также пациентов с ПАГ независимо от ТГ наблюдалась отчетливая тенденция в преобладании ИЭН-индуцированных реакций гемодинамики и регуляторной системы в утренние часы, по сравнению с результатами аналогичного теста в вечернее время (таблица 1). Для выделения наиболее важных гемодинамических и гуморальных признаков, отличающих пациентов с ГиперКТГ и с ГипоКТГ в плане специфичности реагирования на ИЭН, был выполнен дискриминантный анализ. Установлено, что в период

ИЭН, предъявляемой в утренние часы, у 100% больных ПАГ с ГиперКТГ существенно изменялись плазменные концентрации А, Инс, а также такие показатели вариационной пульсометрии, как АМо и ИН (критерий Фишера >4,0; p<0,05). Полученные данные свидетельствуют о высокой степени активации гормонального звена САС на фоне напряженности регуляторных вегетативных центров. Выраженная эмоциогенная депрессия секреции Инс, по-видимому, происходила вследствие значительного прироста активности адренергических систем. Признаком, выделяющим больных ПАГ с ГипоКТГ во время утреннего исследования, оказался прирост концентрации АКТГ, что было обнаружено почти у 90% лиц этой группы (критерий Фишера >4,0; p<0,05). Возможность объяснения установленного факта, вероятно, заключается в полученных результатах относительно существенной активации медиаторного звена САС, проявляющейся наиболее выраженным ростом секреции НА у этой группы лиц в утренние часы. Катехоламины, особенно НА, действуя на центральном уровне, являются прямыми стимуляторами секреции АКТГ.

В ходе исследования установлено, что у лиц с ГиперКТГ наиболее динамичным гемоциркуляторным показателем является УО, а не ЧСС. Причинами слабого прироста ЧСС могут быть: гипокинезии, при которых практически отсутствует возможность включения рефлекса Бейнбриджа, который имеет большое значение при физических нагрузках [17]; одновременное увеличение активности парасимпатического звена

Таблица 1

Изменение гемодинамических и нейрогуморальных показателей (в % по отношению к исходным значениям) у больных ПАГ и здоровых лиц при воздействии ИЭН в утренние и вечерние часы

Время суток	ПАГ ГиперКТГ	ПАГ ГипоКТГ	Здоровые ГиперКТГ	Здоровые ГипоКТГ
Утро	УО (15,5%*)	ДАД (10,0%*)	АМо (16,7%*)	DX (15,8%*)
	МОК (19,6%*)	ОПС (13,8%*)	DX (16,6%*)	А (17,6%*)
	СИ (18,6 % *)	АМо (16,7%*)	А (19,2%*)	НА (16,0%*)
	АМо (19,2%*)	ИН (20,0%*)	НА (15,5%*)	ДА (18,4%*)
	ИН (27,7%*)	НА (21,2%*)	ДА (15,6%*)	
	А (31,2%**)	ДА (20,7%*)		
	АКТГ (17,5%*)	АКТГ (19,6%*)		
	Корт. (16,0%*)	Корт. (17,3%*)		
	Инс. (-16,7%*)	Инс. (-17,9%*)		
	Вечер	АМо (15,3%*)	НА (14,9%*)	DX (14,6%*)
ИН (13,9%*)		ДА (14,8%*)	А (14,9%*)	НА (14,4%*)
А (16,7%*)				ДА (15,0%*)

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01 — динамика показателей статистически значима. Значения со знаком “Δ” отражают уменьшения показателя на фоне ИЭН.

ВНС; доминирующая реализация повышенной симпатической активности в изменении инотропной, а не хронотропной функции миокарда применительно к лицам с ГиперКТГ. У больных ПАГ с таким вариантом кровообращения сопутствующее уменьшение периферического сосудистого тонуса незначительно, в связи с чем возникает определенное несоответствие между СВ и ОПС. Противоположные по своей направленности изменения показателей центральной и периферической гемодинамик у лиц с АГ при ГипоКТГ являются вариантом наиболее неблагоприятного гемодинамического ответа на ИЭН, отражающим важные элементы патогенеза закрепления АГ [6].

Согласно полученным данным, важнейшим кардиальным механизмом оптимизации кровообращения при ИЭН у лиц с ГиперКТГ служит увеличение инотропизма миокарда. Важной компенсаторной реакцией также является уменьшение ОПС, однако, уже в условиях начальной патологии, в частности при ПАГ, возникает определенное несоответствие между величиной СВ и ОПС. Наблюдаемое у больных ПАГ с ГипоКТГ незначительное снижение СВ на фоне существенного роста тонуса резистивных сосудов в ответ на ИЭН можно отнести на счет демпфирующей роли гомеометрического механизма, действующего по принципу отрицательной обратной связи, предотвращая «катастрофический удар по артериям». Неполная адекватность взаимоотношений СВ и ОПС имеет место у больных с обоими ТГ. Однако реакцию по типу значимого увеличения периферической вазоконстрикции у пациентов с ГипоКТГ трудно объяснить лишь активным участием САС. Вполне вероятно вовлеченность и других регуляторных систем, что указывает на прогностическую невыгодность этого ТГ с точки зрения трансформации ПАГ в ГБ. Наибольшая выраженность психогенных реакций кровообращения в утренние часы у здоровых и больных ПАГ, по-видимому, связана с тем, что пик реагирования основных стресс-адаптивных структур организма, САС, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), совпадает с начальной фазой периода бодрствования [18].

Математический анализ результатов вариационной пульсометрии, меняющихся в процессе ИЭН, указывает на значимое снижение вариабельности кардиоинтервалов у больных

ПАГ, свидетельствуя о возрастающей роли симпатической регуляции сердечного ритма на фоне ослабления парасимпатического тонуса. Рост активности гормонального звена САС (уровень А) у здоровых и, особенно, больных ПАГ с ГиперКТГ, вносит важный вклад в стимуляцию сократительной функции миокарда. Увеличение активности медиаторного звена САС (уровень НА) у лиц с ГипоКТГ в большой степени вызывает усиление резистивных изменений периферического кровообращения. Значительный прирост секреции ДА у лиц с ГипоКТГ, по мнению некоторых авторов [19], служит компенсаторной реакцией на гипернорадреналинемию, приводящей к дилатации почечных и мезентериальных сосудов. Можно предположить, что усиление биосинтеза НА является одним из механизмов поддержания повышенного АД у пациентов с ПАГ, имеющих ГипоКТГ. Реактивные изменения САС у больных ПАГ, а также здоровых людей, характеризуются преобладанием секреции катехоламинов во время ИЭН, предъявленной в утренние часы. Различия в реакции здоровых и больных при сравнении их в пределах того или иного ТГ носят, в основном, только количественный характер.

Установленный факт преобладания утренней эмоциогенной динамики АКТГ и Корт, вероятно, обусловлен наибольшей реактивностью ГГНС в акрофазе циркадной ритмики, что, возможно, связано с наиболее высокой активностью адренергических структур в утренние часы и их способностью стимулировать синтез АКТГ [20], а, следовательно, способностью достаточно адекватно реагировать на ментальный стресс. Увеличение секреции гормонов щитовидной железы также отражает целесообразность приспособительной реакции организма на психогенное воздействие. Возникающие в ответ на дозированный ментальный стресс процессы со стороны этого звена эндокринной системы являются вторичными и обусловленными изменениями в других стресс-адаптивных гуморальных системах, в частности САС. Это положение подтверждается доказанными фактами стимуляции катехоламинами секреции тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, оказывают существенное влияние на хронотропную и инотропную функции миокарда [21,22].

Циркадные изменения в состоянии инкреторной функции поджелудочной железы под влиянием ИЭН, вероятно, связаны с кон-

тринсулярным действием ряда гормонов, в т.ч., катехоламинов, эндогенных кортикостероидов, тиреоидных гормонов, эмоциогенная реакция которых оказалась максимальной в период нагрузки, предъявленной утром. Отмеченные циркадные особенности реагирования на дозированную ИЭН в целом соответствуют традиционным представлениям о патогенезе стресс-обусловленных инсулярных реакций. В ответ на эмоциональный стресс возбуждаются центры симпатического отдела ВНС, увеличивается секреция катехоламинов, возбуждаются области гипоталамуса, участвующие в образовании кортиколиберина и соматолиберина, усиливается выделение АКТГ и соматотропного гормона, увеличивается секреция корой надпочечников кортикостероидов [23,24]. По-видимому, уменьшение содержания Инс в плазме крови — вторичный эмоциогенный эффект, обусловленный резким увеличением секреции ряда контринсулярных гормонов, для которых весьма характерны суточные ритмы.

Таким образом, реакция со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), ВНС и некоторых звеньев эндокринной системы в условиях дозированного ментального стресса у лиц с АД в пограничном диапазоне характеризуется избыточной несбалансированной, но качественно сходной со здоровыми людьми, активацией регуляторных механизмов. Это является одним из доказательств преимущественно функционального уровня нарушений физиологических процессов при ПАГ. Изменения гемодинамических параметров, а также показателей функционального состояния САС, ГГНС, гипофиз-тиреоидной систем, секреции Инс у лиц молодого возраста с АГ в условиях дозированного ментального стресса, оказались более выраженными в утренние часы, чем в вечерние. Эмоциогенные реакции ССС и САС у больных ПАГ существенно зависят от исходного ТГ. Больным с ГиперКТГ свойственен рост показателей СВ, секреции А, а больным с ГипоКТГ — значительное увеличение ОПС, содержания НА в крови.

Были получены несколько иные результаты влияния дозированной, идентичной по исполнению, ИЭН на показатели гемодинамики у больных ГБ II стадии среднего возраста [25]. При ИЭН дважды в сутки (утром и вечером), убедительно продемонстрирована наибольшая выраженность гемодинамических реакций в вечерние часы у лиц с Гипер- и ГипоКТГ. Характер

стрессогенных реакций кровообращения в обеих группах лиц зависел от исходного типа гемодинамики. В период ИЭН-теста пациенты с ГиперКТГ отмечались дальнейшим повышением показателей центральной гемодинамики — УО, МОК, а больные с ГипоКТГ реагировали увеличением резистивных параметров — ОПС, УПС. При исследовании функционального состояния ГГНС у обследованных лиц было отмечено, что исходные уровни АКТГ и Корт в крови у пациентов с ГБ II стадии (независимо от типа гемодинамики) превосходили подобные значения в различное время суток; при этом в вечерние часы — статистически достоверно. Примечательно, что выраженность стрессогенного увеличения секреции АКТГ и Корт у больных ГБ утром и вечером уступала таковой у здоровых лиц независимо от ТГ.

Особенности терапевтической тактики у пациентов с АГ в зависимости от ТГ

Выбор антигипертензивной терапии при лечении больных АГ должен учитывать многие факторы: возраст пациента, длительность заболевания, наличие сопутствующей патологии, ГТ, особенности гемодинамического и нейрогуморального реагирования на различные нагрузочные тесты и др. [26,27]. С учетом полученных клинко-экспериментальных результатов, которые в определенной степени дополняют известные данные о патогенезе АГ, вполне справедливо предположить, что наиболее рациональными антигипертензивными средствами у лиц с ГиперКТГ будут препараты с симпатингибирующим механизмом действия — β -адреноблокаторы (БАБ) и, возможно, агонисты имидазолиновых рецепторов, а у пациентов с ГипоКТГ — периферические вазодилататоры: антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. Хронобиологический подход к назначению антигипертензивных препаратов у больных АГ различного возраста позволит рационализировать лечение.

На базе кафедры терапии факультета повышения квалификации Смоленской ГМА было проведено исследование антигипертензивной активности АК — нифедипина и дилтиазема, в сравнении с БАБ — пропранололом, с учетом ТГ [28].

Эффективность нифедипина изучена у 85 больных ГБ I-II стадий в первоначальной дозе

30 мг/сут; в дальнейшем у части больных доза препарата была снижена до 15 мг. Терапию дилтиаземом получали 38 пациентов в дозе 180 мг/сут, при недостаточном эффекте дозу увеличивали через 8-12 дней до 360 мг/сут. Пропранолол назначали 50 пациентам с ГБ I-II стадий в дозе 80 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте суточную дозу увеличивали до 120-160 мг/сут. Средняя продолжительность курса лечения в виде монотерапии составила 15 дней. Клиническую эффективность препаратов оценивали при однократном приеме и при курсовом лечении.

Полученные результаты свидетельствуют, что клиническая эффективность нифедипина зависела от исходного ТГ. Снижение АД до нормальных значений с адекватной реакцией ЧСС наблюдали у всех больных с ГипоКТГ и у 65% пациентов с ЭуКТГ.

У большинства пациентов с ГиперКТГ и у части больных с ЭуКТГ прием нифедипина не давал стабильного антигипертензивного эффекта. У этих пациентов снижалось ДАД до 74-62 мм рт.ст., парадоксально повышалось САД до 155-162 мм рт.ст. и увеличивалась ЧСС до 117-126 ударов в мин. Полученные данные о различной эффективности нифедипина, зависящей от исходного ТГ, подтверждают и другие авторы. Гиперсимпатикотонию в виде повышения САД наблюдали у 56% больных с ГиперКТГ и у 15% лиц с ЭуКТГ. Для больных с ГипоКТГ подобная реакция ЧСС и АД нехарактерна.

Чрезмерная активность САС у этой группы пациентов свидетельствует о нецелесообразности назначения им нифедипина в дозе 30 мг/сут, в связи с чем у 7 пациентов с Эу- и ГиперКТГ доза нифедипина была снижена до 15 мг/сут (по 5 мг 3 раза в день). Выраженность антигипертензивного эффекта нифедипина в этой группе больных составила: уменьшение САД на 9% ($p < 0,05$), ДАД на 14% ($p < 0,05$); рост ЧСС был незначительным ($p > 0,05$), следовательно, такая доза нифедипина при достаточном антигипертензивном действии не вызвала чрезмерной стимуляции САС.

Антигипертензивная активность дилтиазема также зависела от ТГ. У больных с ГипоКТГ препарат вызывал более выраженное снижение ДАД, а у больных с ГиперКТГ, наоборот, недостаточное падение САД. Дилтиазем не вызывал значительной активации САС, в отличие от нифедипина. У больных с Эу- Гипер- и ГипоКТГ

препарат практически не изменял ЧСС. Назначение дилтиазема в дозе 180 мг/сут оказывало недостаточный антигипертензивный эффект у 29% больных ГБ I и II стадии. У 69% из них стабилизация АД в нормотензивном диапазоне произошла при увеличении дозы препарата до 360 мг/сут, а 4 пациентам (9%) потребовалось назначение комбинированной антигипертензивной терапии.

Таким образом, АК у пациентов с АГ должны назначаться дифференцировано с учетом исходного ТГ. Нифедипин предпочтительнее использовать у больных АГ с ГипоКТГ. У всех больных с Гипер- и у части пациентов с ЭуКТГ нифедипин в суточной дозе 30 мг вызвал гиперсимпатикотонию. Парадоксальная реакция АД и ЧСС на прием нифедипина у больных с ГиперКТГ свидетельствует о нецелесообразности назначения им этого препарата. Терапия нифедипином у больных АГ с ЭуКТГ должна проводиться с учетом реакции ЧСС и АД при однократном его приеме. Доза нифедипина 15 мг/сут не вызывала гиперсимпатикотонию и одновременно оказывала у больных АГ с ГиперКТГ достаточный антигипертензивный эффект, в связи с чем может быть рекомендована для лечения данной категории больных. Антигипертензивная эффективность дилтиазема также зависит от исходного ТГ и была наибольшей у больных с Эу- и ГипоКТГ. В отношении применения пропранолола наилучшие результаты были получены у больных АГ с ГиперКТГ. Вместе с тем, поскольку пропранолол в отличие от нифедипина не вызывает парадоксальной реакции ЧСС и АД, он может быть назначен больным с любым ТГ.

Достаточно важными представляются результаты, полученные при СМАД, и рассчитанные по ним параметры центральной гемодинамики [29]. Изучилось влияние различных вариантов антигипертензивной монотерапии: ретардные формы препаратов-представителей БАБ, α -адреноблокаторов, блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, дигидропиридиновых АК и агонистов имидазолиновых рецепторов на величины среднесуточных показателей МОК и ОПС у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Оказалось, что ателолол превосходит другие сравниваемые препараты по способности уменьшать УО, МОК ($p < 0,05$), но приводит к незначительному росту ОПС ($p > 0,05$). Моксонидин эффективно уменьшает МОК ($p < 0,05$),

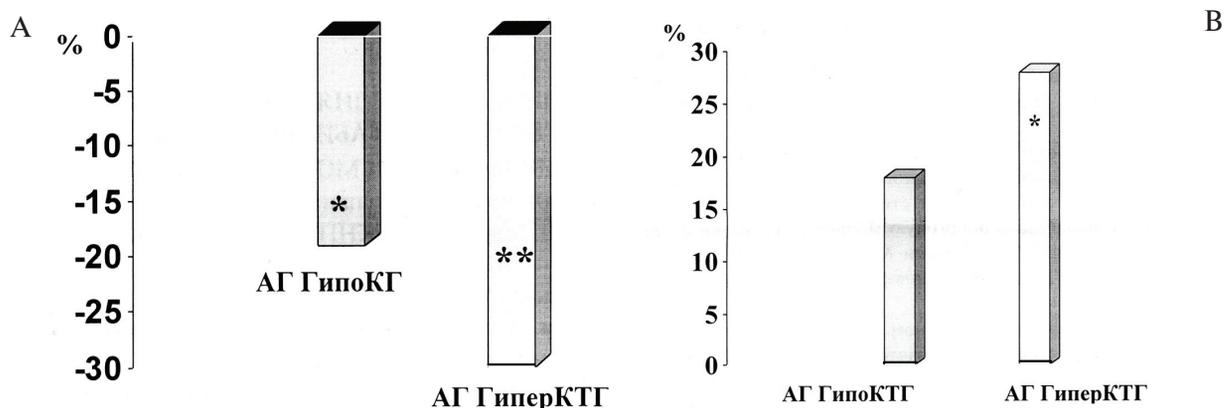
но несколько увеличивает ОПС. Эпросартан и лозартан обладают наилучшим корригирующим действием на ОПС ($p < 0,05$), не влияя на МОК. Нитрендипин, эффективно уменьшая ОПС ($p > 0,05$), увеличивал МОК ($p < 0,05$). Доксазозин недостоверно уменьшал ОПС ($p > 0,05$), но одновременно несущественно увеличивал МОК ($p > 0,05$). Из полученных данных следует, что предварительная оценка основных параметров гемодинамики, путем расчета среднесуточных величин АД, ориентировочно позволит спрогнозировать эффект от планируемой антигипертензивной терапии в отношении исходных значений СВ и периферического сосудистого тонуса.

Была дана оценка клинической эффективности агониста I_1 -имидазолоновых рецепторов моксонидина (Физиотенз®, «Солвей Фарма», Германия) у 44 больных АГ I ст (средний возраст — $26,8 \pm 2,35$ лет) со стабильным повышением АД на протяжении суток (стабильный гипертензионный синдром — ГС) в зависимости от принадлежности к тому или иному ТГ: ГиперКТГ — 28 и ГипоКТГ — 16 пациентов [30]. Стабильность ГС подтверждали результатами амбулаторного СМАД, ориентируясь на среднесуточный индекс времени (ИВ) — процент измерений, превышающих 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью, составлял $< 50\%$.

Лечение моксонидином больных АГ проводили в течение 4 недель в суточной дозе 0,2 мг на один прием. Клиническая эффективность оценивалась путем изучения влияния препарата на суточный профиль АД. СМАД выполняли дважды: за 1-2 дня до начала приема препарата и на фоне последнего дня медикаментозной терапии. Наряду со среднесуточ-

ными, дневными, ночными величинами САД и ДАД, определяли ИВ САД, ИВ ДАД, вариабельность АД (ВСАД и ВДАД) и суточный индекс (СИ САД и СИ ДАД), анализируемый по степени ночного снижения АД (СтНС АД).

Для терапии моксонидином характерны хорошая переносимость и отсутствие каких-либо побочных эффектов у каждого, из включенных в исследование пациентов. Препарат достоверно снижал среднесуточные и дневные величины АД у пациентов каждой из изучаемых групп: среднесуточное САД — АГ с ГиперКТГ — на 16%, АГ с ГипоКТГ — на 12% ($p < 0,05$); среднесуточное ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 17%, АГ с ГипоКТГ — на 14% ($p < 0,05$); дневное САД — АГ с ГиперКТГ — на 19%, АГ с ГипоКТГ — на 14% ($p < 0,05$); дневное ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 15%, АГ с ГипоКТГ — на 11% ($p < 0,05$). Ночные величины САД за время приема препарата значительно уменьшились у больных АГ I ст. с ГиперКТГ на 14% ($p < 0,05$) и несущественно у лиц с ГипоКТГ ($p > 0,05$). Ночные величины ДАД достоверно снижались лишь у больных АГ I ст. с ГиперКТГ на 13% ($p < 0,05$); при этом у больных АГ I ст. с ГипоКТГ этот показатель уменьшился недостоверно ($p > 0,05$) (рисунок 1, А). Существенные изменения среднесуточных и дневных величин ИВ АД наблюдались в период терапии моксонидином у обследованных лиц каждой группы: среднесуточный ИВ САД — АГ с ГиперКТГ — на 30% ($p < 0,01$), АГ с ГипоКТГ — на 19% ($p < 0,05$); среднесуточный ИВ ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 22%, АГ с ГипоКТГ — на 18% ($p < 0,05$); дневной ИВ САД — АГ с ГиперКТГ — на 36% ($p < 0,01$), АГ с ГипоКТГ — на 24% ($p < 0,05$); дневной ИВ ДАД — АГ с ГиперКТГ — на 26% ($p < 0,01$), АГ с



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

Рис. 1 Динамика среднесуточного показателя ИВ САД (рис. А) и СИ САД (рис. В) в % по отношению к исходным значениям у больных АГ I ст со стабильным ГС в зависимости от принадлежности к ТГ на фоне терапии моксонидином.

ГипоКТГ — на 20% ($p < 0,05$). Ночные значения ИВ САД и ИВ ДАД у больных АГ с ГипоКТГ существенно не изменялись. Ночной ИВ САД у больных АГ с ГиперКТГ на фоне терапии моксонидином отчетливо снизился на 24% ($p < 0,05$). Ночной ИВ ДАД у лиц с АГ при ГиперКТГ под воздействием препарата значимо не изменился. Динамика ВАД, отмеченная на фоне терапии моксонидином, в определенной мере оказалась связанной с принадлежностью к ТГ. Среднесуточная, дневная, ночная величины ВСАД, ВДАД у больных АГ с ГипоКТГ существенных изменений не претерпели, в то время как у лиц с АГ при ГиперКТГ — среднесуточные и дневные величины ВСАД уменьшились заметно на 32% и 26% соответственно, ($p < 0,05$) при неизменности ночной ВСАД и ВДАД за все периоды мониторинга ($p > 0,05$). Ст.НС АД, оцениваемая по СИ АД, на фоне приема моксонидина претерпела определенные изменения. У пациентов с АГ I ст. при ГипоКТГ прирост СИ САД и СИ ДАД оказался статистически незначимым ($p > 0,05$), а у лиц с ГиперКТГ — значимым: СИ САД — на 28% и СИ ДАД — на 22% ($p < 0,05$) (рисунок 1,В).

При достаточной антигипертензивной эффективности монотерапии моксонидином у лиц молодого возраста с АГ и исходно стабильным повышением АД на протяжении суток наблюдается определенная селектив-

ность действия препарата у больных с условно полярными ТГ. Установлено, что у пациентов с АГ I ст. при ГиперКТГ отмечена большая восприимчивость к такой терапии по сравнению с лицами с ГипоКТГ по признаку влияния на показатель нагрузки давлением (длительность пребывания АД в гипертензивном диапазоне), ВАД и Ст.НС АД.

Таким образом, анализ ряда, оригинальных, исследований свидетельствует о многообразии факторов патогенеза формирования того или иного ТГ. Для пациентов с гипер- и гипокинетическими типами кровообращения характерна неодинаковая направленность гемодинамических и нейрогуморальных реакций в период различных дозированных нагрузочных тестов. Прогностический аспект этой проблемы остается неизученным. ТГ следует, безусловно, учитывать в процессе подбора рациональной антигипертензивной терапии. Больным АГ с отчетливым ГиперКТГ предпочтительно назначать антигипертензивные препараты с симпатингибирующим механизмом действия: БАБ, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов. ГипоКТГ у пациента с АГ служит основанием для выбора препарата с отчетливо выраженным вазодилатирующим действием: АК, иАПФ, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, α -адреноблокаторы, возможно, тиазидовые и тиазидоподобные диуретики.

Литература

1. Linb G, Eisenberg BM. Noninvasive techniques for differentiation of hemodynamic regulation types in arterial hypertension. Acta Cardiol 1988; 43(3): 259-62.
2. Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия (клинико-патогенетические варианты, течение, исходы, прогноз). Дисс докт мед наук в форме научного доклада. Санкт-Петербург 1993.
3. Уткина М.Н. Взаимосвязь показателей центральной гемодинамики, физической работоспособности и адаптации у больных нейроциркуляторной дистонией, гипертонической болезнью и стабильной стенокардией. Автореф дисс канд мед наук. Тверь 1994.
4. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. Санкт-Петербург «Гиппократ» 1992; 192 с.
5. Яковлев Г.М., Шустов С.Б., Карлов В.А., Пугачев А.И. 10. Folkow B. "Structural factor" in primary hypertension. Circulation 1990; 16(1): 89-101.
6. Шхвацабая И.К., Устинова С.Е., De Quattro E.E. и др. Реактивность сердечно-сосудистой системы и некоторых пресервных нейрогуморальных систем у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1986; 26(1): 44-8.
7. Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 6): S1-S6.
8. Galderisi M, Celentano A, Tammaro P, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in offspring of hypertensive patients. Relation to left ventricular structure and function. Am J Hypertens 1993; 6(2): 114-20.
9. Kennedy B, Shannahoff-Khalsa D, Ziegler MG. Plasma norepinephrine variations correlate with peripheral vascular resistance in resting humans. Am J Physiol 1994; 266(2, Pt 2): H435-9.
10. Folkow B. «Structural factor» in primary hypertension. Circulation 1990; 16(1): 89-101.
11. Цикулин А.Е. Внутренняя картина заболевания у лиц с пограничной артериальной гипертензией и гипертонической болезнью. Кардиология 1987; 28(8): 27-8.
12. Губачев Ю.М., Дорничев В.М., Ковалев О.А. Психогенные расстройства кровообращения. Санкт-Петербург «Политехника» 1993; 248 с.
13. Барсуков А.В. Состояние сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем у пациентов с пограничной артериальной гипертензией при воздействии психоэмоционального напряжения. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 1997.
14. Тищенко М.И., Смирнов А.Д., Данилов Л.Н. и др. Характеристика и клиническое применение интегральной реографии — нового метода измерения ударного объема. Кардиология 1973; 13(11): 54-8.
15. Кан Г.С., Куприянов В.А., Денисов А.Ф. Показатели психического состояния, экскреции катехоламинов, липидного обмена и гомеостаза у авиадиспетчеров автоматизированных пунктов в день отдыха. Гиг и сан 1989; 3: 35-7.

16. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.Э. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Москва «Наука» 1984; 211 с.
17. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г. Динамика кровообращения при минимальных физических нагрузках. Физиол чел 1994; 20(1): 84-9.
18. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Москва «Медицина» 1991; 320 с.
19. Stone RA, Gunnels JC, Robinson RR, et al. Dopamine beta-hydroxylase in primary and secondary hypertension. Circul Res 1974; 34(Suppl. 1): 47-52.
20. Дыгало Н.Н., Шишкина Т.Т. Генетическая и онтогенетическая изменчивость норадренергической регуляции адренокортикальной функции. Физиол ж 1996; 82(3): 15-20.
21. Божко А.П., Сухорукова Т.А. Нарушения сократительной функции сердца и адренореактивность миокарда при стрессе в зависимости от уровня тиреоидных гормонов. Пробл эндокринол 1989; 35(6): 71-5.
22. Mannelli M, Pupilli C, Lanzillotti R. Catecholamines and blood pressure regulation. Hormone Res 1990; 34(3/4): 156-60.
23. McGarvey ST, Levinson PD. Insulin and blood pressure in Samoans. Am J Physiol Endocrinol 1993; 16(Suppl.): 142.
24. Shimamoto K, Nakagawa M, Masuda A, et al. Role of impaired insulin sensitivity in the pathogenesis of essential hypertension. Hypertension 1993; 4: 597.
25. Никитин А.Э. Влияние дозированного интеллектуально-эмоционального напряжения на гемодинамику и некоторые показатели регуляторной системы у лиц с гипертонической болезнью. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 1997.
26. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). Санкт-Петербург «СОТИС» 1995; 311 с.
27. Шустов С.Б., Барсуков А.В. Артериальная гипертензия в таблицах и схемах. Диагностика и лечение. Санкт-Петербург “ЭЛБИ-СПб” 2002; 96 с.
28. Горячева А.А. Клинические особенности периода отрицательного последствия антагонистов кальция. Автореф дисс канд мед наук. Смоленск 1999.
29. Куликов А.Н. Возможности оптимизации диагностики и лечения гипертонической болезни на основе суточного мониторирования и аутометрии артериального давления. Автореф дисс докт мед наук. Санкт-Петербург 2004.
30. Барсуков А.В. Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у лиц молодого возраста с различной степенью стабильности гипертонического синдрома. Автореф дисс докт мед наук 2001.

Поступила 10/12-2003

О роли поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни

В.С. Волков, О.Б. Поселюгина, О.П. Свистунов

Тверская государственная медицинская академия. Тверь, Россия

Role of salt in arterial hypertension pathogenesis

V.S. Volkov, O.B. Poselyugina, O.P. Svistunov

Tver State Medical Academy. Tver, Russia.

Цель. Изучить роль и место поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни (ГБ).

Материал и методы. Обследованы 230 больных ГБ. У них определен порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), экскреция натрия с мочой, профиль артериального давления (АД) в течение суток (СМАД), основные эхокардиографические показатели, психологический статус (СМОЛ), качество жизни. Проведено сравнение больных с низким (n=50) и высоким (n=110) ПВЧПС. Контрольную группу составили 102 здоровых лица.

Результаты. У 52% больных ГБ имеется высокий ПВЧПС (в контроле – 22,5%) и у 22% пациентов (37,3%) – низкий. У первых выше, чем у вторых суточная экскреция натрия с мочой, чаще жалобы сердечно-сосудистого характера, отягощенная наследственность, гипертонические и вегетативные кризы, заболевание развивается на 8 лет раньше, выше АД, у них нет достаточного снижения АД ночью, больше конечный диастолический объем, ниже фракция выброса, выше масса миокарда, профиль СМОЛ и ниже качество жизни.

Заключение. У половины больных ГБ заболевание непосредственно связано с повышенным потреблением поваренной соли. У них болезнь развивается раньше, протекает более тяжело и сопровождается развитием неврозоподобного состояния.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, экскреция натрия с мочой, неврозоподобное состояние.

Aim. To study salt role in essential arterial hypertension (EAH) pathogenesis.

Material and methods. In total, 230 patients with EAH were examined. Taste sensitivity to salt (TSS), sodium urinary excretion, 24-hour blood pressure (BP) profile (24-hour BP monitoring, BPM), main echocardiography parameters, psychological status (SMOL questionnaire), and quality of life were assessed. Patients with low (n=50) and high TSS (n=110) were compared. Control group included 102 healthy individuals.

Results. High TSS was registered in 52% of patients (22.5% of controls), low TSS – in 22% of patients (37.3% of controls). In individuals with high TSS, daily urinary excretion of sodium was higher, cardiovascular complaints, cardiovascular pathology in family history, hypertensive and autonomous crises were more prevalent, and hypertension developed earlier (by 8 years) than in persons with low TSS. In patients with high TSS, BP did not adequately decrease in the nighttime; end-diastolic volume, ejection fraction, myocardial mass, and SMOL score were higher, and quality of life – lower, comparing to low TSS subjects.

Conclusion. In every second EAH patient, the disease was linked with increased salt consumption. In this group, EAH developed earlier, its clinical course was more severe, often accompanied with neurosis-like state.

Key words: Essential arterial hypertension, taste sensitivity to salt, urinary sodium excretion, neurosis-like state.

Нет сомнений, что в оформлении клинической картины гипертонической болезни (ГБ) значительную роль играют невротические проявления. Это в свое время послужило поводом к разработке Г.Ф. Лангом 1950 нейрогенной теории патогенеза ГБ [1]. Однако последующие работы не обнаружили явной причинной связи между длительным психоэмоциональным напряжением с отрицательным знаком и развитием ГБ. В результате этот принципиальный вопрос этиопатогенеза ГБ как бы повис в воз-

духе, а причина частых невротических и сердечно-сосудистых жалоб у этих больных остается неясной. В нашем распоряжении имеется фактический материал, который позволяет с новых позиций взглянуть на патогенез ГБ и указать на возможную причину невротических нарушений у этих больных.

Материал и методы

Обследованы 230 больных ГБ (мужчин – 112; женщин – 118), поступивших в стационар для лечения в связи с ухудшением состояния здоровья. При клиническом

обследовании обращали особое внимание на выявление у больных пароксизмальных (панических атак) и перманентных (болезненность мягких тканей и вегетативных точек в зонах иррадиации боли) вегетативных нарушений [2].

У всех пациентов изучалась вкусовая чувствительность к поваренной соли по модифицированной методике Henkin R. [3]. Для тестирования использовали набор из 12 разведений хлорида натрия в концентрациях от 0,0025 до 5,12%. Раствор (1 капля) последовательно наносился на переднюю треть языка пациента. За порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус поваренной соли. У 160 больных ГБ выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата ВР-3400, интервал между измерениями днем — 30 мин, ночью — 60 мин. Рассчитывали средний уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) в дневные и ночные часы (САДд и ДАДд; САДн и ДАДн), оценивался его суточный ритм по степени ночного снижения САД и ДАД (СНССАД и СНСДАД). Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца (аппарат — HP Sonas 2000) осуществлялось в В-режиме. Определялись конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объемы (КДО) и размеры (КСР, КДР), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), измерялась толщина задней стенки ЛЖ сердца (ТЗСЛЖ). Ударный объем крови (УО) вычислялся как разница между КДО и КСО ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ определялась как процентное соотношение УО к КДО. Признаком систолической дисфункции ЛЖ считалась ФВ < 55%.

Для оценки психологического статуса пациентов использовалась методика СМОЛ (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности) [4] и шкала оценки качества жизни (КЖ) [5].

Все больные были разделены в зависимости от ПВЧПС на пациентов с низким ПВЧПС (чувствуют < 0,16% раствора хлорида натрия, n=50), средним (0,16%, n=70) и высоким (> 0,16%, n=110). В день поступления в стационар у больных определялась суточная экскреция ионов натрия с мочой. Всем больным предлагали ответить на следующий вопрос: не досаливает готовую пищу после пробы, досаливает после пробы, досаливает всегда. Контрольную группу составили 102 (мужчин — 32, женщин — 70) практически здоровых лица. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью критерия t Стюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что у здоровых лиц средний ПВЧПС составил $0,2 \pm 0,03\%$ раствора хлорида натрия, тогда как

у больных ГБ $0,35 \pm 0,02$ ($p < 0,01$). У здоровых мужчин и женщин, а также у больных ГБ средний ПВЧПС существенно не различался, хотя у вторых был существенно выше, чем у первых (все $p < 0,01$).

В таблице 1 представлены данные о ПВЧПС у здоровых лиц и больных ГБ.

У здоровых лиц имеется равномерное распределение ПВЧПС с тенденцией к уменьшению числа обследованных с высоким порогом (все $p > 0,05$). Напротив, у половины больных ГБ обнаружен высокий ПВЧПС (52%), что в 2 раза превышает частоту выявления этого порога у здоровых лиц и у больных ГБ в предыдущих 2-х группах (все $p < 0,05$).

Таким образом, у больных ГБ в среднем ПВЧПС не только выше, чем у здоровых лиц, но у первых высокий порог имеет место чаще, чем у вторых.

В настоящей работе представлены результаты клинического обследования больных ГБ с низким — 1 подгруппа (средний возраст $44 \pm 1,5$ года) и высоким ПВЧПС — 2 подгруппа ($45 \pm 1,7$ лет).

Опрос показал, что пищу не досаливали после пробы 33% пациентов 1 подгруппы и 5% из 2 ($p < 0,05$); досаливали 67% и 80% соответственно, ($p > 0,05$) и досаливали пищу всегда лишь лица 2 подгруппы (15%).

Изучение суточной экскреции ионов натрия с мочой показало, что при низком ПВЧПС она составила $250 \pm 4,7$ Мм/сут., тогда как при высоком — $300 \pm 5,0$ Мм/сут. ($p < 0,01$). При пересчете на ПС оказалось, что пациенты потребляли хлорида натрия в сутки 15 г и 17,5 г соответственно.

Таким образом, больные ГБ с высоким ПВЧПС не только плохо чувствуют вкус соли, но они постоянно досаливают пищу, и согласно данным по экскреции натрия с мочой, действительно больше потребляют ПС.

На головные боли жаловались только 12% больных с низким ПВЧПС и 50% с высоким ($p < 0,05$). При этом у первых головные боли

Таблица 1

Распространенность различных ПВЧПС у здоровых лиц и больных ГБ (n и %)

ПВЧПС	Здоровые лица, n=102	Больные ГБ, n=230
Низкий (< 0,16%)	38 (37,3%)	50 (22%) $p > 0,05$
Средний (0,16%)	41 (40,2%) $p_1 > 0,05$	70 (26%) $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$
Высокий (> 0,16%)	21 (22,5%) $p_1 > 0,05$	110 (52%) $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$

Примечание: p — достоверность различий между здоровыми лицами и больными ГБ; p_1 — достоверность различий по отношению к предшествующей группе обследованных.

были неопределенными, тогда как у вторых они, как правило, носили характер «типичных» для больных ГБ – в затылке по утрам. Больные 2 подгруппы чаще, чем 1 жаловались на боли в области сердца колющего и ноющего характера, не купирующиеся нитратами – 80% и 20% случаев соответственно ($p < 0,05$). Больные с высоким ПВЧПС в два раза чаще жаловались на нарушение сна – 25% и 10% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Весьма впечатляющими оказались результаты оценки частоты выявления пароксизмальных и перманентных нарушений со стороны вегетативной нервной системы в выделенных подгруппах больных. Типичные панические атаки симпатoadреналовой направленности имели место у 3,3% больных 1 подгруппы и у 5,6% – 2 ($p > 0,05$). Однако abortивные симпатoadреналовые кризы [6] зафиксированы у больных с низким ПВЧПС в 7,2% случаев, с высоким – в 23,3% ($p < 0,01$).

При исследовании болезненности вегетативных точек и мягких тканей в области болевых ощущений и зонах иррадиации было установлено, что гипералгезия при пальпации мест выхода затылочного и тройничного нервов в 1 подгруппе была обнаружена в 10,2%, во 2 – 45,3% случаев ($p < 0,01$); при пальпации предсердечной области результаты составили 7,7% и 60,3% соответственно ($p < 0,01$).

Анализ исследования, проведенного с помощью теста СМОЛ, показал, что у больных 2 подгруппы по сравнению с пациентами 1 психологический профиль оказался выше по 1 (ипохондрия), 3 (истерия) и 9 шкалам (гипомания): $56,5 \pm 1,5$ и $51,3 \pm 1,6$; $53,8 \pm 1,2$ и $50,0 \pm 1,4$; $53,5 \pm 1,6$ и $47,3 \pm 2,3$, соответственно (все $p < 0,05-0,02$). Согласно данным литературы [7], повышение профиля по указанным шкалам трактуется как конверсионный тип. Лица, имеющие сочетание вышеупомянутых трех шкал, характеризуются повышенной активностью, высоким честолюбием, нереализованными возможностями добиться желаемого положения в жизни. В их психологическом статусе преобладают тревога, напряженность, для них типично активное стремление найти помощь у врача.

Показатель КЖ у больных 2 подгруппы оказался существенно ниже, чем в 1 – $-7,00 \pm 1,18$ и $-3,72 \pm 0,70$ соответственно ($p < 0,01$). Однако специальный опрос не выявил в рассматриваемых подгруппах больных существенных различий в частоте персонально значимых психо-

эмоциональных травм.

Таким образом, во 2 подгруппе больных по сравнению с 1 значительно чаще имели место психовегетативные нарушения при отсутствии явных различий в психоэмоциональной травматизации в анамнезе.

Оказалось, что у лиц с высоким ПВЧПС чаще, чем при низком, встречались указания на повышенное АД и на смерть от заболевания сердечно-сосудистой системы у близких родственников – 54% и 14% соответственно ($p < 0,05$). При анализе возраста, в котором у больных впервые была диагностирована ГБ, оказалось, что пациенты 2 подгруппы в этом отношении были в среднем на 8 лет моложе, чем 1 – $36,2 \pm 1,9$ и $44,5 \pm 1,9$ года соответственно ($p < 0,01$). Особо следует отметить, что у больных ГБ с высоким ПВЧПС течение заболевания в 4 раза чаще осложнялось гипертоническими кризами (у 37%, vs 9%; $p < 0,05$).

Таким образом, больные ГБ с высоким ПВЧПС по сравнению с пациентами с нормальной вкусовой чувствительностью чаще имели отягощенную наследственность, заболевание у них развивалось значительно раньше, а течение болезни осложнялось кризами.

Показатели СМАД у больных ГБ представлены в таблице 2.

Анализ динамики АД показал, что у больных 2 подгруппы САД и ДАД днем и ночью были выше, чем в 1 подгруппе. У больных 1 подгруппы СНССАД и СНСДАД оставались в пределах нормы ($> 10\%$), тогда как во 2 подгруппе существенно снижены.

Таким образом, у больных ГБ с высоким ПВЧПС, несмотря на проводимую терапию, в целом АД в течение суток было выше, чем у больных с низким ПВЧПС. У первых наблюдалось недостаточное снижение АД ночью, иными словами, больных этой подгруппы можно отнести к non-dippers [8].

В таблице 3 приведены показатели ЭхоКГ исследования больных ГБ. КДР, КСР и КСО, а также УО у больных 1 и 2 подгрупп не различались, тогда как КДО, ММЛЖ, а также ТЗСЛЖ были существенно выше у вторых. ФВ у больных с высоким ПВЧПС была достоверно ниже. В целом это может быть расценено как ЭхоКГ синдром, свидетельствующий, что миокард у больных ГБ, потребляющих повышенное количество ПС, работает в более неблагоприятных условиях.

Таблица 2

Показатели СМАД у больных ГБ с низким и высоким ПВЧПС ($M \pm m$)

Показатель СМАД, мм рт.ст.	Больные ГБ		Достоверность различий
	низкий ПВЧПС, n=50	высокий ПВЧПС, n=110	
САДд	138±6,0	160±4,5	p<0,01
ДАДд	86±5,5	95±5,5	p>0,05
САДн	123±6,3	148±5,3	p<0,01
ДАДн	69±5,0	89±4,7	p<0,01
СНССАД, %	11±2,0	7,5±1,2	p<0,05
СНСАД, %	18,9±3,0	6,3±1,4	p<0,01

Примечание: p – достоверность различий между больными ГБ с высоким и низким ПВЧПС.

Обсуждение

Прежде всего обращает на себя внимание, что все больные ГБ независимо от ПВЧПС потребляют большое количество ПС. Возможно, что такая же ситуация характерна для населения России, свидетельствуя об особенностях национальной кухни и вкусовых привычек. Если это так, то ограничение потребления ПС с пищей, изготовление продуктов с заменителями натрия могут стать основной линией профилактики ГБ в стране.

Следует отметить, что потребление ПС в 1 и 2 подгруппах больных ГБ различалось только на 2,5 г, но тем не менее клиническая картина имела весьма существенные различия. Объяснить это возможно известным положением о том [9], что все люди могут быть условно разделены на соленочувствительных и солечувствительных, и, именно, у последних даже при относительно небольшом потреблении ПС развивается ГБ. В настоящем исследовании не ставилась задача выяснить истинную солечувствительность у обследованных больных, но несомненно, что повышенное потребление ПС, обычно произвольное в результате снижения чувствительности вкусовых рецепторов,

приводит к значительным изменениям в клинической картине ГБ.

Возможно, что из-за задержки натрия в организме, а следовательно и жидкости, у больных 2 подгруппы раньше развивается ГБ, наблюдаются частые кризы, а отягощенная наследственность может свидетельствовать о наличии в семье определенных традиций в питании и о наследовании снижения вкусовой чувствительности к ПС.

Повышенное содержание жидкости в циркуляторном русле (гиперволемия) ведет к тому, что ночью АД снижается недостаточно. Это является следствием прилива крови в верхнюю половину тела ночью, когда больной находится в горизонтальном положении; днем она депонирована в нижней половине.

Последним обстоятельством объясняется и динамика ЭхоКГ показателей у больных 2 подгруппы: увеличение КДО, а также отчасти ММЛЖ, ТЗСЛЖ. Можно предположить, что увеличение последних двух параметров связано не только с более высокими величинами АД днем и ночью у этих больных, но и с тем, что у них миокард работает в режиме перегрузки объемом.

Таблица 3

ЭхоКГ показатели больных ГБ с низким и высоким ПВЧПС ($M \pm m$)

ЭхоКГ показатель	Больные ГБ		
	низкий ПВЧПС, n-50	высокий ПВЧПС, n=110	
КДР, см	5,3±0,1	5,4±0,09	p>0,05
КСР, см	3,5±0,05	3,45±0,03	p>0,05
КДО, мл	107±5,5	147±5,0	p<0,01
КСО, мл	56±3,5	53±2,6	p>0,05
УО, мл	65±5,5	75±3,6	p>0,05
ФВ, %	55±0,6	52±0,4	p<0,01
ММЛЖ, г	172±5,0	190±4,0	p<0,01
ТЗСЛЖ, см	1,2±0,02	1,24±0,01	p<0,05

Примечание: p – достоверность различий между больными ГБ с высоким и низким ПВЧПС.

Больные ГБ, потребляющие повышенное количество ПС (это половина больных!), представляют особых пациентов, у которых болезнь не только развивается значительно раньше, но и протекает тяжелее в субъективном и объективном плане. Остается открытым вопрос, почему у больных 2 подгруппы значительно чаще диагностируются психовегетативные нарушения.

Этому может быть предложено следующее объяснение. Сердечно-сосудистая система больных, потребляющих большое количество ПС, начинает работать в необычном, генетически незапрограммированном режиме — в режиме гиперволемии. Это воспринимается вегетативной нервной системой сначала на рецепторном уровне. В последующем раздражение с рецепторов распространяется на вегетативные ганглии и далее на вегетативные центры (гипоталамус, ретикулярная формация). Раздражение (возбуждение) вегетативных ганглиев по типу реперкуссии вызывает болезненность вегетативных точек и мягких тканей в зонах иррадиации (зоны Захарьина-Геда), а изменение функционального состояния высших вегетативных центров, с одной стороны, ведет к возникновению вегетативных пароксизмов, а с другой, к появлению невротических нарушений [2]. Подобный механизм возникновения невротических нарушений и кардиалгии описан ранее [10] у больных нейроциркуляторной дистонией.

Согласно Г.Ф. Лангу «гипертоническая болезнь возникает как невроз высших нервных центров нейрогуморального, регулирующего артериальное давление, аппарата». Этот невроз «развивается под влиянием длительных заторможенных отрицательных эмоций и аффектов».

Психовегетативные нарушения при ГБ, которые были выявлены в настоящем исследовании у больных, потребляющих повышенное количество ПС, нельзя рассматривать как про-

явление невроза, поскольку отсутствуют явные психотравмирующие ситуации, которые могли бы привести к развитию болезни. Скорее всего, это неврозоподобные состояния, возникшие вследствие длительной генетически незапрограммированной патологической импульсации с вегетативных рецепторов, расположенных в сердечно-сосудистой системе. Таким образом, АГ и психовегетативные нарушения патогенетически связаны между собой, но эта связь принципиально имеет другой характер, чем тот который предполагал Г.Ф. Ланг.

Подобная ситуация, возможно развивается и в тех случаях, когда больной ГБ потребляет относительно мало ПС. Неадекватная реакция сердечно-сосудистой системы у больного с повышенным АД на физическую нагрузку, психоэмоциональный стресс, острое респираторное заболевание и т.д. приводят к патологической импульсации в высшие вегетативные центры, и возникает вероятность развития неврозоподобного состояния. Однако, поскольку в этом случае патологическая импульсация развивается периодически, то и невротические нарушения появляются не всегда и имеют меньшую выраженность. Дополнительное значение в плане формирования психовегетативного портрета больного ГБ имеют особенности личности больного, его реакция на болезнь, социальный статус пациента и т.д.

Если придерживаться высказанной точки зрения, то становится понятным, почему все психотропные средства и, так называемый, «охранительный режим» фактически не эффективны при ГБ. Напротив, систематическое снижение АД с учетом ведущего патогенетического фактора, приводит в конечном итоге к уменьшению патологической импульсации с рецепторов и постепенно способствует улучшению психовегетативного статуса больного.

Литература

1. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Медгиз 1950; 496 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. МИА 1998; 740 с.
3. Романова Н.П. Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и особенности психологического статуса у юношей с мягкой артериальной гипертонией. Кардиология 2001; 7: 9-11.
4. Зайцев В.П. Вариант психологического теста MINI-MULT. Психол ж 1981; 1: 15-22.
5. Гладков А.Г., Зайцев В.П., Аронов Д.М. и др. Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 1982; 2: 100-3.
6. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Безлекарственные методы лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца. Москва 1998; 49 с.
7. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.Б. Методика многостороннего исследования личности в клинической медицине и психогигиене. Москва 1976; 104-5, 180.
8. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М. 1999; 47-56, 67-121.
9. Overlack A, Ruppert M, Kolloch R, et al. Divergent hemodynamic and hormonal responses to varying salt intake in normotensive subjects. Hypertension 1993; 22(3): 331-8.
10. Волков В.С., Поздняков Ю.М., Виноградов В.Ф. О патогенезе сердечно-болевого синдрома у больных нейроциркуляторной дистонией. Кардиология 1997; 6: 84-6.

Поступила 19/06-2003

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II – мы стали ближе к пациенту

Л.Г. Ратова, И.П. Колос, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ и СР РФ. Москва, Россия

Angiotensin II receptor antagonists – we have moved closer to the patient

L.G. Ratova, I.P. Kolos, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность монотерапии лозартаном (Лозап) и его фиксированной комбинации с диуретиком гидрохлоротиазидом (Лозап Плюс) на суточный профиль артериального давления (СПАД) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. У 25 больных АГ I-II степеней исследовано влияние 8-недельной монотерапии Лозапом (n=12) в дозе 50 мг/сут и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом Лозап Плюс (n=13) на СПАД. Используются методы: определение клинического АД (АД кл.), суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты. Через 4 недели монотерапии Лозапом АД кл. снизилось на $-18,4 \pm 10,7 / -11,2 \pm 10,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Целевой уровень его достигнут у 48% больных. От 4 к 8 неделе терапии АД кл. снизилось на $-13,0 \pm 9,0 / -5,8 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001 / 0,01$). Через 8 недель целевой уровень АД кл. достигнут у 92% больных. Согласно результатам СМАД снизились: дневное АД на $-22,3 \pm 12,1 / 13,8 \pm 11,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и ночное АД на $-25,9 \pm 16,7 / 16,4 \pm 11,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Целевой уровень АД достигнут в дневные часы у 80% больных, в ночные – у 72%, за 24 часа у 88% больных. Коэффициент Т/Р 71,6% / 72,9% свидетельствует о достаточном и равномерном антигипертензивном эффекте Лозапа и Лозапа Плюс. Лечение этими препаратами позволило добиться достоверного увеличения степени ночного снижения АД и нормализации суточного ритма (СР) АД у большинства больных. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов и нежелательных явлений.

Заключение. Антигипертензивная терапия Лозапом и Лозапом Плюс обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, оказывая многоплановое, корригирующее влияние на СПАД путем снижения нагрузки давлением, уменьшения пульсового АД и улучшения СРАД. Позволяет достичь целевого уровня АД кл. у 92% больных при использовании максимальных доз препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лозартан, дженерики, суточное мониторирование артериального давления.

Aim. To investigate antihypertensive efficacy of losartan (Lozap[®]), as monotherapy and in combination with a diuretic hydrochlorothiazide (Lozap[®] Plus), according to its influence on circadian blood pressure profile (CBPP) in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In 25 patients with Stage I-II AH, the influence of 8-week Lozap[®] monotherapy (n=12), 50 mg/d, and its fixed-dose combination with hydrochlorothiazide, Lozap[®] Plus (n=13), on CBPP was studied. Office BP (BPo) measurement, and 24-hour BP monitoring (BPM) were performed.

Results. After 4 weeks of Lozap[®] monotherapy, BPo decreased by $-8.4 \pm 10.7 / -11.2 \pm 10.7$ mm Hg ($p < 0.001$); target BP level was reached in 48% of participants. By Week 8, BPo decreased by $-13.0 \pm 9.0 / -5.8 \pm 9.2$ mm Hg ($p < 0.0001 / 0.01$); target BP level was achieved in 92% of the patients. According to 24-hour BPM, daytime BP decreased by $-22.3 \pm 12.1 / 13.8 \pm 11.2$ mm Hg ($p < 0.0001$), nighttime BP - by $-25.9 \pm 16.7 / 16.4 \pm 11.3$ mm Hg ($p < 0.0001$). Daytime, nighttime, and 24-hour target BP levels were reached in 80%, 72%, and 88% of the participants, respectively. T/P ratio 71.6%/72.9% is an evidence of sufficient, even antihypertensive effect of Lozap[®] and Lozap[®] Plus. These medications significantly increased nighttime BP decline and normalized BP circadian rhythm (CP) in most patients. The therapy was well tolerated, with minimal adverse reactions, and side effects.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 414-61-86

e-mail: Lratova@mail.ru

Conclusion. Antihypertensive therapy with Lozap® and Lozap® Plus provides prolonged and even antihypertensive effect, corrects CBPP by reducing pressure workload, pulse BP, and improving BP CR. The maximal-dose therapy gives an opportunity to achieve target BP levels in 92% of the patients.

Key words: arterial hypertension, losartan, generics, 24-hour blood pressure monitoring.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) была, есть, и, скорее всего, будет оставаться одной из самых актуальных проблем медицины, поскольку именно с ней связана высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность из-за ее широкой распространенности и низкой эффективности контроля артериального давления (АД) даже у лиц с мягкой АГ [1,2].

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии врачом измеряется клиническое АД (АД кл.) во время визитов больного, осуществляется самоконтроль АД пациентами и суточное мониторирование АД (СМАД). Показатели СМАД по сравнению с величиной АД кл., измеренной традиционным методом, позволяют оценить суточный профиль АД (СПАД); они более тесно коррелируют с поражением «органов-мишеней» (ПОМ). В различных исследованиях было доказано прогностическое значение ряда показателей СПАД: дневных и ночных уровней систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД), «нагрузки давлением», суточного ритма (СР) и вариабельности (Var) АД в развитии ПОМ [3-9].

Эффективными антигипертензивными препаратами с выраженным органопротективным действием являются блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Для них характерны высокая приверженность больных проводимому лечению из-за удобного режима приема препарата (1 раз в сутки) и практически полное отсутствие нежелательных побочных эффектов. БРА прекрасно сочетаются с диуретиком в виде фиксированной и нефиксированной комбинации, при этом частота достижения целевого уровня АД повышается до 80%, а побочные эффекты, которые могут развиваться при назначении диуретиков — гипокалиемия, гипомагниемия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, устраняют БРА. К сожалению, одним из самых больших недостатков препаратов этого класса является высокая стоимость лечения, что делает их применение недоступным большинству больных. До недавнего времени генерические БРА в России отсут-

ствовали. Первым генерическим лозартаном, появившимся в продаже в РФ, стал Лозап (Зентива, Чешская Республика). Стоимость Лозапа и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Лозап Плюс) позволяет значительно расширить круг пациентов, которые могут покупать БРА для постоянного лечения.

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность монотерапии лозартаном (Лозап) в дозе 50 мг и его фиксированной комбинации с диуретиком гидрохлоротиазидом в дозе 50/12,5 мг (Лозап Плюс) на суточный профиль АД у больных АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 25 больных АГ (6 мужчин и 19 женщин), 35-68 лет (средний возраст — 54±8), со средней продолжительностью АГ 11±7 лет. Критериями исключения служили: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, стенокардия II-III функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек. У 36% больных имела место АГ I, у 48% — II и у 16% — III степени тяжести согласно классификации ВНОК 2004 по уровню АД [10]. После 3-10 дней «чистого фона», но не менее 5 периодов полувыведения ранее применявшегося препарата, среднее по группе САД кл. составило 160,9±11,3 мм рт.ст., ДАД кл. 97,7±10,6 мм рт.ст.

Дизайн исследования: исследование было открытым, последовательным, сравнительным. Длительность наблюдения 8-10 недель.

После отмены предшествующей антигипертензивной терапии больным назначали Лозап в дозе 50 мг/сут однократно утром; препарат пациенты принимали с 8 до 10 часов утра. Если через 4 недели терапия оказывалась эффективной, пациент продолжал лечение Лозапом еще в течение 4 недель. При недостаточном антигипертензивном эффекте к терапии присоединяли гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут в виде фиксированной комбинации с лозартаном (Лозап Плюс).

Исходно и через 8 недель всем больным выполнялось СМАД. Измерение АД кл., регистрация сопутствующей терапии и побочных явлений осуществлялись исходно, через 4 и 8 недель лечения.

АД кл. определялось как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 24-26 часов после приема препаратов. При СМАД у всех больных использовались аппараты SL 90207 (SpaceLabs Medical, США).

Исследование СПАД начиналось в 10-11 часов с интервалами между измерениями АД 20 минут днем и 30 минут во время сна. В СПАД рассчитывался комплекс

показателей [11,12]: средние значения САД и ДАД, ПАД, «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИПН) за 24 часа (АД24), день, ночь; Вар АД; выраженность СР АД по степени ночного снижения (СНС) АД [12,13]. Показатели, характеризующие утренний подъем (УП) АД с 4 до 10 часов, — величина УП и скорость УП САД и ДАД [12].

Рассчитывались показатели, характеризующие продолжительность и стабильность антигипертензивного эффекта:

- соотношение ночь/день (N/D), равномерным эффектом считался при коэффициенте ~ 1 [12];
- индекс нестабильности антигипертензивного действия (ИНДн) [12,13], низкий ИНД (0-0,5), свидетельствует об эффективности и стабильности действия препарата на протяжении всего интервала времени между приемами [12,13];
- коэффициент Т/Р (trough-to-peak) [12,13], Т/Р близкий к 100% свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток. Коэффициент Т/Р < 50% свидетельствует о недостаточном антигипертензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотонии на пике действия препарата.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение ДАД кл. на 10% или на 10 мм рт.ст. и САД кл. — на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл. на фоне терапии считали АД < 140/90 мм рт.ст. По данным СПАД критерием эффективности терапии считали снижение среднесуточного ДАД ≥ 5 мм рт.ст. от исходного, а в качестве целевого АД при длительной терапии принимали уровень 140/90 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов [12,13].

При статистическом анализе использовали пакет компьютерных программ, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического методов анализа. Для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При $p < 0,1$ — отмечалась тенденция к отличию сравниваемых величин. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$.

Результаты и обсуждение

При анализе исходных параметров СПАД в целом по группе ($n=25$) было выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД — средние значения САД и ДАД, ПАД, ИВ и ИПН за сутки, день и ночь, а также недостаточная СНС САД, тогда как среднегрупповая Вар АД, величина и скорость УП АД и СНС ДАД были в пределах нормальных значений. При индивидуальном анализе величина ПАД превышала норму у 60% больных. Нарушение СР АД по СНС САД зафиксировано у 68%, а по СНС ДАД — у 36% больных.

Через 4 недели монотерапии Лозапом в дозе 50 мг/сут. обнаружено, что в целом

по группе произошло снижение АД кл. со $160,9 \pm 11,3/97,7 \pm 10,6$ до $142,5 \pm 11,3/86,5 \pm 11,4$ мм рт.ст., Δ АД кл. = $-18,4 \pm 10,7/-11,2 \pm 10,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) (рисунок 1). Нормализация АД кл. достигнута у 48% больных, в т.ч. у 48% по САД кл. и у 64% по ДАД кл.

Пациенты, достигшие и не достигшие целевого уровня АД на фоне монотерапии, исходно не отличались друг от друга. Однако у первых отмечено достоверно большее снижение АД (на $-23,4 \pm 7,9/-13,7 \pm 10,9$ мм рт.ст. vs $-13,4 \pm 10,7/-8,7 \pm 5,1$ мм рт.ст. $p < 0,01$).

Пациентам, не достигшим целевого уровня АД кл. на фоне монотерапии Лозапом ($n=13$), среди них 15% с I ст., 62% — II ст. и 23% — III ст. АГ, к лечению добавляли гидрохлоротиазид в виде фиксированной комбинации (Лозап Плюс). От 4 к 8 неделе терапии произошло дополнительное снижение АД кл. со $142,5 \pm 11,3/86,5 \pm 11,4$ до $129,5 \pm 10,3/80,7 \pm 10,2$ мм рт.ст., Δ АД кл. = $-13,0 \pm 9,0/-5,8 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001/0,01$) (рисунок 1). Снижение АД кл. от 4 к 8 неделе терапии происходило в основном за счет больных, переведенных на комбинированную терапию Лозапом Плюс, и составило: $-17,8 \pm 9,2/-7,5 \pm 5,2$ мм рт.ст. vs $-8,2 \pm 5,8/-4,1 \pm 3,7$ мм рт.ст. в группе монотерапии ($p < 0,01$).

В целом по группе через 8 недель лечения наблюдалось снижение АД кл. со $160,9 \pm 11,3/97,7 \pm 10,6$ до $129,5 \pm 10,3/80,8 \pm 10,2$ мм рт.ст., Δ АД кл. = $-31,4 \pm 9,6/-16,9 \pm 8,4$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Нормализация АД кл. к 8 неделе терапии произошла у 92% больных. Целевого уровня АД не достигли только 2 пациента. Феномен «ускользания» антигипертензивного эффекта терапии отсутствовал.

По данным СМАД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс у 25 больных достоверно снизились: дневное САД ($\Delta = -22,3 \pm 12,1$ мм

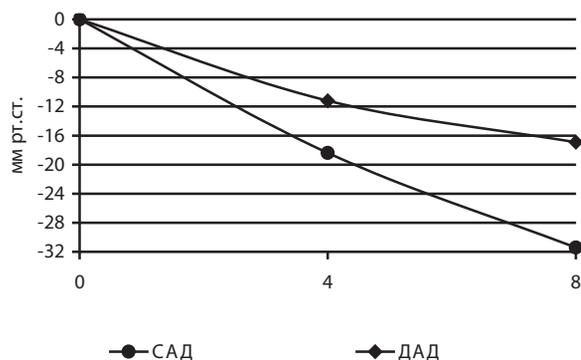


Рис. 1 Динамика АД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс ($n=25$).

рт.ст. $p < 0,0001$) и ночное САД ($\Delta = -25,9 \pm 16,7$ мм рт.ст. $p < 0,0001$), дневное ДАД ($\Delta = -13,8 \pm 11,2$ мм рт.ст. $p < 0,0001$) и ночное ДАД ($\Delta = -16,4 \pm 11,3$ мм рт.ст. $p < 0,0001$) (рисунок 2). ПАД за 24 часа, день и ночь достоверно снизилось ($p < 0,001$) (таблица 1). Целевой уровень АД по результатам СМАД был достигнут в дневные часы у 80% больных, в ночные у 72%, за 24 часа у 88% больных. Полной нормализации АД не произошло у части больных с III ст. АГ ($n=3$). Достоверные различия показателей СМАД у пациентов на фоне монотерапии Лозапом и Лозапом Плюс не выявлены.

Показатели «нагрузки давлением» по ИВ и ИПН статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время ($p < 0,001$). Терапия Лозапом и Лозапом Плюс в целом по группе не изменяла исходно нормальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) и Вар АД в дневное и ночное время. Достоверная динамика величины и скорости УП АД отсутствовала. Показатели максимума УП САД и ДАД достоверно уменьшились ($p < 0,001$) (таблица 1), что является положительным фактором, т.к. известно, что именно в утренние часы регистрируется наибольшее количество инфарктов, инсультов и случаев внезапной смерти [14].

Средняя по группе СНС АД исходно составила $8,1 \pm 5,9/11,7 \pm 7,1$ мм рт.ст. и на фоне терапии достоверно увеличилась до $12,6 \pm 7,1/16,9 \pm 8,2$ мм рт.ст. ($p = 0,04/0,02$). Недостаточная СНС АД и ночная гипертензия у больных АГ является неблагоприятным прогностическим фактором вне зависимости от уровня АД в ночные часы и ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и ранним атеросклеротическим поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами с неустойчивым суточным ритмом или нормальным снижением АД во время сна [12,15,16], при этом было установлено, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной ПОМ, а не наоборот [17].

Терапия Лозапом и Лозапом Плюс не нарушала исходно нормальный СР АД и нормализовала его у больных с недостаточной СНС АД. Индивидуальный анализ СР АД показал что, у всех 8 больных dipper СНС АД не изменилась при равномерном снижении АД в дневные и ночные часы. У 4 пациентов night-peaker отмечена положительная динамика СНС САД с тен-

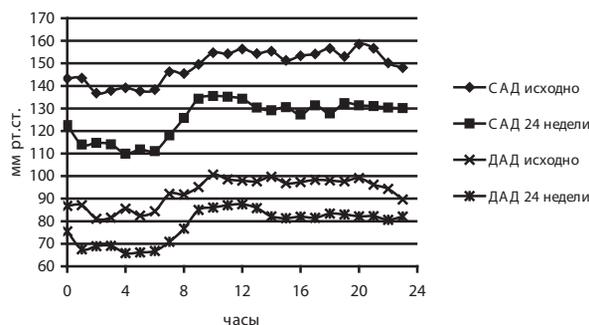


Рис. 2 Динамика суточного профиля АД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс ($n=25$).

денцией к нормализации СР и СПАД; 3 из них перешли в группу non-dipper, однако нагрузка давлением в ночные часы сохранялась повышенной. У 7 из 12 пациентов non-dipper СР АД нормализовался, и они перешли в группу dipper. Исходно в группе был 1 больной over-dipper, у которого СР АД не изменился, однако в течение всех суток значения АД не опускались до границ гипотонии ($86/48$ мм рт.ст.) [18,19].

Положительным моментом в лечении Лозапом и Лозапом Плюс явилось достоверное уменьшение ПАД — $\Delta \text{ПАД}_{24} = -8,7 \pm 8,6$ ($p < 0,001$) с нормализацией его у 11 из 15 больных, с исходно повышенным ПАД, поскольку доказано, что больные с $\text{ПАД} > 50$ мм рт.ст. имеют более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений и ПОМ [20].

При сопоставимом антигипертензивном эффекте моно- и комбинированной терапии, показатели, характеризующие равномерность и длительность антигипертензивного эффекта не различались. Коэффициент Т/Р в целом по группе составил 71,6% для САД и 72,9% для ДАД; коэффициент N/D — 1,2 для САД и 1,1 — для ДАД и $\text{ИНД}_{n=0,2}$ — для САД и ДАД.

При анализе результатов СМАД была выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью антигипертензивного эффекта и исходным уровнем АД ($r = 0,75-0,5141$; $p < 0,0001-0,01$).

Таким образом, результаты проведенного исследования, позволяют прийти к заключению, что антигипертензивная терапия Лозапом и Лозапом Плюс обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, оказывая многоплановое корректирующее влияние на СПАД в виде снижения нагрузки давлением, уменьшения ПАД и улучшения СР АД, позволяя при этом достичь целевого уровня АД без использования максимальных доз препаратов. Монотерапия Лозапом эффективна у больных

мягкой АГ и у части больных умеренной АГ. В случае недостижения целевого уровня АД целесообразно перевести больного на комбинированную терапию фиксированными дозами лозартана с гидрохлоротиазидом в виде Лозапа Плюс, что сопровождается увеличением количества пациентов с целевым уровнем АД до 90% и более. Перевод больного на Лозап Плюс позволяет достигнуть целевого уровня АД, сохраняя при этом привычный для больного режим приема препарата (одна таблетка утром), что способствует увеличению приверженности больных лечению. Больным тяжелой АГ необходимо сразу начинать лечение с Лозапа Плюс, т.к. вероятность достижения целевого уровня АД на фоне монотерапии мала.

Переносимость Лозапа и Лозапа Плюс у

всех больных была хорошей, различий по переносимости в группе монотерапии по сравнению с группой комбинированной терапии выявлено не было. Побочные эффекты препаратов и нежелательные явления за 8 недель терапии отсутствовали.

Выводы

- Терапия Лозапом и Лозапом Плюс обеспечивает стабильный и равномерный антигипертензивный эффект в течение 24 часов и оказывает многоплановое корригирующее влияние на суточный профиль АД: достоверно снижает среднесуточные САД, ДАД, ПАД, нагрузку давлением и не изменяет исходно нормальную ЧСС и Вар АД.
- При невозможности получить целевой уро-

Таблица 1

Динамика показателей СП АД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс у больных АГ, n=25, (M±std)

Показатель	Исходно	После лечения	Δ	p
САД (24), мм рт.ст.	150,0±11,1	125,5±11,1	-24,5±10,4	<0,0001
ДАД (24), мм рт.ст.	94,1±10,5	78,3±7,8	-15,8±10,1	<0,0001
ПАД (24), мм рт.ст.	55,9±9,5	47,2±7,4	-8,7±8,6	<0,001
ЧСС (24), уд/мин	73,2±9,0	72,7±8,8	-0,5±8,4	нд
САД (д), мм рт.ст.	153,3±11,9	131,0±11,9	-22,3±12,1	<0,0001
ДАД (д), мм рт.ст.	96,8±11,4	83,0±8,5	-13,8±11,2	<0,001
ПАД (д), мм рт.ст.	56,5±10,1	48,0±7,5	-8,5±9,1	<0,001
САД (н), мм рт.ст.	140,4±12,0	114,5±13,1	-25,9±16,7	<0,0001
ДАД (н), мм рт.ст.	85,2±10,0	68,8±7,8	-16,4±11,3	<0,0001
ПАД (н), мм рт.ст.	55,2±9,5	45,7±8,3	-9,5±10,5	<0,001
ИВ САД (24), %	81,9±17,2	30,8±23,7	-51,1±26,6	<0,0001
ИПН САД (24), мм рт.ст.	17,1±9,6	3,6±4,1	-13,5±8,2	<0,0001
ИВ САД (д), %	78,2±20,7	27,0±24,2	-51,2±26,1	<0,0001
ИПН САД (д), мм рт.ст.	15,4±10,5	3,2±4,3	-12,2±8,5	<0,0001
ИВ САД (н), %	89,5±21,8	38,3±34,2	-51,2±38,1	<0,0001
ИПН САД (н), мм рт.ст.	21,2±10,6	4,4±5,8	-16,8±11,6	<0,0001
ИВ ДАД (24), %	66,1±31,0	23,2±21,0	-42,9±31,6	<0,0001
ИПН ДАД (24), мм рт.ст.	9,5±7,1	1,8±2,7	-7,7±6,1	<0,0001
ИВ ДАД (д), %	67,8±32,5	26,8±25,8	-41,0±34,1	<0,001
ИПН ДАД (д), мм рт.ст.	10,4±7,8	2,2±3,3	-8,2±6,5	<0,001
ИВ ДАД (н), %	62,5±32,5	16,0±18,4	-46,5±34,8	<0,0001
ИПН ДАД (н), мм рт.ст.	8,0±6,7	1,1±2,0	-6,9±6,5	<0,001
Утр. макс. САД, мм рт.ст.	173,2±18,0	159,3±21,4	-13,9±21,6	<0,01
Утр. макс. ДАД, мм рт.ст.	113,3±17,9	105,3±17,7	-8,0±19,8	<0,05
СНС САД, %	8,1±5,9	12,6±7,1	-4,5±8,5	0,04
СНС ДАД, %	11,7±7,1	16,9±8,2	-5,2±8,4	0,02

Примечание: Критерии достоверности: нд - недостоверно; Δ – степень изменения показателя, д – день, н – ночь.

вень АД на фоне монотерапии Лозапом, перевод больного на Лозап Плюс позволяет достичь его у большинства больных и увеличить приверженность больного лечению.

- Терапия Лозапом и Лозапом Плюс харак-

теризуется хорошей переносимостью. Ни у одного больного не были отмечены побочные эффекты препаратов и нежелательные явления.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Методические рекомендации). Москва 1997: 95с.
2. Chobanian A, Bakris G, Black H, 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: 2560-72.
3. Almazov VA, Shlyakhto EV, Conrady AO, et al. Correlation of hypertensive cardiac remodeling: comparison of different antihypertensive therapies. J Hypertens 1999; 17(3): 194.
4. Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl 6): 1S-6.
5. Perloff D, Sokolow M, Cowan R, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. J Hypertens 1991; 9: 33-40.
6. Verdecchia P, Porcellati C, Schilattci G, et al. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 793-801.
7. Verdecchia P, Schillaci G, Guerieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 528-36.
8. Parati O, Omboni B, Di Rienzo M, et al. Twenty-four hour blood pressure variability: clinical implications. Kidney Internat 1992; 41: 24-8.
9. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of LVH in essential hypertension: meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275(19): 1507-13.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004.
11. 1999 Guidelines of the management of mild hypertension: Memorandum from the World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
12. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Cons med, приложение «Артер гипер» 2001: 3-14.
13. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ошепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М. 1997.
14. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health examination surveys. 960-1991. Hypertension 1995; 26(1): 60-9.
15. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for anti-hypertensive therapy. Framingham study. Eur Heart J 1992; 13: 34-42.
16. Somers V, Dyken M, Mark A, et al. Autonomic and hemodynamic responses during sleep in normal and sleep-apneic humans. J Hypertens 1992; 10: 4.
17. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-7.
18. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, et al. An epidemiologic approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study. Blood Press Monit 1996; 1(1): 13-26.
19. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension 1997; 29: 30-9.
20. Verdecchia P, Clement D, Fagard R, et al. Target-organ damage, morbidity and mortality. Blood Pre Monit 1999; 4: 303-17.

Поступила 24/02-2005

Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией

Т.Ю. Калюта, О.Е. Царева, А.Д. Трубецков, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Short- and long-term prognosis in patients with unstable angina and anemia

T.Yu. Kalyuta, O.E. Tsareva, A.D. Trubetskov, Yu.G. Schwarz

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Исследовать взаимосвязь наличия анемии с ближайшим и отдаленным прогнозом у пациентов с нестабильной стенокардией.

Материал и методы. Обследованы 96 больных с нестабильной стенокардией, средний возраст $63,3 \pm 10,3$ года, из них 34 женщины. Все они получали консервативное лечение. Исключались пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями и кровотечениями в анамнезе. Случаи анемии выявлялись с использованием критериев ВОЗ; определялся класс нестабильной стенокардии. Ближайший прогноз оценивался за время пребывания в стационаре. Учитывались тяжелая рецидивирующая стенокардия, развитие инфаркта миокарда (ИМ) в стационаре, количество эпизодов ишемии по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) перед выпиской. Отдаленный прогноз оценивался в течение 6 месяцев после выписки; учитывались смерть, ИМ, а также «комбинированная конечная точка»: кардиальная смерть+ИМ+рецидив нестабильной стенокардии.

Результаты. Анемия обнаружена у 38 (39,58 %) больных. Наличие стенокардии покоя ассоциировалось со снижением среднего уровня гемоглобина и существенно большей распространенностью синдрома анемии (46%), чем в группе пациентов с прогрессирующей стенокардией напряжения (25 %). У пациентов с затяжными приступами стенокардии, уровень гемоглобина был достоверно ниже ($122,23 \pm 13,3$ г/л), чем у остальных ($130,9 \pm 13,56$ г/л). Среди больных с эпизодами явной ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ анемический синдром имел место у 50% пациентов, а среди больных с отсутствием признаков ишемии – в 30,4% случаев. Если наблюдался рецидив нестабильной стенокардии в первые 6 месяцев после выписки, анемия отмечалась достоверно чаще (в 57,6 % случаев), чем в случаях благоприятного прогноза (21,05 %). Логистический регрессионный анализ показал негативное «независимое влияние» анемического синдрома на «комбинированную конечную точку».

Заключение. Для больных с анемическим синдромом характерно более тяжелое течение госпитального периода нестабильной стенокардии; анемия также ассоциируется с повышенным риском развития ИМ и рецидива нестабильной стенокардии в первые 6 месяцев после выписки из стационара.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, анемия, гемоглобин, инфаркт миокарда, ближайший и отдаленный прогноз.

Aim. To investigate correlation between anemia and long- and short-term prognosis in patients with unstable angina.

Material and methods. The study included 96 patients (34 females), aged 63.3 ± 10.3 years, with unstable angina. All patients received conservative treatment. Individuals with severe associated pathology and hemorrhages in anamnesis were excluded from the study. Anemia was diagnosed according to WHO criteria; unstable angina class was registered. Short-term, in-hospital prognosis assessment included registering severe, recurrent angina, myocardial infarction (MI), number of ischemic episodes during 24-hour ECG monitoring before discharge. Long-term prognosis was assessed during 6 post-discharge months: death, MI, and combined endpoint (cardiac death, MI, recurrent angina) were registered.

Results. Anemia was diagnosed in 38 patients (39.58 %). Angina at rest was associated with lower mean hemoglobin (Hb) level and greater anemia prevalence (46%), comparing to the group of progressing effort angina (25%). Participants with prolonged angina episodes had significantly lower Hb level (122.23 ± 13.3 g/l) than the others (130.9 ± 13.56 g/l). Among patients with ischemic episodes at 24-hour ECG monitoring, anemia was registered in 50%, among individuals without such episodes – in 30.4%. Recurrent unstable angina during 6 post-discharge months was associated with higher anemia prevalence: 57.6% vs 21.05% in participants with better outcome. Logistic regression analysis demonstrated negative independent influence of anemia on combined endpoint.

Conclusion. Patients with anemic syndrome were characterized by severe in-hospital course of unstable angina. Anemia was associated with increased risk of MI and recurrent unstable angina in the first 6 months after discharge.

Key words: Unstable angina, anemia, hemoglobin, myocardial infarction, short-term and long-term prognosis.

Анемия — достаточно часта среди коронарных больных. В России ее распространение, по данным литературы, выше, чем в странах Запада [1-4]. Во многих странах, включая США, Европу и Россию, растет число случаев этой патологии за последние 20-30 лет. Частота анемии в США среди больных инфарктом миокарда (ИМ) всех возрастов увеличилась с 6,4% в 1986 г до 10, 2% в 1996 г [1], а среди американцев с острым ИМ > 65 лет достигает 43,4% [1-3]. По данным некоторых отечественных авторов, среди больных с острым ИМ в России также отмечается рост числа пациентов с анемическим синдромом за прошедшие 20 лет — с 9,1% в 1981–1990 гг до 18,6% в 1991–2000 гг, а среди лиц старших возрастных групп распространенность анемии достигает 48,9% [4]. Неблагоприятное значение анемического синдрома при остром ИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) достоверно установлено [1-3,5]. У женщин с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) анемия ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом [6]. Клиницистам хорошо известно негативное влияние снижения уровня гемоглобина на тяжесть течения стенокардии. В многочисленных работах показано, как изменяются гемостаз [7-9], метаболизм миокарда при анемии [10-16]. Анемию рассматривают как один из экстракардиальных механизмов, способствующих прогрессированию ИБС, в связи с чем считают целесообразным учитывать данный фактор при классификации случаев нестабильной стенокардии [17,18]. Однако иссле-

дований взаимосвязи анемического синдрома с клиническими особенностями и прогнозом нестабильной стенокардии почти нет. В этой связи исследование, посвященное данной проблеме, представляется актуальным.

Материал и методы

В исследование включены больные с острым коронарным синдромом (ОКС), без подъема сегмента ST (БПST), у которых клиническая картина, динамика электрокардиограммы (ЭКГ) и отсутствие достоверного повышения в крови содержания МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) позволяли исключить острый ИМ в течение первых трех дней с момента поступления и диагностировать нестабильную стенокардию. ИБС обязательно подтверждалась наличием перенесенного Q-ИМ или, если ИМ в анамнезе не было, типичной клиникой ИБС в совокупности с хотя бы одним из следующих признаков: эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированными при поступлении или мониторинговании ЭКГ, положительным результатом стресс-тестов, нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), локальным нарушением перфузии миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с технецием. В исследовании не участвовали больные с сердечной недостаточностью (СН) III стадии и IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА); некоронарогенными поражениями миокарда; пороками сердца; признаками других хронических заболеваний в стадии обострения; злокачественными новообразованиями; туберкулезом, хронической почечной (ХПН) и печеночной недостаточностью, кровотечениями в недавнем прошлом, противопоказаниями к введению антикоагулянтов.

Набор больных проводили в 2002г. Обследовано 96 пациентов с нестабильной стенокардией, средний возраст $63,3 \pm 10,3$ года, из них 34 женщины (35,4 %). Все они получали консервативное лечение согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Всероссийского научного общества кардиологов [17], в т.ч. аспирин,

Таблица 1

Содержание гемоглобина и эритроцитов в крови у пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от ее класса при поступлении и некоторых характеристик ближайшего прогноза ($M \pm SD$)

Гематологический показатель	Класс нестабильной стенокардии на момент поступления по Braunwald E.		Характеристики ближайшего прогноза						
			Рецидивы тяжелой стенокардии без развития ИМ за время госпитализации			Эпизоды ишемии при суточном мониторинговании ЭКГ			
			I класс (n=26)	II и III класс (n=70)	p	Были (n=8)	Не было (n=83)	p	Были (n=38)
Гемоглобин, г/л	135,2±13,5	127,6±13,6	<0,05	122,2±13,3	130,9±13,5	<0,05	123,9±13,6	132,5±12,9	<0,05
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,34±0,45	4,05±0,49	<0,05	3,95±0,48	4,17±0,49	<0,05	3,96±0,49	4,22±0,48	<0,05

нефракционированный гепарин под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Авторы исследования не являлись лечащими врачами больных и не вмешивались в назначения лечения. По результатам опроса и дополнительного обследования в клинике учитывались наличие ИМ в анамнезе, АГ, сахарного диабета (СД), ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов до последней дестабилизации состояния, класс нестабильной стенокардии [17,18]. Из результатов лабораторного и инструментального обследования в работе учитывались следующие показатели. Уровень гемоглобина и содержание эритроцитов в капиллярной крови при поступлении, которые использовались при изучении ближайшего прогноза. Учитывались усредненные показатели всех исследований (не менее трех) «красной крови», выполненных за время госпитализации. Случаи анемии диагностировались, используя критерии ВОЗ [2,19]. Частота и общая продолжительность эпизодов ишемии оценивались по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Наличие ишемии определялось, исходя из стандартных критериев [20,21]. После включения пациента в исследование наблюдение велось в клинике в среднем 12 дней, за это время анализировали «ближайший» прогноз, и 6 месяцев после выписки для определения отдаленного прогноза. Для этого использовались визиты к больному, звонки по телефону, медицинская документация при повторной госпитализации. Удалось проследить судьбу всех больных. В качестве характеристик ближайшего прогноза использовали: развитие ИМ в стационаре, количество эпизодов ишемии по данным холтеровского мониторирования перед выпиской. При оценке отдаленного прогноза учитывались смерть, ИМ, а также «комбинированная конечная точка»: кардиальная смерть+ИМ+рецидив нестабильной стенокардии. Если во время пребывания в стационаре развивался ИМ, пациенты выбывали из дальнейшего наблюдения.

При сопоставлении выделенных групп больных использовался однофакторный дисперсионный анализ. В характеристику вариабельности признака приводится среднее отклонение (SD). Для оценки частотных показателей применялась кресттабуляция, критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки прогностической роли анемии применяли многомерный линейный и логистический регрессионный анализы. Для определения «независимого» влияния анемии в модель включались возраст, пол, наличие перенесенного ИМ, СД, АГ, класс нестабильной стенокардии. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ИМ в анамнезе имел место у 55 (57,2%) пациентов, АГ страдали 82 (85,4%) больных,

СД — 9 (9,3 %). Уровень гемоглобина не зависел от этих составляющих, также как и от пола. Анемия, согласно усредненным показателям гемоглобина и эритроцитов, обнаружена у 38 (39,58%) больных. Практически во всех случаях анемии можно было оценивать как легкую. Большую долю больных с анемией в настоящем исследовании можно объяснить рядом факторов. Были использованы относительно «мягкие» критерии анемии. Распространенность ее среди пожилых больных, каковых было много, весьма высока, к тому же распространение анемии в России выше, чем в странах Запада [2,22-24]. Доля больных с анемией в этой работе оказалась несколько большей, но недостоверно, чем больных с острым ИМ [4,26], причем у последних были более жесткие критерии включения. В этой связи вряд ли следует считать неожиданным полученный показатель распространенности анемии среди пациентов с нестабильной стенокардией, хотя других специальных исследований по этому вопросу на аналогичных больных нет.

Средний возраст в группе пациентов с анемией ($65,5 \pm 10,4$ лет) был несколько выше ($p < 0,1$), чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина ($61,84 \pm 10,3$ лет). По уровню в крови холестерина, мочевины и креатинина, содержанию тромбоцитов и других форменных элементов крови больные с анемическим синдромом не имели существенных отличий.

При поступлении у 26 пациентов диагностировали нестабильную стенокардию I класса по Braunwald E 1989, 2000 [17,18], у 70 — II-III классов. Наличие стенокардии покоя (II-III классы) ассоциировалось со снижением среднего уровня гемоглобина (таблица 1) и существенно большим распространением синдрома анемии (46%) по сравнению с больными нестабильной стенокардией I класса — 25 % пациентов с анемией.

У 5 больных в стационаре развился ИМ. При поступлении средний уровень гемогло-

Таблица 2

Содержание гемоглобина и эритроцитов в крови у пациентов с различным отдаленным (6 месяцев) прогнозом нестабильной стенокардии (M \pm SD)

Показатель красной крови	Рецидив нестабильной стенокардии	Комбинированная конечная точка	Благоприятный исход	Достоверность различий, (p)	
	1	2	3	1-3	2-3
Гемоглобин, г/л	122,49 \pm 13,69	124,19 \pm 13,56	132,75 \pm 10,92	<0,05	<0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,91 \pm 0,49	3,99 \pm 0,49	4,23 \pm 0,38	<0,05	<0,05

бина и эритроцитов у этих пациентов не отличался от средних значений, анемия отмечена у 2 больных.

У 8 больных в клинике наблюдались затяжные приступы стенокардии, требовавшие внутривенной инфузии нитроглицерина, но не закончившиеся ИМ. Уровень гемоглобина у этих пациентов при поступлении ($126,4 \pm 11,9$ г/л) был несколько ниже, а усредненные значения ($122,23 \pm 13,3$ г/л) достоверно ниже, чем у остальных: $131,1 \pm 17,2$ г/л и $130,9 \pm 13,56$ г/л соответственно (таблица 1).

Результаты анализа мониторинга ЭКГ указывают на то, что эти различия были вполне закономерны. Среди больных, у которых были зафиксированы эпизоды явной ишемии, а таковых было 42% участвующих в исследовании, анемический синдром отмечался у половины (50%). Среди больных с отсутствием признаков ишемии при суточной регистрации ЭКГ анемия наблюдалась существенно реже: всего в 30,4 % случаев, а средние уровни гемоглобина и эритроцитов были достоверно выше, чем у пациентов с эпизодами ишемии (таблица 1). Общая длительность и частота эпизодов ишемии достоверно не коррелировали с содержанием гемоглобина и эритроцитов в крови.

Отдаленный прогноз также был связан с наличием анемического синдрома. За период 6 месяцев двум пациентам было выполнено аорто-коронарное шунтирование и их показатели отдельно не анализировались. Умерло 2 больных, 1 из них внезапно. ИМ после выписки развился у 3 пациентов, один из них фатальный. Все три случая ассоциировались с анемией. Рецидив нестабильной стенокардии за время наблюдения имел место у 26 больных, среди которых анемия диагностировалась достоверно чаще ($n=15$; 57,6%), чем у больных с благоприятным прогнозом (21,05%), а уровень гемоглобина был достоверно снижен (таблица 2).

Уровень гемоглобина в группе пациентов, достигших комбинированной конечной точки, был достоверно ($p < 0,05$) ниже ($124,19 \pm 13,56$ г/л) по сравнению с пациентами с благоприятным отдаленным прогнозом ($132,75 \pm 10,92$ г/л) (таблица 2). К шестому месяцу наблюдения в группе больных с анемией было 63,3%, достигших комбинированной конечной точки «смерть, или ИМ, или рецидив нестабильной стенокардии», а в группе пациентов без анемии развитие комбинированной конечной точки наблюда-

лось лишь в 26,6% случаев.

При использовании комбинированной конечной точки, как показателя неблагоприятного отдаленного прогноза, логистический регрессионный анализ подтвердил негативное «независимое влияние» анемического синдрома. В частности, такое влияние не было связано с возрастом; это особенно важно, т.к. существует мнение, что пониженный уровень гемоглобина не имеет самостоятельного прогностического значения, а лишь ассоциируется с пожилым возрастом и другими заболеваниями [23,24], которые и определяют неблагоприятное течение ИБС [1,25]. Необходимо отметить, что интеркуррентные заболевания, достоверно ухудшающие течение ИБС [25] и могущие стать причиной анемии [2], служили критериями исключения в настоящем исследовании.

Таким образом, и в первые дни, и в первые 6 месяцев после развития нестабильной стенокардии анемический синдром являлся предиктором неблагоприятного течения болезни. Очевидно, это связано с наличием гемической гипоксии у больных с анемией, которая бесспорно влияет на уязвимость миокарда в отношении коронарной недостаточности. Компенсаторные гемодинамические изменения, тахикардия и др., характерные для анемии [10-16], безусловно могут играть в данной ситуации неблагоприятную роль, как и многочисленные нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, наблюдающиеся при анемии [7-9]. Однако все эти факторы способны усугублять ишемию, но вряд ли могут вызвать рецидив ОКС, который, как известно, в основном обусловлен изменениями в атеросклеротической бляшке и коронарным тромбозом. Не исключено, что у анемии и тяжелого рецидивирующего течения ИБС существует некая общая причина. В частности, ею может быть хроническая системная воспалительная реакция, которая ассоциируется как с неблагоприятным прогнозом при нестабильной стенокардии [27-30], так и с анемическим синдромом [2,23,24,31]. Такое положение вполне правомерно, т.к. явной ведущей причины анемии у пациентов выявить не удавалось, и в подавляющем большинстве случаев ее можно было рассматривать как поливалентную. Основная часть больных с анемическим синдромом не получала за время наблюдения систематического лечения препаратами железа и эритропоэтином, которое в

последнее время показало свою эффективность у коронарных больных [2,3,5,32]. Это можно объяснить, во-первых, отсутствием на момент исследования ясности в отношении эффективности и безопасности подобной терапии у больных с ОКС, и, во-вторых, невмешательством по поводу мягкой анемии. Такое невмешательство практикуется в отделениях кардиологии, в т.ч. и за рубежом [22,23], тем более что перегрузка ионами железа может иметь негативные последствия в прогрессировании атеросклероза [33-41]. Поэтому, пока рано судить о целесообразности лечения анемии на фоне ОКС и возможности таким образом повлиять на прогноз. Полученные в работе результаты очевидно пока можно использовать только для прогнозирования ближайшего и отдаленного течения болезни при нестабильной стенокардии.

Литература

1. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, et al. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Data Acquisition system (MIDAS #8) Study Group. Am Heart J 2002; 144(4): 636-41.
2. The prevalence and Impact of anemia: a systematic review of the published medical literature. Web version - <http://www.anemia.org/index.jsp>
3. Lawrence TG, Richard GB. Anemia, Transfusion, and Mortality. N Engl J Med 2001; 345: 1272-4.
4. Кузьмин В.П. Гомеостаз при остром нарушении коронарного кровообращения (1970-2000 гг) и пути улучшения диагностики на догоспитальном этапе. Автореф дисс канд мед н. Самара 2003.
5. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН. Серд недостат 2003; 4(5):224-8.
6. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Hemoglobin Level Is an Independent Predictor for Adverse Cardiovascular Outcomes in Women Undergoing Evaluation for Chest Pain. Results From the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. JACC 2004; 43(11): 2009-14.
7. Gross S, Keefer V, Newman AJ. The platelets in iron-deficiency anemia. The response to oral and parenteral iron. Pediatrics. 1964; 34(3): 315-23.
8. Никуличева Т.Н., Хусаинова Ф.С., Фазлыева Р.М. Состояние гемостаза и фибринолиза у больных желездефицитной анемией. Лаб дело 1984; (4): 220-3.
9. Волков В.С. Показатели центральной геодинамики и микроциркуляции и их взаимосвязь у больных желездефицитной анемией. Тер архив 1984; 11: 46-8.
10. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 14-8.
11. O'Riordan E, Foley RN. Effects of anaemia on cardiovascular status. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 19-22.
12. Ambarus V. Systolic dynamics in chronic anemias. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 1989; 93(2): 257-60.
13. Singh PI, Verma K, Sood S. Noninvasive evaluation of left ventricular function in chronic severe anemia. Jpn Heart J 1989; 30(2): 129-36.
14. Гороховская Г.Н., Пономаренко О.П., Парфенова Е.С. Состояние сердечно-сосудистой системы при желездефи-

Выводы

- У пациентов с нестабильной стенокардией анемия является независимым неблагоприятным прогностическим фактором.
- У пациентов с нестабильной стенокардией наличие сниженного содержания гемоглобина и эритроцитов ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания на госпитальном этапе и с более частыми и тяжелыми эпизодами ишемии миокарда.
- Больные с анемией имеют более неблагоприятный 6-месячный прогноз нестабильной стенокардии – у них чаще развиваются либо рецидив заболевания, либо ИМ, либо смертельный исход.

15. Кириленко Н.П. Толерантность к физической нагрузке у больных желездефицитной анемией. Врачеб дело 1985; 7(920): 12-4.
16. Лирман А.В., Стренев Ф.В. Об изменениях сердца при желездефицитных состояниях. Клинический журнал 1986; 5: 69-74.
17. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). JACC 2000; 36: 970-1062.
18. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989; 80: 410-4.
19. Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization 1968. Published WHO document WHO/MCH/MSM/92.2. pp. 1-100.
20. Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть III. Диагностика ишемических изменений миокарда. Кардиология 2002; 10: 69-87.
21. Тихоненко В.М., Гусаров Г.В. Определение вазоспастического генеза приступов стенокардии по данным суточного мониторирования ЭКГ. Кардиология 1989; 1: 52-6.
22. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. J Am Geriatr Soc 1997; 45(7): 825-31.
23. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, et al. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. Gerontology 1992; 38(1-2): 111-7.
24. Зюбина Л.Ю., Лосева М.И., Милославская В.П. К вопросу об анемическом синдроме у лиц пожилого и старческого возраста. Клинический геронтолог 1998; 2: 74-5.
25. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. JACC 2004; 43: 567-82.
26. Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В., Шварц Ю.Г. Осложнения острого инфаркта миокарда и антитромботической терапии у больных с анемией. Кардиоваск тер профил 2003; 2(5): 70-4.

27. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89: 993-7.
28. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
29. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2001; 104: 25-31.
30. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of Infectious Burden on extent and Long-Term Prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15-8.
31. Белошевский В.А. Минаков Э.В. Анемия при хронических заболеваниях. Воронеж, издательство Воронежского университета 1995; 96 с.
32. Лунина Т.В. Особенности течения инфаркта миокарда на фоне синдрома анемии. Автореф дисс канд мед н. Самара 2000.
33. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E. Blood Donations and Risk of Coronary Heart Disease in Men. *Circulation* 2001; 103: 52-3.
34. De Valk B, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(14): 1542-8.
35. Horwitz LD, Rosenthal EA. Iron-mediated cardiovascular injury. *Vasc Med* 1999; 4(2): 93-9.
36. Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995; 98(6): 566-71.
37. Rasmussen ML. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1(8233): 1293-4.
38. Salonen J, Nyyssonen K, Korpela H. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803-11.
39. Say AE, Gursurer M, Yazicioglu MV, Ersek B. Impact of body iron status on myocardial perfusion, left ventricular function, and angiographic morphologic features in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 143(2): 257-64.
40. Zacharski LR, Chow B, Lavori PW. The iron (Fe) and atherosclerosis study (FeAST): a pilot study of reduction of body iron stores in atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 2000; 139 (2 Pt 1): 337-45.
41. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000; 140: 98-104.

Поступила 06/07-2004

Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов

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

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Clinical efficacy of nebivolol and metoprolol in complex treatment of patients with coronary heart disease and II-III functional class chronic heart failure

A.G. Evdokimova, A.E. Radzevich, O.I. Tereshchenko, E.V. Kovalenko

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность применения небиволола и метопролола тартрата в составе комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 110 больных ИБС с ХСН II-III функциональных классов (ФК) по NYHA и фракцией выброса (ФВ) <45%, в возрасте 47-79 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы. Больные I группы (n=38) получали небиволол в дозе от 2,5 до 5 мг/сут в дополнение к комплексной терапии, больные II группы (n=36) назначали метопролола тартрат в дозе 50-100 мг/сут дополнительно к базовой терапии, больные III группы (n=36) получали традиционную терапию ХСН. Длительность наблюдения – 4 месяца. Оценивались: клиническая эффективность, толерантность к физической нагрузке (ТФН), качество жизни (КЖ), количество и продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ), структурно-функциональные и гемодинамические параметры левого желудочка (ЛЖ), реологические свойства крови, показатели агрегации тромбоцитов и липидного спектра.

Результаты. На начальном этапе лечения гемодинамически значимые снижения глобальной сократимости миокарда ЛЖ отсутствовали. Через 4 месяца комплексной терапии во всех группах отмечалось улучшение клинического состояния пациентов, увеличение ТФН, уменьшение количества и продолжительности эпизодов ББИМ, улучшение основных показателей центральной гемодинамики и параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, исходно нарушенных составляющих липидного спектра, реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза. Величина положительных перемен была более выражена в группе небиволола.

Заключение. Влияние небиволола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН сопоставимо с действием метопролола, он повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние, КЖ, увеличивая ТФН; уменьшает количество и продолжительность эпизодов ББИМ; замедляет процессы ремоделирования миокарда ЛЖ, позитивно влияет на липидный спектр, тромбоцитарный гемостаз и реологические свойства крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гемодинамика, ремоделирование, небиволол, метопролол.

Aim. To investigate clinical efficacy of nebivolol and metoprolol in the complex treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and II-III functional class chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study involved 110 patients with CHD and CHF, functional class II-III, by NYHA classification. All participants, aged 47-79 years, had ejection fraction <45%. The patients were divided into three groups. Group I (n=38) received nebivolol (2.5-5 mg/d) plus standard therapy; Group II (n=36) – metoprolol tartrate (50-100 mg/d) plus standard therapy; Group III (n=36) – only standard therapy. During 4-month follow-up, the following parameters were assessed: clinical efficacy, physical stress tolerance (PST), quality of life (QoL), number and duration of silent myocardial ischemia episodes (SMIE), left ventricular (LV) structural, functional

and hemodynamic parameters, blood rheology, platelet aggregation, and lipid profile.

Results. At baseline, no significant decrease of LV total contractility was observed. Four month later, in all treatment groups PST increased, number and duration of SMIE reduced, patients' condition, central hemodynamics and LV remodeling parameters improved, as well as lipid profile, blood rheology and platelet hemostasis. Positive dynamics was greater in nebivolol group.

Conclusion. In complex treatment of patients with CHD and CHF, nebivolol acts similar to metoprolol. Nebivolol increased treatment efficacy, increased PST, reduced number and duration of SMIE, prevented LVH progression, improved clinical status, QoL, lipid profile, platelet hemostasis, blood rheology.

Key words: Coronary heart disease, chronic heart failure, hemodynamics, remodeling, nebivolol, metoprolol.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира [1-4]. Распространенность ХСН, согласно различным эпидемиологическим исследованиям, колеблется в пределах 0,2%-4% [5-7], а в России по результатам исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных Хронической сердечной недостаточностью в реальной практике) – 5,5% [8].

Наиболее частой причиной развития ХСН, согласно результатам многоцентрового исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), а также российского исследования ЭПОХА-ХСН, является ишемическая болезнь сердца (ИБС), доля которой составляет 60-68% [8,9].

Смертность среди больных с тяжелой СН превышает 50% в год [5,6,10], причем выживаемость больных ХСН неишемической этиологии на 2-15% лучше, чем у пациентов с ИБС [1-3].

В настоящее время β -адреноблокаторы занимают важное место в комплексной терапии ХСН, улучшая качество жизни (КЖ) больных и снижая смертность [11-13].

Однако, доказана эффективность и безопасность только некоторых представителей этой группы [14-17]. Метопролола тартрат одним из первых оказал благоприятное влияние на течение ХСН [18-23].

Учитывая ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе многих заболеваний, в т.ч. ИБС и ХСН [24-27], использование небиволола, нового высокоселективного β -адреноблокатора, обладающего прямым эффектом на сосудистый эндотелий, является перспективным [28-30].

В настоящее время продолжается поиск оптимального β -адреноблокатора для лечения данной категории больных.

В представленном исследовании оценивали эффективность включения небиволола в комплексную терапию больных с ХСН и сравнили его действенность с хорошо изученным

препаратом — метопролола тартратом.

Цель исследования — комплексное изучение клинической эффективности небиволола и метопролола тартрата в составе комбинированной терапии — каптоприл, диуретики, сердечные гликозиды и нитраты при необходимости, их влияние на КЖ, показатели безболевого ишемии миокарда (ББИМ), гемодинамики, ремоделирования и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), на тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных ИБС с ХСН II-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Материал и методы

Обследованы 110 больных (78 мужчин и 32 женщины) с ХСН II-III ФК в возрасте от 47 до 79 лет (средний возраст $64,2 \pm 1,7$).

Причиной развития ХСН у всех больных явилась ИБС. Для наблюдения отобраны пациенты с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 45\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

На первом этапе в стационарных условиях стабилизировалось клиническое состояние больного: стабильно положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и появлялась возможность эффективной пероральной терапии. После стабилизации пациенты методом слепой рандомизации распределялись в три группы.

Больным I группы ($n=38$) назначали небиволол в дозе от 2,5 до 5,0 мг в сутки (в среднем $3,8 \pm 1,1$ мг/сут.) в дополнение к комплексной терапии диуретиками, сердечными гликозидами и каптоприлом в дозе 12,5-25 мг/сут. (в среднем $17,6 \pm 1,9$ мг/сут.). Сердечные гликозиды назначались 9 больным (23,7%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии (МА). Стенокардия II-III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов была диагностирована у 17 (44,7%) больных.

Больным II группы ($n=36$) на фоне базовой терапии диуретиками и каптоприлом в дозе от 12,5 до 37,5 мг/сут. (в среднем $20,6 \pm 3,1$ мг/сут.), назначали метопролол в дозе от 50 до 100 мг/сут. (в среднем $53,5 \pm 4,3$ мг/сут.). Дигоксин назначали 9 больным (25,0%) с тахисистолической формой МА. Стенокардию II-III ФК имели 15 (41,5%) пациентов.

Больные III группы сравнения ($n=36$) получали традиционную терапию ХСН, включая диуретики, сердечные гликозиды и каптоприл в дозе 12,5-75,0 мг/сут. (в среднем $37,8 \pm 4,6$ мг/сут.). Сердечные гликозиды использовались у

13 больных (36,1%) с тахисистолической формой МА. У 15 больных (41,6%) диагностирована стенокардия II-III ФК.

Больные из групп наблюдения исходно по основным клиническим характеристикам не отличались между собой, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

В работе использованы небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия) в таблетках по 5 мг и метопролол (Корвитол®, той же фирмы в таблетках по 50 мг. Выбор дозы препаратов осуществляли методом титрования. Небиволол назначался в условиях стационара с начальной дозы 2,5 мг, а у 17 больных из-за склонности к гипотонии — с 1,25 мг, под тщательным контролем клинического состояния пациента, с учетом величины артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и суточного диуреза. Начальная доза метопролола составила 6,25 мг/сут. Целевыми служили дозы 5 мг/сут. для небиволола и 50-100 мг/сут. для метопролола. Период наблюдения составил 4 месяца.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики симптоматики ХСН, по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Марева, и ФК ХСН (NYHA).

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. КЖ пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования и региональной сократительной функции миокарда ЛЖ осуществлялось методом ЭхоКГ на аппарате «General electric RT-X 400» (США).

Для анализа эпизодов ББИМ использовались результаты суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) с применением портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08с после точки J продолжительностью не менее 1 мин [31].

Тромбоцитарный гемостаз изучали методом Борна в модификации В.Г. Лычева.

Для определения реологических свойств крови, плазмы

использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2.

Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ «STATISTICA 5.1» (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

На начальном этапе лечения методом медленного титрования дозы препаратов не было выявлено гемодинамически значимого снижения глобальной сократимости миокарда ЛЖ.

Через 4 месяца наблюдения на фоне использованных схем терапии отмечалась положительная динамика клинического состояния больных, которая привела к уменьшению количества пациентов с III ФК, увеличению числа больных со II ФК. К концу периода наблюдения появились больные с I ФК. Прогрессирование СН отмечено лишь в третьей группе (рисунок 1).

Динамика клинического состояния по ШОКС, тяжести ХСН, ТФН и среднего балла КЖ по MLHFQ представлены в таблице 1.

Благоприятные изменения клинического состояния больных способствовали достоверному снижению среднего значения ФК во всех группах, причем различия в динамике показателя между группой небиволола и группой каптоприла была достоверной. Значимо, положительно улучшилась балльная оценка по ШОКС.

КЖ достоверно улучшилось только в первых двух группах. На фоне 4-месячной терапии во всех группах наблюдения возросла ТФН, что привело к достоверному увеличению дистан-

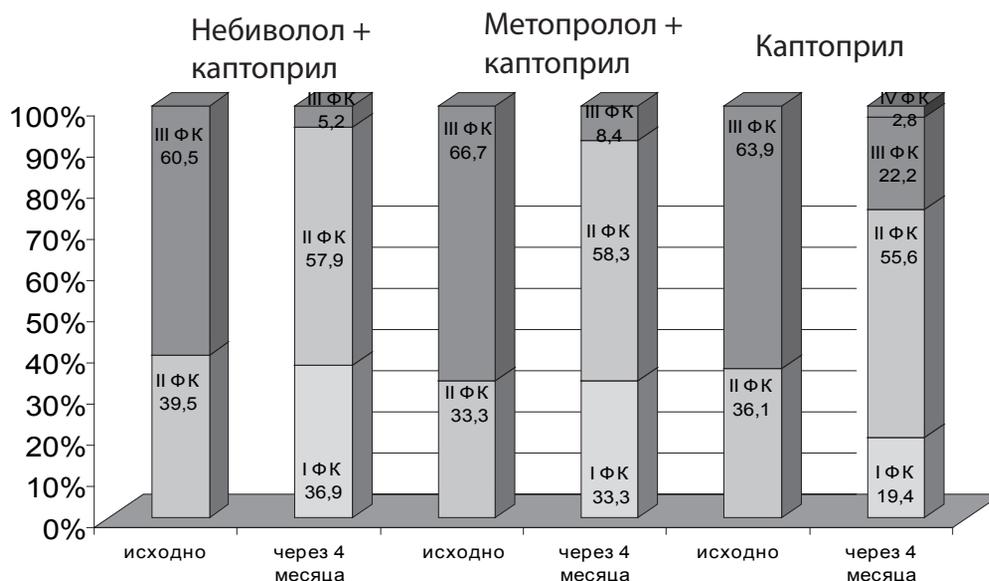


Рис. 1 Динамика структуры ФК больных групп наблюдения

Таблица 1

Изменение основных показателей клинического состояния через 4 месяца терапии у больных ИБС с ХСН II-III ФК (M±m)

Показатель	I группа (n=38)		II группа (n=36)		III группа (n=36)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
Средний балл (по ШОКС)	9,6±0,43	4,8±0,31***	10,0±0,8	5,3±0,74***	9,8±0,6	6,1±0,83**
ФК ХСН (по NYHA)	2,6±0,1	1,6±0,11***#	2,7±0,16	1,8±0,3**	2,6±0,11	2,1±0,15**
Средний балл (по MLHFQ)	56,7±7,2	34,1±5,4**	56,4±6,9	37,7±6,3*	57,1±7,0	39,8±7,5
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	331±45	485±38**	329±42	465±41*	334±39	458±37*

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 – достоверность изменений относительно исходных значений; # - p<0,05 – достоверность различий между указанной и III группой.

ции в пробе с 6-минутной ходьбой.

Исходно стенокардия диагностирована у 47(42,7%) больных. Необходимость в приеме дополнительно сублингвального нитроглицерина отмечена у 36 пациентов (33,0%). Изменение частоты ангинозных приступов, потребности в сублингвальном нитроглицерине через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II-III ФК представлено в таблице 2.

Через 4 месяца наблюдения количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина существенно сократились в I группе и статистически достоверно отличались от динамики показателей в III группе.

По данным СМ ЭКГ эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 66 (60%) больных. К завершению этапа наблюдения на фоне дополнительного приема небиволола и метопролола достоверно и выражено уменьшились количество и продолжительность эпизодов ББИМ. Изменение показателей в группе каптоприла осталось несущественным (таблица 3).

Через 4 месяца лечения положительные изменения основных гемодинамических параметров зафиксированы во всех группах наблю-

дения (таблица 4).

К концу периода наблюдения произошло значимое урежение ЧСС в первых двух группах, однако среднее значение показателя осталось в пределах нормосистолии. Достоверно снизились систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) во всех группах, сохраняя средние цифры АД в пределах нормы, что особенно важно у больных с ХСН, склонных к гипотонии.

Во всех группах имела место положительная динамика основных гемодинамических параметров. Однако необходимо отметить различную степень положительных сдвигов при использовании разных схем терапии. ФВ как интегральный показатель систолической функции ЛЖ увеличилась на фоне приема небиволола и метопролола в составе комплексной терапии на 22,8% и 17,7% соответственно (p<0,01), а в третьей группе ФВ выросла лишь на 12,1% (p<0,01).

Комплексная терапия привела к улучшению параметров структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (таблица 5).

Миокардиальный стресс (МС), будучи количественным показателем реальной нагрузки на миокард, к концу наблюдения

Таблица 2

Изменение частоты ангинозных приступов, потребности в сублингвальном нитроглицерине через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II-III ФК (M±m)

Показатель	I группа		II группа		III группа	
	Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.
Количество приступов стенокардии в неделю	5,9±1,1 (n=17)	2,4±0,8**	6,1±0,9 (n=15)	3,8±0,4*	6,2±0,7 (n=15)	5,1±0,4 (n=15)
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	7,7±1,4 (n=13)	3,6±0,7**	8,9±2,5 (n=12)	5,4±1,13 (n=12)	8,1±2,1 (n=11)	6,8±1,3 (n=11)

Примечание: * - p<0,05 – достоверность изменений относительно исходных значений; # - p<0,05 – достоверность различий между указанной и III группой.

Таблица 3

Изменения показателей ишемических событий через 4 месяца лечения у больных ИБС с ХСН II-III ФК (M±m)

Показатель	1 группа (n=24)		2 группа (n=19)		3 группа (n=23)	
	Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.	Исходно	Через 4 м.
Общая длительность эпизодов ББИМ, мин	22,3±2,6	8,1±2,9***	21,7±4,9	9,4±2,3***	23,1±3,3	18,9±2,5
Число эпизодов ББИМ, эпизодов/24ч	6,9±2,7	2,71±0,7***	6,4±2,3	3,1±1,2**	7,1±1,4	5,8±1,3

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 – достоверность изменений относительно исходных значений; # - p<0,05 – достоверность различий между указанной и III группой.

высокодостоверно снизился в систолу и в диастолу в I, II, III группах на 24,6% vs 23,2%; 21,4% vs 21,7%; 20,2% vs 19,8% соответственно. Достоверный прирост индекса относительной толщины (ИОТ) стенок через 4 месяца отмечался только в I группе и составил 12,5%, что отражает сокращение дилатации полости ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) и индекс ММ ЛЖ (ИММ) в большей степени уменьшились в первых двух группах на 15,0% vs 15,4% (p<0,05); 12,8% vs 13,9% (p>0,05) соответственно, нежели в третьей группе – на 8,4% vs 9,2% (p>0,05).

Положительная динамика исследуемых показателей связана со способностью небиволола, метопролола и каптоприла тормозить процессы патологического ремоделирования миокарда ЛЖ. Эффект препаратов осуществляется посредством снижения нагрузки на миокард (пред- и постнагрузки) и благодаря «миокардиальной» разгрузке при подавлении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем.

Включение небиволола в состав комплексной терапии ведет к более существенному

уменьшению систолической дисфункции и дилатации полости ЛЖ.

Во всех группах исходно и через 4 месяца комбинированной терапии оценивалось состояние сегментарной сократимости миокарда ЛЖ с расчетом индекса асинергии (ИАС). Результаты динамики ИАС в зависимости от схемы терапии представлены в таблице 6.

Через 4 месяца лечения во всех группах достоверно сократился ИАС, на 14,6%, 13,7% и 9,8% соответственно, что отражает значимое улучшение исходно нарушенной локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Функциональное состояние тромбоцитов, реологические свойства крови и изменение этих показателей на фоне различных видов терапии исследовались у 71 больного с ХСН II-III ФК.

К концу периода наблюдения во всех группах произошло достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов. Уменьшение спонтанной и индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) — 2 мкМ, агрегации тромбоцитов составило в I группе 49,0% и

Таблица 4

Изменение показателей гемодинамики у больных ИБС с ХСН II-III Ф через 4 месяца лечения (M±m)

Показатель	I группа (n=38)		II группа (n=36)		III группа (n=36)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ЧСС (уд./мин.)	91,2±2,71	70,2±1,27***	89,0±1,76	71,2±1,97***	89,0±3,0	84,4±2,1
САД (мм рт.ст.)	132,4±3,3	118,9±1,72**	131,0±3,18	118,0±1,86**	135,8±3,4	123,1±3,2**
ДАД (мм рт.ст.)	88,6±2,7	79,2±1,21**	91,2±5,2	81,3±2,0*	83,0±1,9	75,4±1,6**
КДО (мл)	235,7±12,48	189,5±10,68**	221,8±16,08	192,2±11,24	240,9±13,4	211,2±16,7*
ИКДО (мл/м ²)	119,4±8,03	97,8±5,1*	113,4±7,14	97,6±5,6	122,4±8,0	108,8±10,2*
КСО (мл)	143,3±9,9	99,4±6,5**	132,7±14,5	100,4±6,76*	152,3±9,6	124,6±11,0*
ИКСО (мл/м ²)	76,0±5,64	55,1±3,65**	73,2±4,9	55,9±3,4*	81,0±5,5	66,1±4,5*
УО (мл)	78,9±6,8	89,9±2,3*	83,2±7,92	91,3±4,95	81,6±4,9	87,8±6,6
ФВ (%)	38,5±0,88	47,3±3,48**	40,6±0,8	47,8±1,16**	37,1±1,1	41,6±1,7**

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений; # - p<0,05 – достоверность различий между указанной и III группой; КДО – конечный диастолический объем, ИКДО – индексированный КДО, КСО – конечный диастолический объем, ИКСО – индексированный КСО, УО – ударный объем.

Таблица 5

Изменение показателей ремоделирования у больных с ХСН II-III через 4 месяца лечения (M±m)

Показатели	1 группа (n=38)		2 группа (n=36)		3 группа (n=36)		
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	
ИОТ (ед.)	0,32±0,01	0,36±0,01**	0,34±0,01	0,38±0,02	0,32±0,015	0,345±0,011	
ММ ЛЖ (г)	268,45±18,3	228,2±11,8*	233,9±13,5	204,0±10,3	242,6±14,4	222,3±12,4	
ИММ ЛЖ (г/м ²)	137,6±8,9	116,4±6,28*	122,5±6,2	105,5±5,3	128,9±8,7	115,7±6,0	
МС (г/см ²)	диас.	230,17±12,0	176,75±6,2**	218,75±9,6	171,2±5,5**	227,95±12,9	182,3±9,12**
	сист.	209,1±8,7	157,66±4,2**	196,6±7,5	153,9±4,1**	204,9±6,2	163,5±4,9**

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений.

27,9%, во II группе 33,2% и 22,6%, в III группе 25,8% и 18,0% соответственно. Результаты изменений агрегационной активности тромбоцитов представлены в таблице 7.

Более выраженный положительный эффект от применения небиволола связан с дополнительным антиагрегационным действием высвобождаемого оксида азота (NO) [32].

Через 4 месяца лечения во всех группах наблюдения отмечалась благоприятная динамика реологических свойств крови. У пациентов I, II, III групп к окончанию исследования достоверно уменьшилась вязкость крови при скоростях сдвига 200 об.с., 100 об.с. и 20 об.с. на 15,7%, 15,9% и 12,4%; 12,4%, 11,6% и 11,5%; 12,0%, 10,9% и 13,5% соответственно, не достигнув нормальных показателей. Во всех группах значимо снизился индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ). Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) достоверно увеличился только в I группе на 4,7% (p<0,01).

Изменения реологических свойств крови в группах наблюдения можно связать как с улучшением параметров центральной гемо-

динамики, увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегации эритроцитов, а у пациентов, лечившихся небивололом, кроме того, с улучшением вязкоэластических свойств мембран эритроцитов.

Известно, что β-адреноблокаторы и диуретики снижают чувствительность организма к инсулину и усугубляют дислипидемию (ДЛП) [33]. Это особенно актуально у больных с ХСН, которые вынуждены регулярно применять диуретики. Однако исследования последних лет показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и новые β-адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом либо не влияют, либо улучшают липидный профиль [34]. Поэтому особенно интересно было проанализировать изменение показателей липидного спектра на фоне применения различных видов лечения.

Обследованы 70 больных ИБС с ХСН II-III ФК с исходно нарушенным липидным профилем крови.

Через 4 месяца под влиянием небиволола достоверно понизился общий холестерин

Таблица 6

Изменение ИАС у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца комплексной терапии (M±m)

Показатель	I группа (n=341)		II группа (n=232)		III группа (n=224)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
ИАС	1,84±0,09	1,57±0,08**	1,82±0,08	1,57±0,06*	1,83±0,1	1,65±0,07*

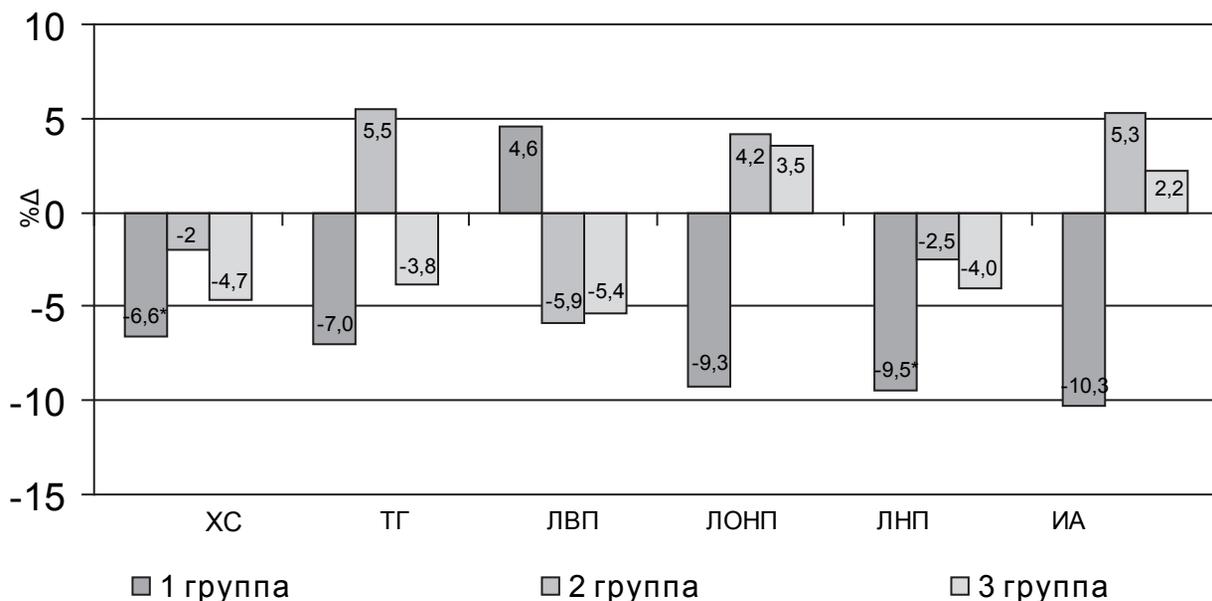
Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений, n – количество сегментов.

Таблица 7

Изменение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца комплексной терапии (M±m)

Показатель	I группа (n=32)		II группа (n=19)		III группа (n=20)	
	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.	Исходно	Через 4 мес.
Спонтанная агрегация (%)	17,6±1,7	8,9±0,9***#	19,7±6,5	13,2±2,9*	20,6±3,1	15,3±2,4*
Агрегация, индуцированная АДФ (2 мкМ) (%)	85,4±2,5	61,6±1,9***	86,4±2,9	66,1±1,8***	91,8±2,0	75,3±2,0*

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 – достоверность изменений относительно исходных значений; # - p<0,05 – достоверность различий между указанной и III группой.



Примечание: % Δ – изменение показателя в %, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ИА – индекс атерогенности.

Рис. 2 Изменение показателей липидного спектра крови у больных ИБС с ХСН II-III ФК на фоне различных схем терапии.

(ОХС) на 6,6% и атерогенная фракция липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 9,5%. Положительные изменения других показателей липидного спектра не достигли уровня статистической значимости.

Во II группе и при применении только комплексной терапии отмечались как позитивные, так и негативные изменения липидного профиля, они оказались недостоверны.

Таким образом, наиболее положительные изменения липидного спектра крови отмечаются в группе небиволола. Подобное влияние небиволола на ДЛП связано с его способностью стимулировать синтез NO – мощного вазодилатора, обладающего антиоксидантной активностью. Известно, что NO ингибирует высвобождение пептидных митогенов из тромбоцитов и за счет повышения циклического гуанозиммонофосфата (цГМФ) тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [24,35].

Динамика показателей липидного спектра крови у больных ИБС с ХСН II-III ФК на

фоне различных схем терапии представлена на рисунке 2.

Заключение

Таким образом, включение небиволола и метопролола в состав комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК является эффективным и безопасным.

Влияние небиволола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II-III ФК на клиническое состояние, КЖ, количество и продолжительность эпизодов ББИМ, показатели гемодинамики, структурно-функционального состояния, локальной сократимости миокарда ЛЖ сопоставимо с действием метопролола.

Небиволол не оказывает негативного влияния на исходно нарушенные показатели липидного профиля.

Небиволол, в отличие от метопролола, имеет меньше ступеней титрования дозы и назначается один раз в сутки, что важно в условиях повседневной практики.

Литература

- Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения. РМЖ 2000; 15-16: 622-6.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. Сердеч недостат 2002; 2: 57-8.
- Cowie MR, Wood DA, Coast AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J 1999; 20: 421-8.
- Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart Failure in the 1990s: Evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. JACC 1993; 22(Suppl A): 3A-5.

5. Mc Murray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
6. Международное руководство по сердечной недостаточности. Под ред. С. Дж. Болла, Р.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Френсиса. Москва «Медиа сфера» 1998; 96с.
7. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России – опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? *Сердеч недостат* 2003; 1: 9-11.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *Сердеч недостат* 2003; 3: 116-20.
9. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *JACC* 1993; 22(Suppl A): 14-9A.
10. Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J* 1993; 126: 1042-7.
11. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 39-52.
12. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. *Consil med* 1999; 3: 109-48.
13. Dargie H. β -blockers in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 2-3.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Eng J Med* 1996; 334: 1349-55.
15. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia - New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349(9049): 375-80.
16. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
17. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
18. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
19. Englemeyer RS, O'Connell JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-46.
20. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockage therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471-5.
21. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trail Study Group. 3-year follow-up of patients randomised in the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Lancet* 1998; 351: 1180-1.
22. Di Lenarda A, De Maria R, A.Gavazzi, et al. Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1998; 79: 337-44.
23. Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW, et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 127-35.
24. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. *Сердеч недостат* 2002; 1: 22-4.
25. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердеч недостат* 2003; 1: 22.
26. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vase Med* 2000; 5: 49-53.
27. Martin J. Learning from vascular remodeling. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: (Suppl.1): 33-6.
28. McLay JS, Irvine N, McDevitt DG, et al. Clinical pharmacology of Nebivolol. *Drug Invest* 1991; Suppl 1: 31-2.
29. Janssen PAJ. Nebivolol – a new form of cardiovascular therapy? *Drug Invest* 1991; 3(Suppl. 1): 1-2.
30. Satoh K, Takeda S, Kaneta S, et al. Effects of nebivolol on ischemia-induced metabolic changes in dog hearts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(Suppl. 4): 615-21.
31. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение. *Сердце* 2002; 6: 276-82.
32. Kader KN, Akella R, Ziats NP, et al. eNOS overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. *Tissue Eng* 2000; 6(Suppl. 3): 24151.
33. Pollare T, Lithell HO, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double-blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
34. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
35. Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, Newby AC. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 580-94.

Поступила 09/12-2004

Исследование ПРЕСТИЖ: оценка эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных острым инфарктом миокарда с дисфункцией левого желудочка

Ю.Н. Беленков¹, Г.П. Арутюнов², М.Г. Глезер³, В.С. Задионченко⁴, А.И. Мартынов⁴, В.С. Моисеев⁵, Ю.М. Поздняков⁶, Г.И. Сторожаков², Р.И. Стрюк⁷, С.Н. Терещенко⁴ — координаторы исследования ПРЕСТИЖ

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ, ²Российский государственный медицинский университет, ³Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, ⁴Московский медико-стоматологический университет, ⁵Российский университет дружбы народов, ⁶Московский областной кардиологический центр (г. Жуковский), ⁷ГКБ №67. Москва, Россия

PRESTIGE study: ACE inhibitors efficacy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction

Yu.N. Belenkov¹, G.P. Arutyunov², M.G. Glezer³, V.S. Zadionchenko⁴, A.I. Martynov⁴, V.S. Moiseev⁵, Yu.M. Pozdnyakov⁶, G.I. Storozakov², R.I. Stryuk⁷, S.N. Tereshchenko⁴ — PRESTIGE study coordinators

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, ²Russian State Medical University, ³I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, ⁴Moscow Medico-Stomatological University, ⁵Russian University of People's Friendship, ⁶Moscow Regional Cardiology Center (Zhukovsky City), ⁷City Clinical Hospital No. 67. Moscow, Russia

Цель. Первичной целью рандомизированного, сравнительного, открытого исследования ПРЕСТИЖ было установление времени достижения оптимальной терапевтической дозы двух ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), а в качестве вторичных целей были выбраны динамика функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 125 больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с зубцом Q (68 мужчин, 57 женщин, средний возраст 67 лет). Больных рандомизировали в группы периндоприла и каптоприла; 63 пациента получали периндоприл и 62 — каптоприл. Титрование дозы периндоприла и каптоприла начиналось с 2 мг/сут. и 18,75 мг/сут. соответственно. Периндоприл рекомендовали в дозе 4–8 мг/сут. однократно, каптоприл — 75–150 мг/сут. в три приема. Продолжительность лечения и наблюдения составила 6 месяцев. Эффективность иАПФ оценивалась путем изучения мозгового натрийуретического пептида (МНП), уровень которого определяли до назначения иАПФ, на 8 и 24 неделях исследования. Качество жизни (КЖ) оценивалось двумя методами: по «линии здоровья» и с использованием стандартизованной анкеты «Опросник Миннесотского Университета для больных сердечной недостаточностью»; количество летальных исходов и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий.

Результаты. На 8 неделе в группе больных, получающих периндоприл, зарегистрировано достоверное уменьшение уровня МНП до $296,5 \pm 16,7$ фемтаммоль/мл или на 25,4% ($p=0,004$), а в группе каптоприла до $342,7 \pm 13,8$ фемтаммоль/мл или на 19,1%, недостоверно ($p=0,06$). К концу наблюдения в группе периндоприла произошло улучшение КЖ, что подтверждается достоверным снижением суммарного показателя КЖ — 23,8 ($p=0,047$), а в группе каптоприла суммарный показатель КЖ остался без изменений по сравнению с 3 неделей — 31,4.

Заключение. У больных с дисфункцией левого желудочка после перенесенного ИМ, получавших с первых дней иАПФ, более быстрое достижение целевой дозы периндоприла по сравнению с каптоприлом, способствовало благоприятному клиническому течению — улучшению ФК ХСН и показателей КЖ, заболевания. Полученные данные свидетельствуют о более благоприятном влиянии периндоприла на показатели КЖ, чем каптоприла.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, лечение, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

© Коллектив авторов, 2005
Тел.: (095) 952-73-77

Aim. The principal objective of this randomized, comparative, open clinical trial PRESTIGE was to determine the time of achieving optimal therapeutic doses of ACE inhibitors. The secondary goal was to assess dynamics of chronic heart failure (CHF) functional classes (FC) during the treatment.

Material and methods. The study involved 125 patients with Q-wave acute myocardial infarction (MI): 68 males, 57 females; mean age 67 years. All participants were randomized into perindopril or captopril groups (n=63 and 62, respectively). In dose titration, starting doses were 2 mg/d and 18.75 mg/d, respectively. Recommended daily doses were 4-8 mg once per day for perindopril, and 75-150 mg, three times per day, for captopril. Treatment and follow-up period lasted for 6 months. ACE inhibitor efficacy was assessed by measuring brain natriuretic peptide (BNUP) levels - at baseline, Weeks 8 and 24. Quality of life (QoL) was assessed by two methods: by "health line" and standard Minnesota University Questionnaire for heart failure patients. Incidence of death and hospitalization due to cardiovascular causes was also registered.

Results. At Week 8, there was a significant reduction in BNUP level (to 296.5 ± 16.7 pmmol/l; or by 25.4%; $p=0.004$) in perindopril group, and to 342.7 ± 13.8 pmmol/ml (by 19.1%; NS; $p=0.06$) in captopril group. At 6 months, QoL improved in perindopril group (reduced total QoL score, 23.8; $p=0.047$), and did not change comparing to Week 3, in captopril group (31.4).

Conclusion. MI patients with left ventricular dysfunction, early administered ACE inhibitors, achieved target dose of perindopril faster than that of captopril. That was associated with improved clinical course (CHF FC, QoL) in perindopril group.

Key words: Acute myocardial infarction, left ventricular dysfunction, treatment, ACE inhibitors.

Одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз больного в постинфарктном периоде, является состояние функции левого желудочка (ЛЖ) [1]. Поэтому, в лечении больного после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) основополагающими являются мероприятия по устранению проявлений сердечной недостаточности (СН)/дисфункции ЛЖ (ДЛЖ) или по предупреждению их развития. В ходе длительного изучения установлено, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) снижают смертность и частоту госпитализаций у больных с СН различной этиологии и тяжестью течения, бессимптомной ДЛЖ, а также с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ после ИМ [2-6].

В соответствии с современными рекомендациями при лечении иАПФ необходимо назначать те дозы препаратов, которые оказались эффективными в плане улучшения прогноза больных по данным крупномасштабных, клинических исследований [1-3]. Клинический опыт свидетельствует о том, что в реальной жизни целевые дозы иАПФ назначаются редко. В международном, эпидемиологическом исследовании IMPROVEMENT HF (IMprovement PROgram in eValuation and managEMENT Heart Failure) показано, что при назначении периндоприла целевая доза была достигнута у 90% больных, получавших этот препарат для лечения СН, а каптоприл в рекомендуемой дозе использовали только 32% больных [7].

Для того чтобы оценить клиническое значение такой практики было организовано сравнительное исследование ПРЕСТИЖ (Оценка

эффективности Периндоприла по сравнению с Каптоприлом у больных острым Инфарктом миокарда с левожелудочковой дисфункцией). В этом исследовании для изучения эффективности терапии иАПФ у больных острым ИМ был впервые использован новый метод — определение мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме крови.

Материал и методы

Первичной целью рандомизированного, сравнительного, открытого исследования ПРЕСТИЖ, которое проходило в 7 московских клиниках, было установление времени достижения оптимальной терапевтической дозы двух иАПФ — периндоприла и каптоприла, а в качестве вторичных целей были выбраны: динамика функционального класса (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) на фоне лечения; оценка эффективности иАПФ с помощью изучения МНП; динамика показателей «качества жизни» (КЖ) в ходе длительного наблюдения; количество летальных исходов и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий.

В соответствии с протоколом в исследовании участвовали больные > 18 лет с верифицированным диагнозом ИМ (см. далее) 2-10-дневной давности с ФВ <40%, стабильным состоянием гемодинамики, давшие информированное согласие. В случае противопоказаний к назначению иАПФ, нестабильного состояния гемодинамики, ИМ правого желудочка, левожелудочковой недостаточности IV класса по Killip T 1967, тяжелых нарушениях ритма сердца и проводимости, выраженных сопутствующих заболеваний больных в исследование не включали.

ИМ диагностировали при наличии двух из трех следующих признаков: ангинозные боли > 30 минут; и/или подъем сегмента ST $\geq 0,2$ mV в двух грудных отведениях или подъем сегмента ST $\geq 0,1$ mV в стандартных отведениях; или развитие острой блокады левой ножки пучка Гиса; и/или повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и/или МВ-КФК в 2 раза выше нормы. При соответствии всем критериям включения/исключения проводилась рандомизация больных в группу периндоприла и

в группу каптоприла. Титрование дозы периндоприла и каптоприла начиналось с 2 мг/сут. и 18,75 мг/сут. соответственно, и происходило по усмотрению врача в зависимости от состояния больного. Периндоприл рекомендовался в дозе 4-8 мг/сут. однократно, каптоприл 75-150 мг/сут. в три приема. Продолжительность лечения и наблюдения составила 6 месяцев.

Уровень МНП оценивался до назначения иАПФ, на 8 и 24 неделях исследования. Для определения концентрации МНП (Nt-proBNP) в плазме использовался набор фирмы «BIOMEDICA» (Австрия). В исследовании фирмы на практически здоровых людях уровень МНП составил 250 фемтомоляр/мл (fmol/ml).

КЖ оценивалось двумя методами: по «линии здоровья» и с использованием стандартизованной анкеты «Вопросник Миннесотского Университета для больных сердечной недостаточностью» [8]. В первом случае исходно, на 8 и 24 неделях на 10-сантиметровой линии больной самостоятельно отмечал, где, по его мнению, находится уровень его здоровья. На шкале отмечено два значения, 0 — смерть, 1,0 — совершенно здоров. По динамике отметок анализировался показатель «здоровья» в миллиметрах. Оценка КЖ по «Вопроснику Миннесотского Университета» проводилась на 8 и 24 неделях. Работа с вопросником выполнялась больными самостоятельно или совместно с лечащим врачом.

Статистический анализ выполнен к.м.н. Кочетовым А.Г. с использованием статистического пакета программ «SPSS 8.0». Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса кривой Гаусса. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики: критерии Майн-Уитни, χ^2 , рангового критерия Вилкоксона. Из методов параметрической статистики применялся критерий t Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении.

Результаты

В исследование были включены 125 больных острым ИМ с зубцом Q (68 мужчин, 57 женщин, средний возраст 67 лет), из которых 63 пациента получали периндоприл и 62 — каптоприл. Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, локализации ИМ, тяжести ХСН и сопутствующим заболеваниям (таблица 1).

Достижение целевой дозы. Через неделю у 54% больных доза периндоприла была увеличена до 4 мг/сут., к концу госпитализации (3 неделя) 34% больных получали дозу 2 мг, 61% — 4 мг, 5% больных — 8 мг. К концу исследования (6 месяцев) 2 мг периндоприла принимали 24%, оптимальную дозу 4 мг — 71%, 8 мг — 5% больных.

Доза каптоприла через неделю у 39% больных была увеличена до 37,5 мг/сут., у 23% — до 75,0 мг/сут. и у 3% — до 150 мг/сут. К концу периода госпитализации (3 неделя) у 29% боль-

ных суточная доза препарата составила 18,75 мг, у 39% — 37,5 мг, у 22% — 75 мг, а рекомендуемую дозу 150 мг получали лишь 10%. В конце исследования 19% больных принимали 18,75 мг/сут., 40% больных — 37,5 мг/сут., 30% — 75 мг/сут. и только 11% — 150 мг/сут.

Таким образом, целевая доза периндоприла у больных с ДЛЖ после перенесенного ИМ достигается достоверно быстрее по сравнению с каптоприлом. Уже к 3 неделе терапии средняя доза периндоприла составляла 3,7 мг (93% от рекомендованной целевой), а целевую дозу препарата (4-8 мг/сут.) в конце исследования принимали 77% больных. В группе каптоприла максимальная средняя суточная доза к 24 неделе оказалась равной 56 мг (37,5% от рекомендованной), причем целевую дозу (75-150 мг/сут) принимали всего 40% больных.

Клиническое течение заболевания. Исходно в группе периндоприла средний ФК ХСН был $2,5 \pm 0,1$, в группе каптоприла — $2,4 \pm 0,1$ ($p=0,462$). Наряду с улучшением состояния на фоне терапии в обеих группах к концу первой недели отмечалось достоверное уменьшение ФК на фоне периндоприла на 8,8% ($p=0,043$); в группе каптоприла на 8,3% ($p=0,203$).

К 3 неделе наблюдалось достоверное снижение ФК ХСН в группе периндоприла до $1,8 \pm 0,08$ ($p<0,001$), в группе каптоприла до $1,9 \pm 0,10$ ($p=0,002$). Достоверное различие между группами отсутствовало ($p=0,815$), хотя в группе периндоприла количество больных с III ФК было достоверно меньшим, чем в группе каптоприла, 13,3% и 23,7% соответственно ($p<0,05$).

В конце исследования (24 неделя) в группе периндоприла ФК СН снизился на 36% — с $2,5 \pm 0,1$ до $1,6 \pm 0,18$ ($p<0,001$), в группе каптоприла на 29,2% — с $2,4 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,18$ ($p<0,001$). Несмотря на то, что различие между группами отсутствовало ($p=0,938$), в группе пациентов, получавших периндоприл, достоверно меньше ($p=0,01$) было больных с III ФК ХСН (2%), чем в группе каптоприла (17%). Таким образом, лечение периндоприлом ассоциировалось с более быстрой и выраженной положительной динамикой клинического состояния больных после перенесенного ИМ.

В течение 6 месяцев наблюдения в группе периндоприла были госпитализированы 4 больных (6,4%), а в группе каптоприла 6 (9,7%) ($p=0,493$). В каждой группе умерло по 4 пациента, летальность в I группе составила 6,3%, а

Таблица 1

Исследование ПРЕСТИЖ: клиническая характеристика включенных больных

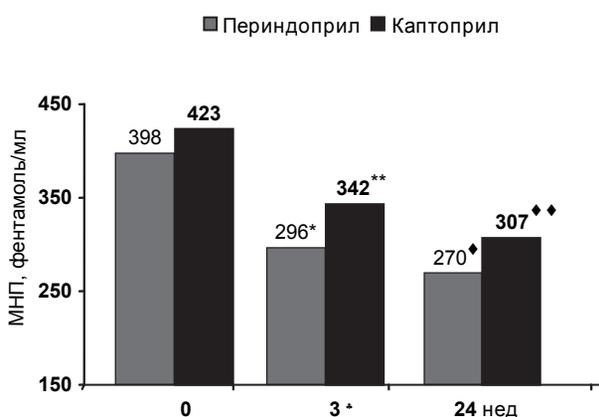
ПОКАЗАТЕЛЬ		Периндоприл (n=63)		Каптоприл (n=62)		p
		n	%	n	%	
Пол	Муж	37	58,7%	31	50,0%	0,327
	Жен	26	41,3%	31	50,0%	
Возраст, лет		63,9±1,3		70,3±6,7		0,350
Индекс массы тела, кг/м ²		27,3±0,5		27,9±4,1		0,885
САД мм рт.ст.		123,7± 2,1		125,4±3,4		0,671
ДАД мм рт.ст.		74,1± 2,2		76,8±3,1		0,479
ЧСС, ударов/мин		73,6±1,6		72,8±1,9		0,748
Локализация ИМ	передний	38	60,3%	35	56,4%	0,535
	задний	22	34,9%	22	35,5%	0,947
	циркулярный	3	4,8%	5	8,1%	0,451
СН						
Левожелудочковая недостаточность по Killip T. (класс)	I	35	55,6%	35	56,5%	0,920
	II	25	39,6%	22	35,4%	0,623
	III	3	4,8%	5	8,1%	0,479
ФК ХСН по NYHA	I	9	14,3%	15	24,2%	0,160
	II	21	33,3%	12	19,4%	0,112
	III	26	41,3%	30	48,4%	0,424
	IV	7	11,1%	5	8,0%	0,358
ЭхоКГ						
КДО, см		6,4±0,8		6,4±0,9		0,469
ФВ, %		36,8±0,4		37,4±0,3		0,143
Лабораторные показатели						
КФК		1533,5±143,2		1130,7±127,2		0,058
МВ-КФК		397,7±30,2		423,6±29,7		0,542
МНП, fmol/ml		340,4±19,5		373,2±19,7		0,239
Курение	не курит	39	61,9%	38	61,3%	0,944
	бросил	7	11,1%	10	16,1%	0,269
	курит	17	27,0%	14	22,6%	0,431
Сопутствующие заболевания						
ИБС		27	42,86%	26	41,94%	0,917
Артериальная гипертензия		14	22,22%	17	27,42%	0,501
ХСН		8	12,70%	10	16,13%	0,585
ОНМК		3	4,76%	2	3,23%	0,661
СД		6	9,52%	2	3,23%	0,150
ХОБЛ		6	9,52%	5	8,06%	0,773
Лечение инфаркта миокарда						
Тромболитическая терапия		12	19,1%	11	17,7%	0,851
Аспирин		63	100%	60	96,8%	0,151
β-адреноблокаторы		61	96,8%	60	96,8%	0,987
Внутривенные нитраты		42	67,7%	43	69,4%	0,747
Пролонгированные нитраты		53	84,1%	43	69,4%	0,06
Статины		9	14,3%	12	19,4%	0,448

Примечание: САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечный диастолический объем; ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ЭхоКГ – эхокардиограмма.

во II — 6,6% ($p=0,981$).

Динамика МНП в ходе исследования. Исходно уровни МНП в обеих группах были повышены: в группе периндоприла — $397,7 \pm 30,2$ фентамоль/мл, каптоприла — $423,6 \pm 39,7$ фентамоль/мл, и достоверно не отличались между группами ($p=0,605$). Имела место прямая корреляционная зависимость между повышением уровня МНП по всем больным, включенным в исследование, без разделения на группы, и по тяжести СН ($r=0,49$, $p<0,001$), и обратная корреляционная связь с ФВ ($r=-0,34$, $p<0,001$). Оказалось, что в группе больных с I ФК СН средний уровень МНП был достоверно меньше, чем с III ФК — $322,0$ vs $410,6$ фентамоль/мл. У больных с ФВ = 26-30% уровень МНП в среднем составил 479 фентамоль/мл, а при 36-40% — 360 фентамоль/мл. У 8 умерших больных исходно уровень МНП в среднем был 1070,0 фентамоль/мл и достоверно, более чем в 2,5 раза, превышал средний показатель у выживших — 383,18 фентамоль/мл ($p<0,0001$).

Уже на 8 неделе в группе больных, принимающих периндоприл, зарегистрировано достоверное снижение уровня МНП до $296,5 \pm 16,7$ фентамоль/мл или на 25,4% ($p=0,004$), а в группе каптоприла уменьшение МНП составило до $342,7 \pm 13,8$ фентамоль/мл или на 19,1% было недостоверно ($p=0,06$). К концу исследования в обеих группах наблюдалось дальнейшее снижение уровней МНП по сравнению с исходными значениями: в группе периндоприла — на 32,2% ($269,6 \pm 18,3$ фентамоль/мл; $p<0,0001$), в группе каптоприла — на 27,6% ($306,6 \pm 16,0$ фентамоль/мл; $p=0,008$). Через 24 недели лечения иАПФ достоверные различия между группами отсутствовали ($p=0,13$), хотя при применении периндоприла уровень МНП был на 12,1% ниже (рисунок 1).



Примечание: * $p<0,002$; **н.д.; * $p<0,001$; ** $p<0,007$; * $p<0,03$
 Рис. 1 Динамика МНП на фоне терапии иАПФ

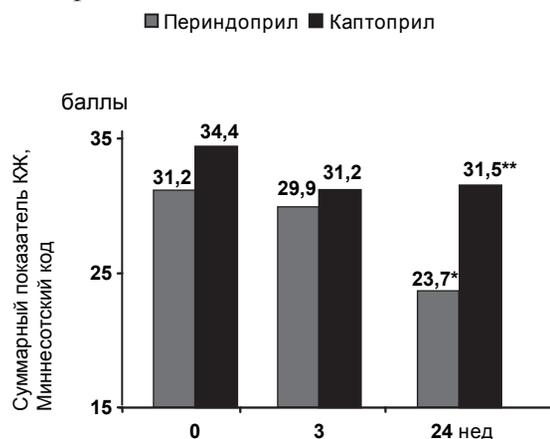
Влияние иАПФ на показатели КЖ. При анализе КЖ с помощью «Вопросника Миннесотского Университета для больных СН» суммарный показатель в группе периндоприла составил $31,2 \pm 2,7$, а в группе каптоприла — $34,4 \pm 4,2$. При дальнейшем наблюдении отмечалось некоторое улучшение суммарного показателя КЖ (рисунок 2), хотя разница по сравнению с исходными значениями была недостоверной в обеих группах.

При включении в исследование в обеих группах уровень КЖ по «линии здоровья» был снижен более чем в 2 раза — КЖ «совершенно здоров» соответствовало на сантиметровой ленте отметке 100 мм, и составил в группе периндоприла $40,5 \pm 3,1$ мм, в группе каптоприла $37,2 \pm 2,9$ ($p=0,456$).

В дальнейшем на фоне терапии отмечалось достоверное улучшение КЖ. Этот показатель к концу 3 недели в группе периндоприла увеличился до $51,9 \pm 2,9$ или на 28,1% ($p=0,01$) по сравнению с исходным, в группе каптоприла — до $51,2 \pm 2,9$ мм или на 37,6% ($p=0,001$). К концу исследования (24 недели) в обеих группах показатель здоровья увеличился: в большей степени, до $61,1 \pm 2,6$ мм на фоне периндоприла и до $55,8 \pm 2,8$ мм на фоне каптоприла, без достоверных различий между ними. Количество больных, отметивших в течение 6 месяцев терапии значительное или умеренное улучшение общего состояния, составило 90,0% в группе периндоприла vs 61,7% в группе каптоприла (рисунок 3).

Обсуждение

В исследовании ПРЕСТИЖ было показано, что целевая доза периндоприла у больных острым ИМ и сниженной ФВ достигается



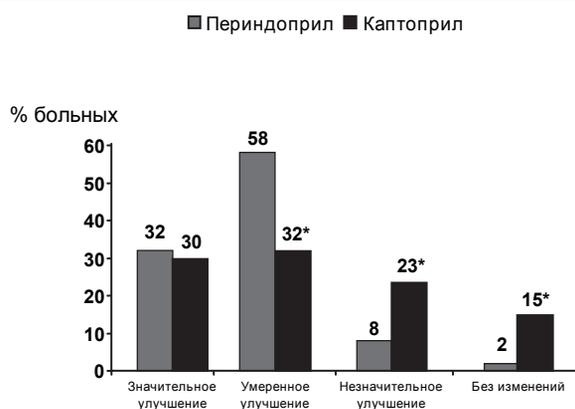
Примечание: * $p<0,05$, ** $p=$ н.д. по сравн. с исходн. уровнем
 Рис. 2 Динамика суммарного показателя КЖ на фоне лечения

достоверно быстрее по сравнению с каптоприлом: к 3 неделе терапии составила 3,7 мг периндоприла (93% от рекомендованной), а каптоприла — 56,3 мг (38% от рекомендованной). Эти данные соответствуют полученным ранее результатам исследования IMPROVEMENT [7] более частого достижения целевой дозы периндоприла у больных ХСН, что служит важным фактором в выборе этого препарата в практическом здравоохранении.

Влияние иАПФ на клиническое течение заболевания и динамику МНП. В настоящем исследовании лечение иАПФ сопровождалось улучшением состояния больных с уменьшением ФК ХСН в обеих группах к 6 месяцу лечения: в группе периндоприла на 36% ($p < 0,001$), каптоприла на 29% ($p < 0,001$) без достоверных различий между группами. Однако, среди принимавших периндоприл достоверно меньше ($p = 0,01$) было больных с III ФК ХСН (2%), чем в группе каптоприла (17%).

Существующие методы объективного контроля терапии, такие как динамика ФВ и размеров полостей сердца не всегда коррелируют с клиническими симптомами СН. В связи с этим необходим поиск новых методов оценки состояния больных и эффективности лечения. В отечественных рекомендациях по диагностике и лечению больных ХСН указывается, что в настоящее время доказана тесная связь между тяжестью дисфункции сердца и содержанием натрийуретических пептидов в плазме. Это позволяет рекомендовать метод определения концентрации МНП в качестве «лабораторного теста» ХСН [3].

Полученные результаты в исследовании ПРЕСТИЖ еще раз подтверждают высокую диагностическую ценность определения содержания МНП и сопоставимы с данными в ранее выполненных работах [9 10]. Исходный уровень МНП имеет большое прогностическое значение — чем он выше, тем хуже прогноз и ниже выживаемость [11, 12]. Это нашло подтверждение в данном исследовании: у умерших исходно средняя концентрация МНП составила $1070,0 \pm 98,8$ фемтограмм/мл и достоверно, более чем в 2,5 раза, превышал средний показатель у выживших — $383,18 \pm 17,7$ фемтограмм/мл ($p < 0,0001$). Поскольку продолжительность наблюдения была ограничена 6 месяцами, не удалось установить прогностически неблагоприятный уровень МНП. Ранее



Примечание: *—достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Рис. 3 Динамика общего состояния больных через 24 недели терапии

была показана высокая чувствительность (81%) и специфичность (73%) МНП при содержании > 300 фемтограмм/мл в отношении увеличения риска фатального исхода у больных ХСН [13].

В последнее время появились работы, подтверждающие, что по динамике содержания МНП можно судить об эффективности терапии СН [14,15]. В одной из работ был продемонстрирован дозозависимый эффект иАПФ на клиническое течение ХСН и уровень МНП [16]. Назначение иАПФ в максимальной дозе достоверно повышало толерантность к физической нагрузке в сравнении с более низкими дозами и сопровождалось дозозависимым снижением уровня натрийуретических пептидов.

Определение содержания МНП на фоне терапии в исследовании ПРЕСТИЖ позволило объективно оценить полученные результаты. В группе периндоприла к 8 неделе терапии было достигнуто достоверное снижение МНП на 25,4% ($p = 0,004$), каптоприла на 19,1% ($p = 0,06$), что, возможно, связано с более быстрым титрованием дозы периндоприла до рекомендованной, а к 6 месяцу в группе периндоприла наблюдалась практически нормализация уровня МНП до $269,6 \pm 18,3$ фемтограмм/мл (норма — 250 фемтограмм/мл). В то же время в группе каптоприла к концу исследования у больных МНП оставался высоким > 300 фемтограмм/мл, что указывает на более высокий риск смерти, несмотря на лечение иАПФ [14].

Такое различие в динамике МНП между группами может быть объяснено неадекватной дозой каптоприла, а также более быстрым достижением терапевтической дозы периндоприла. В ходе настоящего исследования рекомендуемую дозу периндоприла (4-8 мг/сут) получали 77%

больных, каптоприла (75-150 мг/сут) только 40% больных.

Лечение иАПФ и КЖ больных. Одной из целей исследования ПРЕСТИЖ была оценка влияния препаратов на показатели КЖ. Аргументом в пользу необходимости оценки этого аспекта является то, что современная характеристика препарата, предназначенного для длительного применения, требует помимо определения эффективности и безопасности, изучения его влияния на показатели КЖ, без улучшения которых трудно рассчитывать на высокую приверженность пациента рекомендованному лекарственному режиму. В исследовании анализ КЖ с помощью «Вопросника Миннесотского Университета для больных СН» обнаружил исходно снижение показателей, характеризующих физическую активность (дневная сонливость, снижение работоспособности) и психоэмоциональное состояние (повышенно чувство тревоги, депрессирование), что указывает на увеличенные уровни невротизации и психосоциальной дезадаптации больных после ИМ.

При анализе показателей КЖ исходно достоверные различия отсутствовали, однако к концу наблюдения в группе периндоприла произошло улучшение КЖ, что нашло подтверждение в достоверном снижении суммарного

Литература

1. The Task Force on the Management of AMI of the European Society of Cardiology. Management of AMI in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
2. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-70.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Серд недостат 2003; 4(6): 276-97.
4. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
6. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systemic overview of data from patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
7. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. *Cons Med* 2001; 3(2): 3-10.
8. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient out with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomised, double-blind, placebo controlled trial of pimobendan. *Am Heart J* 1992; 124(4): 1017-25.
9. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *JACC* 2001; 37: 379-85.
10. Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 395-7.
11. Anand I, Fisher L, Chiang Y-T, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-Heft). *Circulation* 2003; 107: 1276-81.
12. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *JACC* 2001; 38: 1934-41.
13. Stanek B, Frey B, Hulsman M, et al. Prognostic evaluation of neurohormonal plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *JACC* 2001; 38: 436-42.
14. Motwani JG, McAlfine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma BNP as an indicator for angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
15. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with ACE inhibition. *Am J Med* 1995; 129: 257-65.
16. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581-8.

Поступила 25/02-2005

Эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий – результаты открытого проспективного плацебо-контролируемого исследования.

И.Г. Фомина, А.В. Ветлужский, А.И. Тарзиманова, А.А. Абрамова

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова на базе ГКБ №61. Москва, Россия

Propafenone efficacy and safety in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with recurrent atrial fibrillation: results of the open, prospective placebo-controlled trial.

I.G. Fomina, A.V. Vetlyzhsky, A.I. Tarzimanova, A.A. Abramova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Цель. Изучить эффективность и безопасность пропafenона при восстановлении и поддержании синусового ритма (СР) в сравнении с плацебо у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с рецидивирующей ФП. Для восстановления СР всем пациентам был назначен пропafenон в дозе 300-600 мг/сут. Через 24 часа все больные с восстановленным СР были рандомизированы на две группы: пациенты 1 группы (n=31) принимали пропafenон в дозе 450 мг/сут, пациенты 2 группы (n=15) – плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 3 месяцев.

Результаты. Через 24 часа после приема 300-600 мг пропafenона СР восстановился у 46 (76,6%) пациентов, в т.ч. через 2 часа после приема пропafenона – у 2 (3%), через 4 часа – еще у 5 (10,9%), через 6 часов – еще у 23 (50%), через 8 часов – еще у 16 (34,8%) больных. Среднее время до восстановления СР составило 364±22 мин. Среди побочных эффектов у 2 пациентов (3,3%) наблюдалось умеренное снижение артериального давления до 105-100/70 мм рт. ст., а у 1 (1,7%) была зарегистрирована транзиторная атриовентрикулярная блокада II степени. Другие побочные эффекты отсутствовали. В течение 3 месяцев постоянного приема пропafenона в дозе 450 мг/сут СР сохранялся у 80,6%, в группе плацебо – у 26,6% пациентов. Побочные эффекты не зарегистрированы.

Заключение. Пероральный прием пропafenона является эффективным и безопасным способом восстановления и поддержания СР у больных с рецидивирующей ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропafenон, фармакологическая кардиоверсия, поддержание синусового ритма, плацебо.

Aim. To study efficacy and safety of propafenone in restoring and maintaining sinus rhythm (SR), comparing to placebo, in patients with recurrent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 60 patients with recurrent AF. For restoring SR, all patients were administered propafenone (300-600 mg/d). Twenty-four hours later, all participants with normalized SR were randomized into two groups: Group I (n=31) received propafenone (450 mg/d), Group 2 (n=15) – placebo. Follow-up lasted for 3 months.

Results. Twenty-four hours after propafenone administration (300-600 mg), SR was registered in 46 individuals (76.6%), including 2 patients (3%) with SR normalization 2 hours later, 5 patients (10.9%) – 4 hours later, 23 (50%) – 6 hours later, and 16 (34.8%) – 8 hours later. Mean time to SR normalization was 364±22 minutes. Adverse effects included moderate hypotension to 105-100/70 mm Hg in 2 patients (3.3%), and transitory atrioventricular block II in 1 patient (1.7%). No other adverse reactions were registered. During 3-month propafenone treatment (450 mg/d), SR was maintained in 80.6% of patients, compared to 26.6% in placebo group. No adverse

reactions were observed.

Conclusion. Oral propafenone treatment is effective and safe for restoring and maintaining SR in patients with recurrent AF.

Key words: Atrial fibrillation, propafenone, pharmacological cardioversion, sinus rhythm maintaining, placebo.

Лечение рецидивирующей фибрилляции предсердий (ФП) является наиболее актуальной проблемой современной аритмологии, что обусловлено возрастающей популяционной распространенностью этого нарушения ритма, необходимостью частых госпитализаций для экстренного лечения и постоянного амбулаторного наблюдения. В последние годы активно подвергаются сравнительному анализу две основные тактики лечения больных с рецидивирующей ФП — восстановление синусового ритма (СР) и контроль частоты желудочковых сокращений при сохраняющейся аритмии. Результаты исследований RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation), AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и др. свидетельствуют о сходной прогностической эффективности этих направлений с некоторым преимуществом тактики контроля частоты желудочковых сокращений в связи с меньшей частотой госпитализаций и побочных эффектов от антиаритмической терапии [4,5]. Тем не менее, большинство больных стремятся к восстановлению СР, когда это возможно. Эта стратегия лечения имеет ряд ограничений, среди которых основным следует считать необходимость внутривенного введения антиаритмических препаратов под контролем электрокардиограммы (ЭКГ) и мониторинга артериального давления (АД), что в большинстве случаев возможно только в условиях блока интенсивной терапии. В дальнейшем эти больные нуждаются в подборе эффективной пероральной антиаритмической терапии, которая остается дорогостоящим видом лечения. В последние 20 лет по проблемам лечения ФП постоянно проводятся исследования по подбору эффективной дозы таблетированных антиаритмических препаратов с целью восстановления СР. Это могло бы снизить экономическую составляющую терапии и уменьшить частоту госпитализаций, а также улучшить качество жизни (КЖ) больных.

Среди антиаритмических препаратов с доказанной эффективностью, которые можно назначать внутривенно и перорально для восстановления СР особое место занимает пропа-

фенон — препарат I C класса по классификации Vaughan-Williams EM. 1971 [6]. Аналогично другим препаратам I класса, электрофизиологическое действие пропафенона связано с блокадой натриевых каналов и стабилизацией мембранного потенциала, а также снижением проводимости и возбудимости сердца. Строение молекулы пропафенона сходно с блокаторами β -адренорецепторов, поэтому он обладает также β -блокирующим действием. Основные метаболиты пропафенона — 5-гидроксипропафенон и N-дипропилпропафенон оказывают также умеренно блокирующее влияние на кальциевые каналы. Таким образом, антиаритмическое действие препарата связано не только с блокадой натриевых каналов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов, а также β -адреноблокирующими свойствами.

Эффективность пропафенона при восстановлении СР изучена достаточно подробно, благодаря большому количеству исследований, выполненных в России и за рубежом, в которых препарат, используемый перорально для восстановления СР, продемонстрировал высокое позитивное действие.

В исследовании результативность перорального пропафенона для лечения ФП в дозе 600 мг составила 87,5% [2]. Высокая успешность пропафенона была показана в работе, где препарат назначался перорально в дозе 300-600 мг 127 больным с ФП; СР был восстановлен у 108 (85%) пациентов [3]. В сравнительном исследовании эффективность пропафенона в восстановлении СР составила 60% [1]. В работе Островского А.Б. с соавт. 2003 однократный пероральный прием 600 мг пропафенона для восстановления СР у больных с ФП оказался эффективным в 54,3% случаев; относительно невысокую эффективность связали с наличием органической патологии сердца (ревматические пороки, постинфарктный кардиосклероз). Побочные явления в виде диспептических расстройств, появления металлического привкуса во рту, головной боли появились у 3 (8,6%) больных.

В мета-анализе по изучению эффективности пропафенона в восстановлении СР

при ФП, он оказался более действенным, чем хинидин и амиодарон, но несколько уступал флекаиниду. После однократного приема 600 мг пропafenона через 4 часа СР восстановился у 37-41% больных, а после однократного приема 300 мг флекаинида СР через 3 часа был восстановлен у 59-68% больных; пероральный прием соталола, дигоксина, верапамила и плацебо оказался неэффективным в восстановлении СР [7]. В другом мета-анализе результативность однократного перорального приема пропafenона в дозе 600 мг при купировании ФП варьировала от 56% до 83% в зависимости от продолжительности аритмии и наблюдения. При этом среднее время восстановления СР составило от 110 ± 59 мин до 287 ± 52 мин. Среди побочных явлений были отмечены транзиторные нарушения ритма в виде трепетания предсердий, брадикардии, пауз и узлового ритма; кроме того, зафиксированы транзиторные расширение комплекса QRS и гипотония [8]. Одно из исследований было посвящено поиску оптимального режима перорального приема пропafenона для восстановления СР. 48 из 188 пациентов получали первую дозу 600 мг, затем через 8 часов — 150 мг (группа А); 82 первично назначали по 300 мг, а затем через 3 и 8 часов (группа В); 58 принимали препарат по 150 мг каждые 3 часа до достижения общей дозы 600 мг (группа С). СР восстановился по группам через 3 часа у 46%, 41% и 26%, через 8 часов у 77%, 78% и 70%, а через 12 часов у 81%, 84% и 76% соответственно. Наиболее часто побочные эффекты в виде расширения комплекса QRS > 25% и тахикардии с широкими комплексами QRS, наблюдались в группе В [9].

Особое внимание в исследованиях уделено возможности успешного поддержания СР в течение длительного времени при лечении пропafenоном. В работе [10] 58 из 110 пациентов после восстановления СР назначали пропafenон (группа 1) и 52 пациентам — плацебо (группа 2). ФП рецидивировала у 39% больных через 15 месяцев наблюдения, при терапии пропafenоном в сравнении с 65% — в группе плацебо. Причем эффективность пропafenона в длительном поддержании СР была еще выше у лиц со спонтанным восстановлением СР (79%), чем у аналогичных больных, принимавших плацебо (39%) [10].

У 146 больных с рецидивирующей ФП сравнивались эффективность и безопасность низких

доз пропafenона и амиодарона в поддержании СР при длительном приеме; 72 пациента принимали амиодарон в дозе 200 мг/сут (1 группа), 74 — пропafenон в дозе 450 мг/сут (2 группа). Рецидив ФП был зарегистрирован у 25 (34,7%) больных в 1 группе в среднем через 9,8 месяцев и у 33 (44,6%) во 2 группе в среднем через 3,8 месяца. Побочные эффекты, потребовавшие отмены препаратов чаще возникали у пациентов, лечившихся амиодароном — у 12 (16,6%) больных, в сравнении с пропafenоном — у 2 (2,7%) [11].

Цель настоящего исследования — впервые в Российской Федерации изучить эффективность и безопасность пропafenона (Пропанорм, ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о., Чешская республика) в сравнении с плацебо не только при восстановлении, но и при дальнейшем поддержании СР у больных с рецидивирующей ФП.

Материал и методы

Открытое, проспективное, плацебо-контролируемое исследование, которое проведено на базе ГКБ №61 г. Москвы, были включены 60 пациентов с документально подтвержденной, рецидивирующей ФП. Возраст больных — от 41 до 71 года (средний возраст $60,1 \pm 8,2$). Длительность течения ФП составила от 1 года до 19 лет, средняя продолжительность ФП $5,7 \pm 5,8$ лет. Длительность настоящего приступа определялась по данным анамнеза и варьировала от 2 до 24 часов и в среднем была равна $13,4 \pm 6,2$ часа. В исследовании не участвовали больные с выраженной брадикардией < 50 уд/мин, верифицированной слабостью синусного узла, атриовентрикулярной блокадой III степени (ст.), врожденными или приобретенными синдромами удлиненного интервала QT, органическими заболеваниями сердца (миокардит, перикардит, эндокардит), тяжелой патологией почек с электролитными нарушениями или другими признаками хронической почечной недостаточности, онкологическими заболеваниями.

Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 56 (93,3%) больных, в т.ч. АГ I ст., согласно классификации ВОЗ/МОАГ, Европейского кардиологического общества, 2003 — у 39 (65%), II ст. — у 18 (30%), III ст. — у 3 (5%) пациентов; ишемическая болезнь сердца (ИБС) была определена у 51 (85%) пациента. У 7 (11,6%) больных причину ФП выявить не удалось, и она расценивалась как идиопатическая. У всех больных в качестве причины ФП были исключены пороки сердца, а также нарушение функции щитовидной железы.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) была выявлена у 41 пациента (73,2%).

По данным ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) обнаружены у 52 больных (86,7%), нарушения проводимости, а также ишемические изменения отсутствовали.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) размеры левого предсердия не превышали 4,0 см и в среднем

Клиническая характеристика больных

Патология	Количество больных
АГ	56 (93,3%)
I степени	12 (21,4%)
II степени	26 (46,4%)
III степени	17 (30,4%)
ИБС	51 (85%)
Идиопатическая ФП	7 (11,7%)
ХСН	41 (73,2%)
I ФК NYHA	25 (60,9)
II ФК NYHA	16 (39,1%)
I степень по Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко	18 (44%)
II степень по Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко	23 (56%)
ГЛЖ	52 (86,7%)

составляли $3,7 \pm 0,3$ см. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у всех пациентов была нормальной, составляя в среднем $66,3 \pm 5,7\%$.

Подробная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таким образом, среди причин ФП у подавляющего большинства больных были АГ и ИБС, течение которых у многих осложнилось ХСН. У небольшого числа пациентов ФП определена как идиопатическая.

В момент включения в исследование 47 (78,3%) больных ранее лечились различными антиаритмическими препаратами, а 13 (21,6%) по тем или иным причинам антиаритмические препараты не принимали. В исследование не вошли больные, принимавшие антиаритмические препараты в течение последних 2 суток, а амиодарон — в течение последних 40 суток, до настоящего рецидива ФП, чтобы исключить возможное влияние этих препаратов. Также в исследование не были включены пациенты, не принимавшие систематическую антикоагулянтную или антиагрегантную терапию согласно рекомендациям АСС/АНА/ESC 2001 с целью исключения «нормализационных» тромбозов [12].

Пропафенон назначали всем пациентам перорально в начальной дозе 600 мг или 300 мг; при сохранении ФП через 2 часа пропафенон применяли повторно в дозе 300 мг до восстановления СР или до достижения максимальной дозы в 600-900 мг в зависимости от массы тела. При сохранении ФП в течение 24 часов препарат считался неэффективным, восстановление СР добивались другими антиаритмическими препаратами, а пациента исключали из дальнейшего исследования. Больным, у которых СР восстановился, был назначен пропафенон в суточной дозе 450 мг (группа 1) или плацебо (группа 2).

Согласно плану исследования (рисунок 1) больных наблюдали через 7 дней (визит 1), 1 месяц (визит 2) и 3 месяца (визит 3) от момента рандомизации для постоянного приема пропафенона или плацебо. Во время визитов всем больным помимо общего клинического обследования регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях на аппарате Shiller-CS 200 (Швейцария) с автоматическим временным анализом. Всем больным дважды, в начале и в конце исследования автоматически анализировалась, вариабельность сердечного ритма (ВСР) с после-

дующей проверкой и корректировкой в ручном режиме. Для оценки ВСР анализировали временные (time domain) характеристики. Всем пациентам выполняли общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение протромбинового времени, активного частичного тромбинового времени (АЧТВ) и, при необходимости, международного нормализованного отношения (МНО). Равновесную радионуклидную вентрикулографию (РРВГ) осуществляли дважды — в момент включения в исследование и при его окончании. Качество жизни (КЖ) оценивали исходно и во время 3 визита, используя специализированный опросник для больных с нарушениями сердечного ритма.

Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica for Windows версия 6.0. Все результаты анализировались методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения ($M \pm \delta$). Для оценки достоверности использовали дисперсионный анализ, а также критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования оценивались эффективность и безопасность пропафенона при восстановлении СР. Среди всех больных I группы, принимавших пропафенон, СР был восстановлен через 24 часа после приема 300-600 мг пропафенона у 46 (76,6%) пациентов, в т.ч. через 2 часа после приема пропафенона — у 2 (3%), через 4 часа — еще у 5 (10,9%), через 6 часов — еще у 23 (50%), через 8 часов — еще у 16 (34,8%) больных (рисунок 2). Среднее время до восстановления СР составило 364 ± 22 мин.

После приема первой дозы пропафенона у всех больных зафиксировано урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 23%; большинство пациентов отмечали субъективно улучшение состояния.

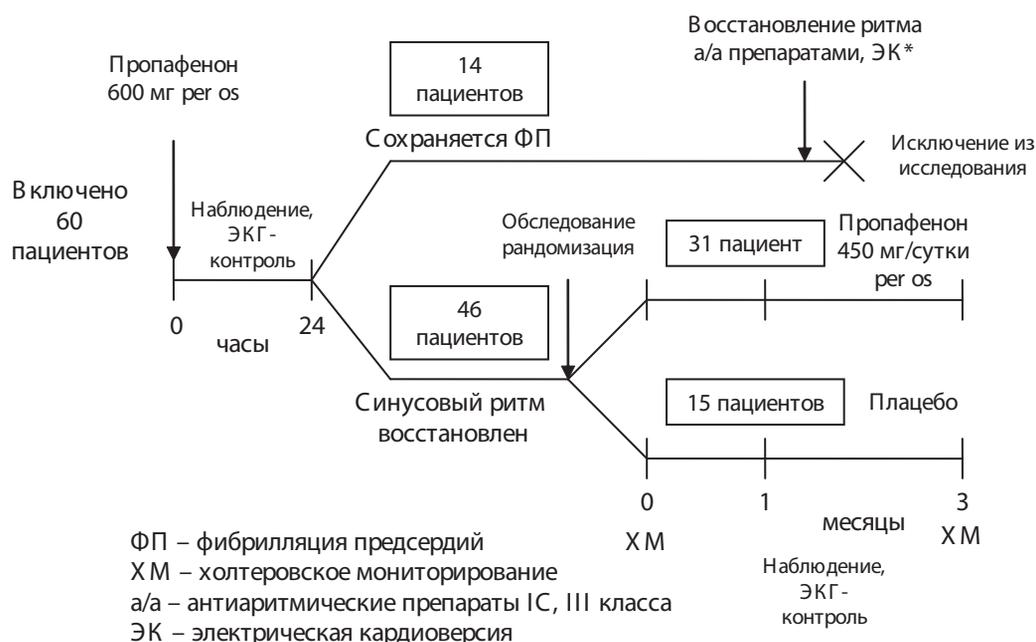


Рис. 1 Дизайн исследования

Среди побочных эффектов у 2 (3,3%) больных наблюдалось умеренное снижение АД до 110-105/70 мм рт.ст., а у 1 (1,7%) была зарегистрирована транзиторная атриовентрикулярная блокада II ст. Другие побочные явления отсутствовали.

Всем больным, у которых был восстановлен СР, был назначен пропafenон в суточной дозе 450 мг или плацебо. На фоне длительного приема пропafenона в течение 1 месяца СР сохранялся у 27 (87%) пациентов из 31 и у 7 (46,6%) из 15, принимавших плацебо. Через 3 месяца наблюдения СР сохранялся у 25 (80,6%) пациентов, принимавших пропafenон и у 4 (26,6%), принимавших плацебо (рисунок 3).

Общая ВСР, которую характеризует SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR), на фоне лечения пропafenоном несколько снизилась, в среднем на 23%, однако не опускалась < 100 мс ни у одного больного. Показатель SDANN, характеризующий стандартное отклонение усредненных за 5 минут интервалов RR уменьшился на 27%, что аналогично снижению SDNN может свидетельствовать об активации симпатических влияний на сердце. С другой стороны показатели RMSSD и pNN 50(%), в общем случае характеризующие степень различия двух соседних интервалов RR, увеличились на 115% и на 154% соответственно, что может свидетельствовать об усилении влияния парасимпатического звена вегетативной

нервной системы на сердце. Таким образом, можно предположить, что под действием пропafenона улучшился баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний, однако учитывая разнонаправленное действие пропafenона для окончательного вывода необходимы дальнейшие исследования.

По данным РРВГ скоростные и объемные показатели как ЛЖ, так и правого желудочков, а также ФВ ЛЖ несколько увеличились, однако различия оказались статистически недостоверными. Подробнее данные РРВГ представлены в таблице 2.

После 3 месяцев наблюдения отмечено положительное влияние пропafenона на КЖ больных. У 19 пациентов (61,3%) на фоне приема препарата улучшилось КЖ, причем у 7 больных (22,6%) более чем на 15%, преимуще-

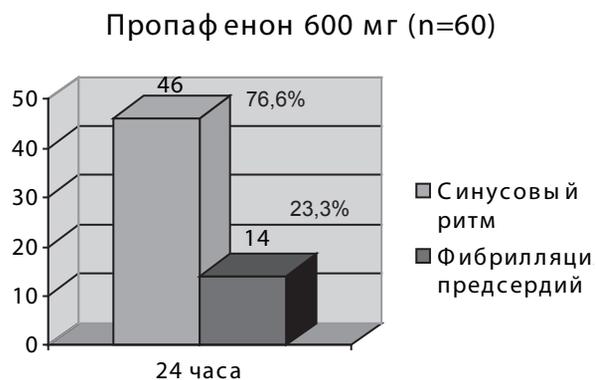


Рис. 2 Эффективность нагрузочной дозы 600 мг per os пропafenона в восстановлении СР в течение 24 часов у больных с рецидивирующей ФП.

Таблица 2

Изменения показателей РРВГ после 3 месяцев приема 450 мг пропafenона

Показатель	Левый желудочек		P	Правый желудочек		P
	исходно	Через 3 мес.		исходно	Через 3 мес.	
ФВ ЛЖ (%)	61,5±8,8	67,7±9,7	0,174	54,3±9,9	57,3±8,9	0,50
Максимальная скорость изгнания (%/с)	292,3±50,3	335,1±101,6	0,27	259,5±43,7	289,3±63,5	0,263
Максимальная скорость наполнения (%/с)	217,5±62,6	250,1±81,5	0,355	175,6±34,7	188,8±45,4	0,499
Средняя скорость изгнания (%/с)	169,7±20,8	191,0±45,8	0,22	149,0±24,6	164,3±40,6	0,348
Конечный систолический объем (мл)	51,3±18,7	41,3±16,3	0,355	67,4±24,1	57,0±18,2	0,381
Конечный диастолический объем (мл)	131,9±28,6	127,9±22,8	0,746	145,9±30,1	133,6±27,7	0,321
Ударный объем (мл)	80,6±17,8	86,3±19,6	0,529	78,5±19,0	76,3±20,5	0,823

ственно за счет отсутствия плохо переносимых эпизодов ФП. У большинства пациентов, принимавших плацебо, КЖ не изменилось, а у 2 (13,3%) — несколько ухудшилось.

Переносимость антиаритмической терапии пропafenоном можно характеризовать как хорошую. Побочных эффектов при постоянном приеме пропafenона не отметил ни один больной. В группе плацебо побочные явления также отсутствовали.

Обсуждение

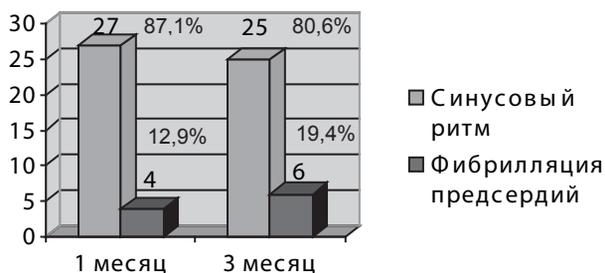
По результатам проспективного, плацебо-контролируемого исследования пропafenон является эффективным и безопасным препаратом для восстановления СР у больных с рецидивирующей ФП без выраженной органической патологии сердца.

Пероральный прием в течение 2 часов 600 мг пропafenона позволяет добиться восстановления СР у 76,6% больных с ФП в течение 24 часов, что сравнимо с его внутривенным введением [13]. Отсутствие жизнеугрожающих побочных влияний, в т.ч. проаритмического эффекта, а также серьезных внесердечных

побочных явлений позволяет решать вопрос о назначении пропafenона для восстановления СР определенной группе больных самостоятельно по принципу «таблетка в кармане». Тем не менее, назначение пропafenона в этом режиме можно рекомендовать только после начального приема препарата под наблюдением кардиолога, контролем ЭКГ и проведением холтеровского мониторирования в течение 24 часов для исключения развития жизнеугрожающих побочных эффектов.

Длительный прием пропafenона в дозе 450 мг в сутки для поддержания СР у больных с рецидивирующей ФП позволяет эффективно поддерживать СР ритм у 80,6% больных, у которых препарат оказался эффективным при восстановлении СР. Результативность пропafenона в поддержании СР значительно превосходит плацебо (p<0,05). Переносимость препарата оказалась сравнимой с плацебо, а отсутствие побочных действий позволяет считать пропafenон безопасным препаратом для 3-месячной терапии. Необходимо отметить, что в дизайн настоящего исследования предполагал длительный прием пропafenона только у тех больных,

Пропafenон 450 мг в сутки (n=31) p<0,05



Плацебо (n=15)

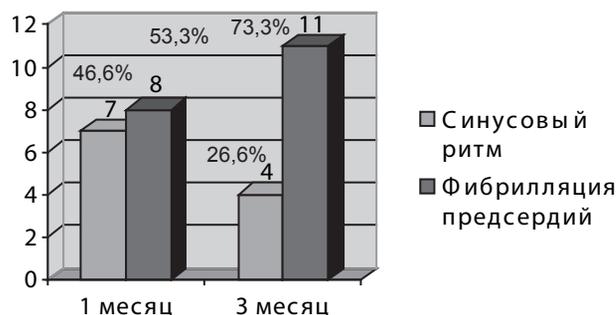


Рис. 3 (А и Б) Эффективность пропafenона в поддержании СР в течение 3 месяцев наблюдения.

у которых при восстановлении СР он оказался эффективным. Это накладывает известные ограничения на профилактическое использование пропafenона у больных с рецидивирующей ФП, у которых СР восстанавливался с помощью других антиаритмических препаратов, т.к. его эффективность может значительно отличаться от полученной в этой работе.

К недостаткам препарата можно отнести необходимость трехкратного приема, что может понизить приверженность больных лечению. В настоящем исследовании случаи отказа от приема препарата по этой причине отсутствовали, что, очевидно, в большей степени связано с высокой мотивацией больных в профилактике тяжело переносимых приступов аритмии.

Выводы

Литература

1. Хамицаева Е.О., Шевченко Н.М., Богданова Е.Я., Джанашия П.Х. Сравнительная эффективность однократного приема внутрь амиодарона и пропafenона в купировании пароксизмального мерцания предсердий. РКЖ 2003; 2: 49-53.
2. Захар А., Антонченко И., Борисова Е.В., Попов С.В. Восстановление синусового ритма пропafenоном и амиодароном у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4, приложение 2): 176.
3. Киселева Г.И., Крюков Н.Н., Германова И.К., Фурманчук Н.И. Сравнительная оценка эффективности применения пропafenона и амиодарона у больных с фибрилляцией предсердий. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4, приложение 2): 223;
4. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1834-40.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
6. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129-47.
7. Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH, et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004; 26(2): 66-78.
8. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. JACC 2001; 37(2): 542-7.
9. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S, et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah. 1999;136(11): 857-9, 915.
10. Dogan A, Ergene O, Nazli C, et al. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. Acta Cardiol 2004; 59(3): 255-61.
11. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. Chest 2004;125(2): 377-83.
12. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2001; 38: 1266-90.
13. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. Chest 1995; 108: 355- 8.

Поступила 12/11-2004

Модификация уровней липопротеидов и аполипопротеинов крови с помощью физических нагрузок разного вида и интенсивности у здоровых мужчин с нормо- и гиперлипидемией

М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, А.М. Олферьев, И.З. Бондаренко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ. Москва, Россия

Modification of blood lipoprotein and apolipoprotein levels by physical exercise of various type and intensity in healthy men with normo- and hyperlipidemia

M.G. Bubnova, D.M. Aronov, A.M. Olferyev, I.Z. Bondarenko

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Цель. Изучение влияния динамических и ножных статических физических нагрузок, различных по интенсивности на показатели спектра липопротеидов (ЛП) и аполипопротеинов (апо) сыворотки крови у здоровых лиц.

Материал и методы. Обследованы 12 мужчин без клинических, коронароангиографических признаков коронарной болезни сердца, именуемых далее «здоровые». В разные дни мужчины выполняли динамические физические нагрузки (ДФН) на велоэргометре от максимальной (интенсивностью 100%) до субмаксимальной — интенсивностью 80%, 70% и 60% от индивидуальной максимальной толерантности, и ножные статические физические нагрузки (СФН) на станом тренажере от максимального уровня — усилием в 100 кг (или 100%) до субмаксимального — усилием в 70 кг и 60 кг (70% и 60%).

Результаты. ДФН высокой интенсивности $\geq 80\%$ и СФН от максимальной интенсивности — усилием в 100 кг до умеренной — усилием в 60 кг вызывают в липид-транспортной системе крови изменения атерогенного характера: повышение уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, апоВ и аполипопротеинового индекса атерогенности сыворотки крови — отношения апоВ/апоАI. СФН высокой интенсивности провоцируют развитие более выраженной и устойчивой атерогенной дислипидемии, чем ДФН такой же интенсивности. ДФН интенсивностью 70% следует рассматривать как начальный порог антиатерогенного влияния на спектр ЛП и апо крови. ДФН умеренной интенсивности (60%) приводит к выраженной антиатерогенной динамике в системе транспорта липидов: снижению уровня ЛП, содержащих апоВ, и повышению концентрации апоАI.

Заключение. ДФН умеренной интенсивности целесообразно включать в комплекс мероприятий по профилактике атеросклероза у здоровых лиц. Ножные СФН усилием в 60 кг и выше, применяемые в спортивно-оздоровительных программах, тренирующих силу, следует использовать в сочетании с ДФН средней интенсивности с целью предотвращения постнагрузочной атерогенной дислипидемии.

Ключевые слова: динамическая и статическая физическая нагрузка, липиды и аполипопротеины крови, атерогенная гиперлипидемия.

Aim. To investigate the influence of dynamical and low-extremity static physical exercise of varying intensity on serum lipoprotein (LP) and apolipoprotein (apo) levels in healthy individuals.

Material and methods. Twelve males without clinical or coronarangiography signs of coronary heart disease (“healthy”) were examined. Participants underwent dynamical physical exercise (DPE) at veloergometer, with maximal (100%) and submaximal (80%, 70%, 60% of individual maximal tolerance level) workload. In other days, males underwent low-extremity static physical exercise (SPE), with maximal (100 kg; 100%) or submaximal workload (70 and 60 kg; 70% and 60%, respectively).

Results. DPE of high intensity ($\geq 80\%$) and SPE of maximal (100 kg) to moderate (60 kg) intensity resulted in atherogenic changes of blood lipid transport system: total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglyce-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 924-01-15

e-mail: oganov@online.ru

rides, apoB levels, and apoLP atherogenicity index (apoB/apoAI) increased. High-intensity SPE caused more severe and stable atherogenic dyslipoproteinemia, than DPE of similar intensity. DPE of 70% intensity was borderline for antiatherogenic effect on blood LP and apo profiles. Moderate DPE (60%) resulted in antiatherogenic dynamics of lipid transport system, decreasing apoB LP and increasing apoAI levels.

Conclusion. Moderate-level DPE can be included into complex prevention of atherosclerosis in healthy individuals. Lower-extremity SPE (≥ 60 kg), as a component of strength training programs, can be combined with moderate-level DPE, to prevent post-exercise atherogenic dyslipidemia.

Key words: Dynamic and static physical exercise, blood lipids and lipoproteins, atherogenic dyslipoproteinemia.

Известно, что физические нагрузки (ФН) способны влиять на многие факторы риска (ФР) заболеваний, обусловленных атеросклерозом, в т.ч. на развитие и течение коронарной болезни сердца (КБС) [1-5]. Однако влияние ФН на сердечно-сосудистую систему (ССС) следует дифференцировать в зависимости от вида ФН – динамическая (ДФН) или статическая (СФН), и уровня ее интенсивности.

При ФН ССС претерпевает важные адаптационные изменения, которые зависят как от характера, объема и интенсивности мышечной деятельности, так и от физической подготовленности человека. Установлено, что СФН в отличие от ДФН энергетически менее экономичны [6,7]. Выполнение СФН сопряжено с резким и выраженным повышением уровней артериального давления (АД), особенно диастолического (ДАД), наибольшим возрастанием постнагрузки на сердце на фоне практически не меняющегося периферического сопротивления (ОПСС), снижением ударного объема (УО) сердца, что значительно увеличивает потребность миокарда в кислороде [6-9].

Что касается интенсивности ФН, то согласно результатам одних работ защитным эффектом в отношении КБС обладают ДФН высокой интенсивности [10,11]. С другой стороны, высокая частота развития КБС у лиц с высоким уровнем физической активности противоречит гипотезе о превентивной роли физической активности в развитии коронарного атеросклероза [12-15].

Кумулятивная смертность от КБС и внезапная смерть (ВС) в популяции, анализируемые в зависимости от степени физической активности, имели U-образную кривую, т.е. были выше у лиц как с наиболее высокой, так и наиболее низкой физической активностью [14,15]. В ряде исследований показано, что у лиц физически активных профессий, или выполняющих тяжелые бытовые или спортивные нагрузки, преобладают безболевые и атипичные формы ишемии миокарда [16-20].

Необходимость решения вопроса о «полезном» и «вредном» уровнях интенсивности и видах ФН определяется возможностью их применения в клинической практике для профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и при физической реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Актуальность изучения СФН наряду с ДФН становится очевидной, т.к. кроме спортсменов, тренирующихся на выносливость и силу (штангистов, борцов и др.), существуют профессии, при которых в трудовом процессе преобладают СФН. СФН довольно часто встречаются в повседневной жизни, в т.ч. и у больных ССЗ.

Целью исследования стало изучение влияния ДФН и СФН различной интенсивности на показатели спектра липопротеидов (ЛП) и аполипопротеинов (апо) сыворотки крови у здоровых лиц. В ходе исследования предполагалось решить вопрос: какая из ФН (ДФН или СФН) и какой уровень интенсивности ФН являются наиболее оптимальными по своему влиянию на вовлеченные в атерогенез липидные факторы.

Материал и методы

В исследование были включены 12 мужчин в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст 44 ± 6). Это были лица без клинических признаков КБС и коронарного атеросклероза, именуемые далее «здоровые».

Диагноз КБС и коронарного атеросклероза был исключен на основании клинических данных, результатов инструментальных методов обследования, включая электрокардиографию (ЭКГ) в покое, нагрузочную пробу на велоэргометре (ВЭМ-проба), селективную ангиографию коронарных артерий (КАГ) с контрастной вентрикулографией по методу Judkins MP, 1964.

Включенные в исследование здоровые мужчины выполняли непрерывную ступенеобразно возрастающую ВЭМ-пробу на аппарате фирмы «Siemens-Elema» в положении сидя до достижения не менее 95% максимальной для их возраста частоты сердечных сокращений (ЧСС) по Andersen KL, 1971, т.е. до уровня максимальной ДФН (МДФН). Начальная мощность нагрузки составляла 300 кг/мин с последующим увеличением на эту же величину, с длительностью каждой ступени 3 минуты под контролем ЭКГ и величины артериального давления (АД). Здоровые мужчины выполняли ДФН пороговой

мощности нагрузки 1032 ± 50 кг/мин, продолжительностью $9,4 \pm 1,4$ мин при общем объеме выполненной работы 5920 ± 39 кгм и величине «двойного произведения» (ДП) 315 ± 13 усл.ед.

В последующие дни, которые не были связаны между собой заданными временными интервалами для исключения тренирующего эффекта ФН, обследуемые выполняли на ВЭМ субмаксимальные ФН интенсивностью 80%, 70% и 60% от индивидуальной максимальной толерантности. Объем выполненной физической работы при ДФН оставался постоянным на всех уровнях субмаксимальной нагрузки за счет варьирования ее продолжительности от 9 до 15 мин.

В дальнейшем 11 из 12 включенных в исследование мужчин проводилась СФН на специальном станочном тренажере, тарированном в килограммах. С помощью силового тренажера создавалась нагрузка на ягодичные и разгибательные мышцы бедра и голени. Угол сгибания ног в коленном суставе составлял $100-110^\circ$. Величина угла определялась с помощью специальных регуляторов, позволяющих перемещать кресло прибора в зависимости от длины ног обследуемого. Руки обследуемого не участвовали в исследовании. Применялась ступенеобразно возрастающая методика, предложенная профессором Д.М. Ароновым [21]. Начальная ступень нагрузки — 40 кг, каждая последующая ступень увеличивается на 20 кг. Продолжительность каждой ступени — 2 мин. Нагрузочная проба проводилась под контролем ЭКГ и величины АД. Критериями прекращения ФН являлись невозможность ее выполнения по причине утомления ног и появление общепринятых показателей к прекращению проб с ФН. Максимальная тарированность прибора составляла 100 кг. Превышение этого уровня ФН могло быть опасным для обследуемых, поэтому после 100 кг тяжесть усилия не увеличивалась. Условно эту нагрузку рассматривали как максимальную СФН (МСФН). Все здоровые мужчины, включенные в исследование, выполняли СФН мощностью 100 кг в течение $7,8 \pm 1,6$ мин, объем выполненной работы составил 647 ± 21 кг·мин и величина ДП — 153 ± 9 усл.ед.

В последующие дни выполняли еще две нагрузки в изометрическом режиме интенсивностью 80% и 60% от МСФН, которые рассматривались как изометрическое усилие в 80 и 60 кг. Общий объем выполненной физической работы при СФН усилием в 100 кг сохранялся на уровнях 80 и 60 кг за счет увеличения их продолжительности от 8 до 15 мин.

В группе здоровых лиц у одного человека достижение нагрузочного усилия в 100 кг сопровождалось развитием частой желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, тогда как статическое усилие в 80 кг и 60 кг не вызывало у него изменений на ЭКГ.

Точки забора образцов крови для исследования: 1 — до ФН, 2 — после ФН в течение первых 5 минут и 3 — через 3 часа после прекращения ФН. В течение этого периода времени обследуемые не принимали пищу, и их двигательная активность была ограничена.

Сыворотку венозной крови получали центрифугированием в течение 20 минут цельной крови, взятой из локтевой вены. Концентрации общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определялись на автоанализаторе «Aigone-200» с помощью ферментативных наборов фирмы «Human» (Германия), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — на том же автоанализаторе после осаждения ЛП, содержащих апоВ, 0,35% фосфовольфраматом

натрия с хлоридом магния [22–24]. Концентрацию ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Friedwald WT, et al. 1972. Определение концентраций апо АI и В проводилось методом иммунонефелометрии с применением антисывороток фирмы «Behring» (Германия).

Критериями гиперлипидемии (ГЛП) являлись: уровень ОХС ≥ 200 мг/дл и ТГ ≥ 150 мг/дл.

При статистической обработке результатов использовалась система статистического анализа SAS. Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Достоверность различий оценивалась по непарному и парному t-критерию Стьюдента. Различия, при которых $P < 0,05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты

Влияние ДФН на уровни липидов сыворотки крови. У здоровых лиц после МДФН (ДФН 100% интенсивности) был обнаружен достоверный рост концентраций ОХС на 6,1%, ХС ЛНП на 7,6% и ТГ на 24,5% (таблица 1). Через 3 часа после окончания МДФН содержание ОХС и ХС ЛНП возвращались к исходному значению, тогда как ТГ оставались повышенными.

В ответ на МДФН достоверно увеличивался на 14% уровень апоАI с последующим снижением до исходного значения. Концентрация апоВ, ХС ЛВП и аполипопротеиновый индекс атерогенности сыворотки крови — величина отношения апоВ/апоАI, не изменялись.

При выполнении здоровыми мужчинами ДФН интенсивностью 80% и 70% от МДФН в спектре ЛП и их транспортных белков наблюдались схожие изменения: повышение концентраций ОХС и ХС ЛНП, а также увеличение содержания ТГ при ДФН интенсивностью 80%. В ответ на эти нагрузки концентрация апо I повышалась. Все перечисленные отклонения через 3 часа после окончания ДФН отсутствовали.

ДФН интенсивностью 60% от МДФН вызывала позитивные сдвиги в липид-транспортной системе крови. Эти изменения были наиболее заметными через 3 часа после прекращения ДФН. Имело место достоверное снижение концентраций ОХС на 6,5%, ХС ЛНП на 11,2%, апоВ на 12% и апоВ/апоАI на 9,5%. Нагрузка такой интенсивности не оказывала негативного влияния на содержание ТГ. После выполнения ДФН интенсивностью 60%, отмечено достоверное повышение на 8,2% уровня апоАI; повышение апоАI сохранялось и в последующие 3 часа после окончания ФН.

Влияние СФН на уровни липидов сыворотки крови. У здоровых мужчин — МСФН (СФН 100% интенсивности) достоверно повышала

Таблица 1

Динамика уровней ЛП и апо сыворотки крови после ДФН разной интенсивности у здоровых мужчин

Показатели, мг/дл		Уровни ДФН, (%)				Достоверность ($P_{100\%-60\%}$)
		МДФН (n=12)	80 % от МДФН (n=12)	70 % от МДФН (n=12)	60 % от МДФН (n=12)	
ОХС	1	226±34	231±37	222±34	230±38	НД
	2	238±35**	241±40*	234±36**	239±39	НД
	3	226±37*	235±39*	221±33*	215±28***	НД
ТГ	1	139±45	158±44	141±44	151±36	НД
	2	173±49**	177±48*	157±42	159±40	НД
	3	155±46*#	163±41*	148±46	156±37	НД
ХС ЛНП	1	156±10	162±11	150±12	156±12	НД
	2	168±11*	171±10*	160±12**	161±10	НД
	3	155±10*	158±11*	149±10*	138±12***	< 0,05
ХС ЛВП	1	41±2	40±3	42±3	44±3	НД
	2	40±3	39±3	43±2	44±3	НД
	3	41±2	40±3	43±3	45±3	НД
Апо АІ	1	126±11	125±11	131±10	135±10	НД
	2	141±10**	137±10*	149±11*	146±10*	НД
	3	134±8*	132±9*	134±10*	141±11#	< 0,05
АпоВ	1	93±10	89±9	83±17	91±13	НД
	2	102±12	96±16	87±14	99±13	НД
	3	96±12	91±12	85±12	87±14**	НД
АпоВ Апо АІ	1	0,74±0,15	0,71±0,13	0,69±0,14	0,68±0,11	НД
	2	0,72±0,12	0,70±0,12	0,70±0,12	0,68±0,10	НД
	3	0,72±0,11	0,69±0,11	0,69±0,12	0,61±0,12**	< 0,05

Примечание: 1 – до ФН, 2 – после ФН, 3 – через 3 ч после ФН; * – $P<0,05$; ** – $P<0,01$ – сравнение с предыдущим значением; # – $P<0,05$; ## – $P<0,01$ – сравнение между 1 и 3.

концентрацию атерогенных апоВ-содержащих ЛП (таблица 2): ОХС на 5,4%, ТГ на 18,3% и апоВ на 12,3%. В последующие 3 часа после окончания СФН уровень ТГ увеличился в еще большей степени (на 35%). Величина апоВ/апоАІ выросла после ФН на 10,0%; при этом положительные сдвиги со стороны ХС ЛВП и апоАІ отсутствовали.

После СФН усилием в 80 кг (СФН 80% интенсивности) у здоровых мужчин произошло повышение ТГ на 13,5%, которое сохранялось в течение последующих 3 часов наблюдения.

В ответ на СФН усилием в 60 кг (СФН 60% интенсивности) в сыворотке крови имел место заметный рост на 28,5% содержания ТГ; концентрация апо В повышалась на 7,5%, что сочеталось с увеличением апоВ/апоАІ на 7,5% от исходной величины.

Изменения липидов крови после ФН в зависимости от их исходного уровня. В связи с тем, что в группу здоровых входили лица с разным

исходным липидным профилем, был произведен отдельный анализ динамики липидных и аполипопротеиновых составляющих после ФН для лиц с нормолипидемией (НЛП) (n=6) и ГЛП (n=6) (таблица 3).

ДФН. В ответ на МДФН у здоровых мужчин с НЛП в отличие от мужчин с ГЛП увеличение концентрации апоАІ было более заметным и устойчивым в течение 3 часов после прекращения ФН. У здоровых мужчин с ГЛП отмечалось повышение содержания апоВ на 10,8±1,4% ($P<0,05$). Зафиксированные между подгруппами различия сохранялись и при выполнении ДФН 80% уровня.

При ДФН интенсивностью 70% у лиц с НЛП было обнаружено достоверное снижение концентрации ОХС крови с 182±15,1 до 172±13,6 мг/дл ($P<0,05$). Одновременно у лиц с ГЛП изменений со стороны липидных показателей после ДФН интенсивностью 70% не обнаружено.

После выполнения ДФН интенсивностью

Динамика уровней ЛП и апо сыворотки крови после СФН разной интенсивности у здоровых мужчин

Показатели, мг/дл		Уровни СФН, (кг)			Достоверность ($P_{100\%-60\%}$)
		СФН 100 кг (n=11)	СФН 80 кг (n=11)	СФН 60 кг (n=11)	
ОХС	1	228±38	225±37	230±30	НД
	2	240±37**	231±37	232±34	НД
	3	231±38*	228±39	229±30	НД
ТГ	1	170±54	185±42	180±54	НД
	2	200±51**	201±36*	202±58**	НД
	3	229±56***	210±43#	231±55***	НД
ХС ЛНП	1	150±11	147±11	143±12	НД
	2	158±11	148±12	140±10	НД
	3	142±12	142±11	138±12	НД
ХС ЛВП	1	41±3	40±3	40±2	НД
	2	40±3	39±4	40±2	НД
	3	39±3	40±3	39±3	НД
Апо АІ	1	134±15	134±19	135±18	НД
	2	140±18	130±17	137±18	НД
	3	142±16	131±17	134±15	НД
Апо В	1	121±32	123±31	118±27	НД
	2	140±35**	120±30	132±28*	НД
	3	139±33*	121±33	126±30#	НД
Апо В Апо АІ	1	0,90±0,12	0,92±0,14	0,94±0,11	НД
	2	1,01±0,16*	1,02±0,13	1,00±0,14*	НД
	3	0,99±0,14#	1,00±0,15	1,01±0,12#	НД

Примечание: 1 – до ФН, 2 – после ФН, 3 – через 3 ч после ФН; * – $P<0,05$; ** – $P<0,01$ – сравнение с предыдущим значением; # – $P<0,05$; ## – $P<0,01$ – сравнение между 1 и 3.

60% в липид-транспортной системе крови наблюдались позитивные изменения, которые были наиболее выраженными при НЛП: снижение уровней ОХС на $6,1\pm 0,9\%$ ($P<0,05$), ТГ на $10,9\pm 1,3\%$ ($P<0,05$), апо В на $14,4\pm 1,9\%$ ($P<0,01$) и апо В/апо АІ на $11,6\pm 2,1\%$ ($P<0,05$); при ГЛП: снижение концентрации ОХС на $6,2\pm 1,1\%$ ($P<0,05$), ХС ЛНП на $11,1\pm 1,3\%$ ($P<0,05$) и ТГ на $9,4\pm 1,0\%$ ($P<0,05$). При НЛП это сочеталось с повышением ХС ЛВП на $7,0\%$ ($P<0,05$) и апо АІ на $8,1\%$ ($P<0,05$), а при ГЛП с повышением апо АІ на $6,0\%$ ($P<0,05$).

Обращал на себя внимание факт длительно сохраняющегося увеличения концентрации антиатерогенного апо АІ на всех уровнях ДФН у здоровых мужчин с НЛП. У мужчин с ГЛП при ДФН интенсивностью 70%-100% рост содержания апо АІ был кратковременным, появляясь только сразу после ФН; к 3 часу наблюдения он достигал преднагрузочного значения. Однако при ДФН интенсивностью 60% у мужчин с ГЛП

постнагрузочный уровень апо АІ оставался повышенным в течение последующего периода наблюдения.

СФН. Наиболее выраженные различия в динамике липидных показателей в ответ на СФН в 100 кг у здоровых лиц с НЛП ($n=6$) и ГЛП ($n=5$) касались апо В и величины апо В/апо АІ, которые достоверно повышались, но только у здоровых лиц с ГЛП (таблица 3); при выполнении СФН усилием в 80 кг сохранялись различия в динамике уровня апо В и апо В/апо АІ. После СФН в 60 кг у здоровых мужчин с ГЛП в отличие от мужчин с НЛП отмечалось достоверное увеличение концентрации апо В и величины апо В/апо АІ при снижении содержания ХС ЛВП.

Обсуждение

Выбор ФН и включение их в комплекс мероприятий по профилактике заболеваний, обусловленных атеросклерозом, представляет

Таблица 3

Сравнение реакций показателей липид-транспортной системы крови у здоровых мужчин в ответ на ДФН и СФН

Показатели	Уровни ФН, %						
	100%/кг		80%/кг		70%	60%/кг	
	ДФН	СФН	ДФН	СФН	ДФН	ДФН	СФН
При нормолипидемии							
ОХС	=	=	=	=	↓	↓	=
ТГ	↑	↑	=	↑	=	↓	↑
ХС ЛНП	=	=	=	=	=	↓	=
ХС ЛВП	=	=	=	=	=	=	=
Апо АІ	↑	=	↑	=	↑	↑	=
АпоВ	=	=	=	=	=	↓	=
АпоВ/Апо АІ	=	=	=	=	=	↓	=
При гиперлипидемии							
ОХС	=	=	=	=	=	↓	=
ТГ	↑	↑	↑	↑	=	↓	↑
ХС ЛНП	=	=	=	=	=	↓	=
ХС ЛВП	=	=	=	=	=	=	↓
Апо АІ	=	=	=	=	=	↑	=
АпоВ	↑	↑	↑	↑	=	=	↑
АпоВ/Апо АІ	=	↑	=	↑	=	=	↑

Примечание: достоверное ($P < 0,05$) “↓” – снижение, “↑” – повышение, “=” – отсутствие изменения показателя ($P > 0,05$) через 3 часа после ДФН относительно показателя до ДФН.

собой весьма сложную задачу. При этом важно понимать ключевые метаболические процессы, происходящие при выполнении ФН здоровыми людьми.

В настоящей работе показано, что у здоровых мужчин как с НЛП, так и с ГЛП ДФН высокой интенсивности (100% и 80%) вызвали кратковременное повышение концентраций атерогенных липидов: ОХС, ХС ЛНП и ТГ. У лиц с исходной ГЛП отмечалось стойкое повышение содержания апоВ, что указывало на более низкую у них активность апоВ, Е-рецепторов печени. Такие сдвиги в липид-транспортной системе крови под влиянием ДФН высокой интенсивности можно расценивать как атерогенные. В то же время у лиц с НЛП в ответ на развитие постнагрузочной ГЛП наблюдалась благоприятная активация системы обратного транспорта ХС — устойчивое и длительное повышение уровня апоАІ.

При ДФН интенсивностью 70% у здоровых мужчин с НЛП были обнаружены первые позитивные сдвиги в спектре ЛП крови: небольшое снижение уровня ОХС на фоне выраженного увеличения концентрации апоАІ. У мужчин

с ГЛП ДФН этой интенсивности нейтрально влияла на липиды крови.

Максимальный эффект благоприятного влияния ДФН на липидный спектр крови у здоровых лиц как при НЛП, так и при ГЛП проявился при выполнении ДФН умеренной интенсивности (60% от МДФН). Это выражалось в снижении уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ, апоВ, апоВ/апоАІ и повышении апоАІ.

У здоровых мужчин после СФН разной интенсивности (усилие в 100, 80 и 60 кг) наблюдался значительный рост концентрации ТГ и апоВ. При этом заметно повышалось отношение апоВ/апоАІ, что указывало на преобладание притока ХС в ткани в период после выполнения ФН. Обращало на себя внимание отсутствие компенсаторной активации системы обратного транспорта ХС (рост ХС ЛВП и апоАІ) в ответ на повышение в крови содержания атерогенных ЛП после СФН любой интенсивности.

Изменения в липид-транспортной системе крови при СФН 100, 80 и 60 кг у здоровых мужчин оценивались как атерогенные.

При наличии ГЛП у мужчин, выполняющих СФН от высокой до умеренной интенсив-

ности, в системе транспорта липидов крови обнаружены более выраженные атерогенные нарушения в виде повышения концентрации апоВ и апоВ/апо АІ, чем у лиц с НЛП. Максимальное атерогенное влияние СФН проявлялось при статическом усилии в 60 кг. Это подтверждало обнаруженное у здоровых лиц с ГЛП после СФН с усилии в 60 кг снижение концентрации ХС ЛВП, в функцию которого входит акцепция ХС с клеточных мембран и стенок сосудов. Все это в еще большей степени усугубляло развивающиеся после СФН умеренной интенсивности (60 кг) проатерогенные нарушения в спектре ЛП и апобелков.

Таким образом, было установлено, что у здоровых мужчин показатели липид-транспортной системы крови по-разному реагируют на виды применяемых в исследовании нагрузок (динамическую и статическую) и их интенсивность.

Можно предположить, что в основе наблюдаемых отличий лежат разные адаптационные реакции организма на эти виды ФН.

Каков механизм развития атерогенной ГЛП под воздействием ДФН высокой интенсивности? Развитие ГЛП в ответ на ДФН высокой интенсивности, по-видимому, является компенсаторной реакцией, направленной на энергообеспечение скелетной мускулатуры, работающей в режиме максимального напряжения. Физический стресс сопровождается усиленной мобилизацией жира из жировых депо, что связано с адренергической реакцией — высвобождением катехоламинов в окончаниях симпатических нервов в жировой ткани и увеличением концентрации глюкокортикоидов [25]. Это запускается «липолитический каскад» активации гормоночувствительной липазы, что способствует липолизу жира в жировых депо и высвобождению в кровь большого количества неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые подвергаются β -окислению в скелетных мышцах.

ДФН высокой интенсивности относительно быстро приводит к образованию кислородного долга и переходу к анаэробному пути энергообразования (анаэробному гликолизу) с развитием метаболического ацидоза за счет накопления молочной кислоты [25]. При высокой концентрации лактата в крови тормозится процесс окисления НЭЖК, поскольку окисление НЭЖК требует достаточного количества кислорода (O_2) на 1 г жира — 2019,3 мл O_2 , для

сравнения — окисление 1г углеводов требует 828,6 мл O_2 .

Одним из механизмов быстрого увеличения концентрации лактата в крови при выполнении высокоинтенсивной ДФН, видимо, является вовлечение в физическую работу преимущественно мышечных волокон с быстрым типом сокращения — типа II («белых» мышц) [26]. Эти волокна адаптированы к быстрой физической работе и в качестве источника энергии используют собственные запасы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), креатинфосфата, гликогена, а также анаэробный гликолиз. «Белые» мышцы в отличие от «красных» имеют меньшее количество митохондрий (саркосом) и менее плотную и разветвленную капиллярную сеть [27]. На поверхности эндотелия капилляров локализуется периферическая липопротеидлипаза (ЛПЛ), степень их разветвленности является важным определителем активности ЛПЛ, участвующей в катаболизме ЛП, богатых ТГ. В условиях метаболического ацидоза активность ЛПЛ снижается [27]. Повышенная гликолитическая (анаэробная) активность «белых» мышц сопряжена с высокой активностью в них фосфорилазы, расщепляющей гликоген, при относительно низкой активности ферментов, участвующих в процессах окислительного фосфорилирования — сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы и дыхательной цепи — цитохром оксидаз, (никотинамидадениндинуклеотид-оксидазной системы) НАДН-оксидазной системы.

Максимальный липолиз ТГ в жировой ткани и выброс в кровоток избыточного количества НЭЖК при высокоинтенсивных ФН, с одной стороны, и низкая скорость утилизации и окисления НЭЖК работающими скелетными мышцами, с другой стороны, приводят к накоплению ЖК в кровотоке до тех пор, пока организм вновь не перейдет на аэробный путь энергообразования и не завершится удаление липидов печенью.

Представленные биохимические механизмы могут лежать в основе развития атерогенной, по своему характеру постнагрузочной ГЛП, и позволяют рассматривать ДФН высокой интенсивности как фактор, индуцирующий физиологические механизмы стресса.

Только у лиц с НЛП гиперлипидемический эффект ДФН высокой интенсивности компенсируется активацией системы обратного транс-

порта ХС. Следствием это является нормализация у них липидного спектра крови к 3 часу после прекращения выполнения ДФН.

Почему ДФН умеренной интенсивности оказывает благоприятный эффект на показатели системы транспорта ХС? При выполнении ДФН умеренной интенсивности (70%-60%) в тканях поддерживается аэробный метаболизм за счет преимущественной работы мышечных волокон с медленным типом сокращения — типа I («красных» мышц). Красные или «окислительные» мышечные волокна богаты миоглобином, который способен облегчать диффузию O_2 в мышцу и тем самым усиливать процессы образования АТФ из метаболических субстратов путем окислительного фосфорилирования (аэробного окисления). Красные волокна адаптированы к относительно медленной и продолжительной физической работе и в качестве источника энергии используют собственный гликоген и ТГ, а также глюкозу и НЭЖК, поглощаемые из крови. Из-за своего ферментативного обеспечения — высокой концентрации гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы — фермента, задействованного в окислении ЖК, «красные» мышцы особенно активно утилизируют НЭЖК для получения энергии. В период ФН умеренной интенсивности в митохондриях мышц активируются процессы окислительного фосфорилирования, что способствует ресинтезу АТФ и поддержанию работы мышц без кислородного долга. Разветвленная сеть капилляров в «красных» мышцах позволяет поддерживать кровоток в работающих бедренных мышцах на достаточном уровне и обеспечивать насыщение кровеносного русла O_2 в течение всего периода выполнения умеренной ДФН. В таких аэробных условиях возрастает активность ЛПЛ, что приводит к снижению уровня ТГ; повышается скорость утилизации апоВ-содержащих ЛП (падают концентрации ОХС, ХС ЛНП и апоВ) и происходит активация механизма обратного транспорта ХС (повышается уровень апо АI).

Чем обусловлено негативное влияние СФН любой интенсивности на липидный спектр крови? При СФН происходит изометрическое напряжение мышц без укорочения длины мышечного волокна. Несмотря на то, что внешняя работа при СФН не выполняется, требуется значительная затрата энергии. При СФН повышается концентрация катехоламинов в крови, что активирует процессы липолиза в жировой

ткани с высвобождением большого количества НЭЖК, служащих источником энергообеспечения работающей скелетной мускулатуры [28,29]. При изометрическом сокращении, в которое вовлекаются большие группы мышц (ягодичные, бедренные, камбаловидные), из-за резкого возрастания внутримышечного давления частично или полностью может блокироваться кровоснабжение напряженных мышц [30]. При статическом напряжении > 20% от максимально возможной силы отмечаются нарушения в кровоснабжении икроножных мышц, а это создает условия для раннего развития молочнокислого ацидоза [31]. Это означает, что энергообеспечение всех исследуемых уровней интенсивности СФН происходит в сокращенных мышцах преимущественно по анаэробному пути. При этом типе физической активности в работу вовлекаются мышечные волокна с быстрым типом сокращения («белые» мышцы), что приводит к скорому увеличению концентрации лактата в крови [32].

СФН высокой интенсивности (100 кг и 80 кг) вызывала более выраженные и устойчивые, сохраняющиеся в течение 3 часов после ФН, изменения атерогенной направленности в системе транспорта ХС, чем ДФН высокой интенсивности. Уровень ТГ после СФН с усилием в 100 кг повышался в большей степени, превышая таковой на 65,7% после МДФН, концентрация апоВ была выше на 79,6%, а величина апоВ/апоАI — на 77,9%. При этом у здоровых мужчин в ответ на тяжелую СФН не происходило наблюдаемого при высокоинтенсивной ДФН благоприятного роста концентрации транспортного белка антиатерогенных ЛВП — апоАI.

Несмотря на то, что энергообеспечение при высокоинтенсивных ДФН и СФН происходит по анаэробному пути, существуют определенные различия. При выполнении ДФН, даже близкой к анаэробному порогу кровоток в бедренных венах сохраняется, хотя он очень слабый [30]. При этом гликолиз инициирует активность мышечного компонента не только с быстрым типом сокращения, но и с медленным, что существенно для сохранения насыщения тканей кислородом [33]. При изометрической нагрузке в силу механического перекрытия кровотока в мышцах ног за счет участия только мышечных волокон с высокой скоростью сокращения переход на анаэробный

молочнокислый метаболизм осуществлялся значительно раньше. Поэтому, при тяжелой СФН артериовенозная разница по кислороду не нарастает, как при ДФН, а даже снижается.

Рассмотренные выше негативные биохимические процессы, происходящие при выполнении СФН даже умеренной интенсивности с усилием в 60 кг, объясняют неожиданно обнаруженный факт разнонаправленного влияния на липидный спектр крови ДФН и СФН умеренной (60%) интенсивности. Если умеренная ДФН приводила к заметным антиатерогенным изменениям в системе транспорта липидов крови: снижению концентраций ОХС, ХС ЛНП, ТГ, величины апоВ/апоАІ, то умеренная СФН провоцировала атерогенные нарушения в спектре ЛП: повышение уровня ТГ, апоВ и апоВ/апоАІ при отсутствии благоприятного повышения апоАІ. При ГЛП проатерогенная динамика в системе транспорта липидов крови после СФН умеренной интенсивности была выражена в еще большей степени и затрагивала систему обратного транспорта ХС.

Можно ли предотвратить развитие атерогенной ГЛП при выполнении ФН высокой интенсивности? В ранних работах авторов было показано, что после 6-месячного курса лечения ловастатином в дозе 20 мг/сут у лиц с исходной ГЛП происходила нормализация липидного профиля крови натощак, улучшалась переносимость МДФН (100%) и уменьшался проатерогенный эффект такой нагрузки на липид-транспортную систему крови [34]. Обнаруженные до лечения в ответ на МДФН повышения уровня ТГ на 18% ($P < 0,05$) и величины апоВ/апоАІ на 11,3% ($P < 0,01$), отражающие усиление атерогенной направленности липидов, а также снижение концентраций ХС ЛВП на 10% ($P < 0,01$) и апо АІ на 5% ($P < 0,01$) были нивелированы приемом ловастатина. После терапии ловастатином в ответ на МДФН концентрация ТГ и величина апоВ/апо АІ не повышались, а уровни ХС ЛВП и апо АІ характеризовались благоприятной стабильностью.

Можно полагать, что статины (ловастатин) успешно нейтрализуют экзогенную (постнагрузочную) ГЛП как за счет активации рецептор-

ной утилизации ЛНП и липопротеидов очень-низкой плотности, так и за счет улучшения функции системы обратного транспорта ХС.

Таким образом, назначение статинов лицам, профессиональная деятельность которых связана с тяжелыми ФН, может предотвратить развитие постнагрузочной атерогенной ГЛП, и, следовательно, окажется эффективным в профилактике развития атеросклеротических заболеваний у этой категории лиц.

Выводы

- ДФН высокой интенсивности (100% и 80% от индивидуальной максимальной толерантности) и ножные СФН высокой (усилием в 100 и 80 кг) и умеренной интенсивности (усилием в 60 кг) можно отнести к числу экзогенных факторов, провоцирующих развитие атерогенной гипер- и дислипидемии. Выраженность постнагрузочных атерогенных изменений в липид-транспортной системе усиливается у лиц с ГЛП натощак.
- ДФН интенсивностью в 70% следует рассматривать как начальный порог антиатерогенного влияния на спектр ЛП и апо крови.
- ДФН умеренной интенсивности (60% от индивидуальной максимальной толерантности) вызывает изменения антиатерогенной направленности: снижение концентрации апоВ-содержащих ЛП и величины апоВ/апо АІ, а также повышение уровня апо АІ. ДФН умеренной интенсивности целесообразно включать в комплекс мероприятий по профилактике атеросклероза.
- Ножные СФН умеренной интенсивности (усилием в 60 кг) не относятся к факторам, повышающим концентрацию антиатерогенного ХС ЛВП в крови.
- Ножные СФН усилием в 60 кг и выше, применяемые в спортивно-оздоровительных программах, тренирующих силу, должны использоваться в сочетании с динамическими ФН средней интенсивности с целью предотвращения постнагрузочной атерогенной дислипидемии.

Литература

1. Аронов Д.М., Николаева Л.Ф., Крамер А.А. Физические тренировки у больных ИБС: основные недостатки и перспективы. Кардиология 1985; 2: 5-9.
2. Quittan M. Rehabilitation in coronary heart disease. Value, indication and contraindications of exercise therapy. Fortschr Med 1994; 112: 97-100.
3. Hardman AE. Exercise in prevention of atherosclerotic, metabolic and hypertensive disease: review. J Sports Sci 1996; 14: 201-18.
4. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical events in men and women with coronary artery disease. The Stanford coronary risk intervention project. Circulation 1994; 89: 975-90.
5. Niebauer J, Hambrecht R, Schlierf G, et al. 5 years of physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. J Cardiopulmon Rehabil 1995; 15: 47-64.
6. Wilke NA. Weight carrying handgrip exercise testing in men with coronary artery disease. Am J Cardiol 1989; 64: 736-40.
7. Perez-Conzales JF, Schiller NB. Direct and noninvasive evaluation of the cardiovascular responses to isometric exercise. Circ Res 1981; 48(Suppl II): 138-48.
8. Vitcenta MS, Hanson PE, Folts JD. Impairment of left ventricular function during maximal isometric dead lifting. J Appl Physiol 1990; 69: 2062-6.
9. Bryg RJ, Lewen MK, Williams GA, et al. Effects of isometric handgrip exercise on doppler-derived parameters of aortic flow in normal subject. Am J Cardiol 1989; 63: 1410-2.
10. Morris JW, Everitt MG, Clayton DG, et al. Vigorous exercise in leisure-time protection against coronary heart disease. Lancet 1980; 1207-11.
11. Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, et al. Exercise in leisure-time: coronary attack and death rates. Br Heart J 1990; 63: 325-34.
12. Kala P, Romo M, Stiltanen P, Halonen P. Physical activity and sudden cardiac death. Adv Cardiac 1978; 25: 27-34.
13. Punsar S, Karvonen M. Physical activity and coronary heart disease in population from east and west Finland. Adv Cardiac 1976; 18: 196-207.
14. Leon AS, Connett J, Jacots DK, Raurama R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The multiple risk factor intervention trial. JAMA 1987; 258: 2388-95.
15. Shaper AG, Wannamethee G. Physical activity and ischemic heart disease in middle-aged British men. Br Heart J 1991; 66: 384-94.
16. Sallis JF, Haskell WL, Wood PD, et al. Vigorous physical activity and cardiovascular risk factors in young adults. J Chon Dis 1986; 39: 115-20.
17. William L, Haskell WZ. Physical activity and health: need to define the required stimulus. Am J Cardiol 1985; 35: 4D-10.
18. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III and type IV hyperlipoproteinemic individuals. J Clin Invest 1987; 79: 1110-9.
19. Asay RW, Vieweg WVR. Severe coronary atherosclerosis in a runner an exception to the rule? J Cardiac Rehab 1981; 1: 413-21.
20. Noaker TD, Opie LH, Rose AG, et al. Autopsy-proved coronary atherosclerosis in marathon runner. N Engl J Med 1979; 301: 86-9.
21. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 18с.
22. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem 1973; 19: 476-82.
23. Roeschlau P, Bernt E, Gruber W. Enzymatische bestimmung des gezam cholesterines in serum. Z Klin Chem klin Biochem 1974; 12: 226-9.
24. Assman J, Schreuer H, Schwictz J, Hagele EO. Quantification of high-density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid MgCl2. Clin Chem 1983; 29: 2026-30.
25. Лейтес С.М. Проблемы регуляции обмена веществ в норме и патологии. Избранные труды. Москва «Медицина» 1978; 25-33.
26. Belardinelli R, Barstow TJ. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. Med Sci Sports Exerc 1995; 27: 512-9.
27. Kiens B, Lithell H. Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. J Clin Invest 1989; 83: 558-61.
28. Kozlowski S, Brzezinska Z, Nasar K, et al. Plasma catecholamines during sustained isometric exercise. Clin Sci 1973; 45: 723-31.
29. Grucza R, Kahn JF. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to static handgrip performed with one and two hands. Eur J Appl Physiol 1989; 59: 184-8.
30. Belardinelli R, Barstow J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. Med Sci Sports Exerc 1995; 27: 512-9.
31. Маршал РД, Шефферд Дж. Функция сердца у здоровых и больных ИБС. Москва 1972 (пер. с англ.).
32. Petrofski J. The influence of body fat on isometric exercise performance. Ergometrics 1981; 24: 215-22.
33. Gayeski TEJ, Honig CR. Gradients from sarcolemma to cell interior in red muscle at maximal VO2. Am J Physiol 1986; 251: H789-99.
34. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Перова Н.В. и др. Влияние лова-статина на динамику липидов и аполипопротеинов сыворотки крови после максимального физической нагрузки в период пищевой липемии у больных ИБС. Кардиология 1995; 3: 38-9.

Поступила 25/10-2004

Психологические особенности личности в зависимости от типа распределения жировой ткани у клинически здоровых лиц

А.И. Кодочигова, А.Г. Мартынова, В.Ф. Киричук

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Psychological personality traits in healthy people with various types of fat tissue distribution

A.I. Kodochigova, A.G. Martynova, V.F. Kirichuk

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Изучить психологические особенности личности клинически здоровых лиц в зависимости от пола и типа распределения жировой ткани.

Материал и методы. Обследованы 482 человека обоего пола, все они были признаны клинически здоровыми. В зависимости от пола и типа распределения жировой ткани, который оценивали путем подсчета индекса окружность талии/окружность бедра (ИТБ), они были разделены на шесть групп: с промежуточным, гиноидным и абдоминальным типами распределения жировой ткани среди мужчин и женщин соответственно. Психологические особенности личности изучали с помощью Сокращенного Многофакторного Опросника для исследования Личности (СМОЛ).

Результаты. Среди женщин наиболее психологически неблагоприятной была группа лиц с абдоминальным типом распределения жировой ткани, у которых выявлены ипохондрические, депрессивные тенденции и более высокий уровень невротизации. Этот тип распределения подкожно-жировой клетчатки признан прогностически опасным в плане развития сердечно-сосудистой патологии у женщин. Подобные психологические особенности наблюдались у мужчин с абдоминальным типом распределения жировой ткани, однако у них прослеживалась склонность к вытеснению высокого уровня тревоги путем формирования эффективно функционирующих механизмов психологической адаптации ($p < 0,01$).

Заключение. Использование методов психологической коррекции выявленных личностных изменений у клинически здоровых женщин с абдоминальным типом распределения жировой ткани, имеющих более высокий риск развития артериальной гипертензии, является необходимым для первичной профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: здоровые лица, распределение жировой ткани, особенности личности, артериальная гипертензия, профилактика.

Aim. To investigate psychological personality traits in relatively healthy people with various types of fat tissue distribution.

Material and methods. The study included 482 clinically healthy males and females. Participants were divided into six groups, by gender and fat tissue distribution (identified by measuring waist/hips circumference index, WHI): intermediate, gynoid, and abdominal fat tissue distribution in males and females. Psychological personality traits were assessed by SMOL questionnaire (short form of Multiphasic Personality Inventory).

Results. In women, the most unfavorable psychological profile was observed for abdominal type of fat tissue distribution. This group demonstrated symptoms of hypochondria, depression, and neuroses. This type of fat tissue distribution might be a predictor of future cardiovascular disease. Similar psychological traits were observed in men with abdominal fat tissue distribution. Nevertheless, men tended to resist high anxiety level by developing effective psychological adaptation mechanisms ($p < 0.01$).

Conclusion. Psychological correction methods can be useful in primary prevention of cardiovascular events among clinically healthy women with abdominal fat tissue distribution and increased arterial hypertension risk.

Key words: Healthy individuals, fat tissue distribution, personality traits, arterial hypertension, prevention.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой в России среди мужчин составляет 39,2%, среди женщин — 41,1%, является серьезной проблемой здравоохранения [1]. Особого внимания заслуживает исследование роли факторов, которые могут быть использованы при разработке принципов профилактики этого заболевания. Избыточная масса тела (МТ) и ожирение являются одними из самых распространенных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наиболее частой причиной АГ, развивающейся у 40-60% таких больных [5,8]. По современным представлениям, избыточную МТ имеют ~ 30% жителей планеты, ожирением страдают 7% населения земного шара [8]. Для запуска каскада патогенетических реакций, приводящих к развитию АГ, важно не только наличие избыточной МТ, но и характер распределения жировой ткани [6]. В связи с этим, наряду с индексом МТ (ИМТ) исследуется и индекс соотношения окружность талии (ОТ) / окружность бедра (ОБ) (ИТБ). По значениям последнего показателя выделяют промежуточный (ИТБ=0,8-0,9), гиноидный (ИТБ<0,8) и абдоминальный (ИТБ>0,9) типы распределения жировой ткани [4,6]. Для женщин наиболее характерен гиноидный тип распределения жировой ткани, для мужчин — абдоминальный [3]. Имеет место прямая связь между типом развития подкожно-жировой клетчатки, АГ и центральной нервной системой, которая служит как бы связующим звеном между ними и закрепляет порочный круг [7]. Психологические особенности клинически здоровых лиц в зависимости от характера распределения жировой ткани в организме изучены недостаточно. В связи с этим, цель настоящего исследования — изучить психологические особенности личности клинически здоровых лиц в зависимости от пола и типа распределения жировой ткани.

Материал и методы

Под наблюдением находились 482 человека, из них 315 мужчин, 167 женщин, средний возраст — 33,41±5,33 года. При обследовании все они были признаны клинически здоровыми, не предъявляли жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы; артериальное давление (АД) при случайном измерении не выходило за пределы 120-130/70-80 мм рт.ст.; были физически активны, нагрузки переносили удовлетворительно. В зависимости от типа распределения жировой ткани и половой принадлежности все обследованные были поделены на 6 групп:

3 группы мужчин и 3 группы женщин с промежуточным, абдоминальным и гиноидным типами распределения жировой ткани. Оценка типа распределения жировой ткани осуществлялась путем подсчета ИТБ. Психологические особенности участников изучали с помощью Сокращенного Многофакторного Опросника для исследования Личности (СМОЛ) [2].

Полученные результаты были обработаны с помощью дисперсионного анализа (пакет прикладных программ STATGRAPH PLUS 5.1 V.2).

Результаты и обсуждение

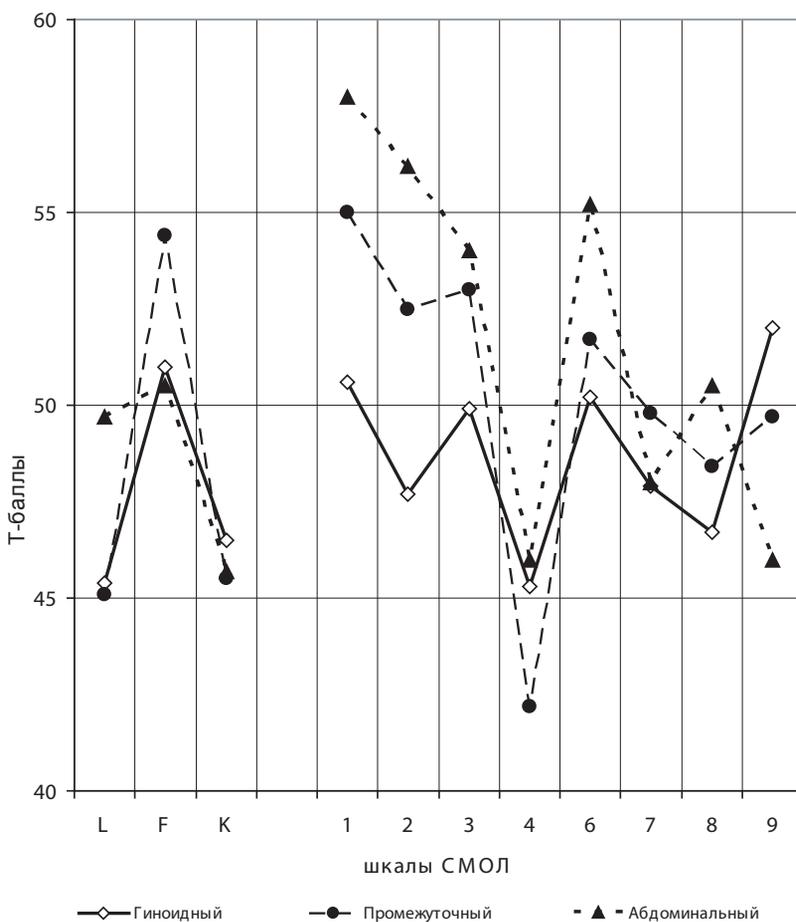
На усредненном профиле шкал СМОЛ у женщин с гиноидным типом распределения жировой ткани самыми высокими точками с пикообразным повышением были показатели по шкалам достоверности, ипохондрии, истерии, паранойальности и гипомании, а самыми низкими — лжи, коррекции, психопатии, депрессии и шизоидности СМОЛ (рисунок 1).

Следует отметить, что по абсолютным значениям Т-баллов профиль находится в пределах 45-55, т.е. может быть оценен как линейный. Это свидетельствует о таких личностных особенностях женщин данной группы, как умеренно выраженная склонность предъявлять соматические жалобы на головные боли, головокружение, слабость, утомляемость, которые они нередко используют, чтобы избежать ответственности при отрицании психологических причин физических симптомов (одновременное пикообразное повышение по шкалам ипохондрии, истерии, паранойальности и гипомании СМОЛ). Они испытывают потребность во внимании и заботе, настороженно относясь к тем, кто эту их потребность не удовлетворяет. Могут производить первое впечатление как разговорчивые, социально экстравертированные и коммуникабельные, энергичные люди. Однако в дальнейшем выясняется, что контакты их неглубоки, а эффективность деятельности может быть снижена в связи с недостаточно четко сформулированными целями (повышение по шкалам ипохондрии, истерии и гипомании СМОЛ). Периоды общительности и доброжелательности (повышение по шкале гипомании, понижение по шкале депрессии СМОЛ) иногда сменяются у них эпизодами подозрительности, обидчивости, уклонением от сотрудничества (одновременное повышение по шкалам истерии и паранойальности СМОЛ). Их самооценка может колебаться от низкой до высокой, для них важно соответствовать определенному социальному статусу (низкие

значения по шкалам депрессии и психопатии СМОЛ). Вышеописанная характеристика имеет характер тенденций в поведении личности, учитывая линейность усредненного профиля, но в условиях стрессовых ситуаций может появиться выраженная акцентуация указанных черт характера ($p < 0,01$).

Для женщин с промежуточным типом распределения жировой ткани самыми высокими точками профиля с пикообразным их повышением были показатели по шкалам достоверности, ипохондрии, паранойальности и гипомании; шкалы депрессии и истерии образовывали «плато»; самыми же низкими — значения Т-баллов по шкалам лжи, коррекции и психопатии СМОЛ (рисунок 1).

Полученные результаты тестирования по СМОЛ демонстрируют, что женщинам с промежуточным типом распределения жировой ткани свойственна тенденция к предъявлению соматических жалоб (повышение по шкале ипохондрии СМОЛ). Они часто испытывают тревожность и внутреннее напряжение, общий фон их настроения понижен. Им трудно включиться в какое-либо дело, периодически мучаются сомнениями в себе, имея затаенное чувство неадекватности и неполноценности. Они могут казаться склонными к соперничеству, энергичными, хотя на самом деле избегают ситуаций, в которых могли бы потерпеть поражение («плато» шкал депрессии и истерии, одновременное повышение по шкалам ипохондрии, паранойальности, гипомании и понижение по шкале коррекции СМОЛ). Обладая высоким самоконтролем, они либо вытесняют неприятные ситуации (отрицательные импульсы), а когда вытеснение не удастся — испытывают чувство вины. Периоды сверхконтроля могут уступать вспышкам бурных эмоциональных проявлений («плато» шкал депрессии и истерии, повышение по шкалам паранойальности и гипомании СМОЛ). Их проблемы имеют, как правило, долговременный



Примечание: Обозначения шкал СМОЛ: L — лжи, F — достоверности, K — коррекции, 1 — ипохондрии, 2 — депрессии, 3 — истерии, 4 — психопатии, 6 — паранойальности, 7 — психастении, 8 — шизоидности, 9 — гипомании.

Рис. 1 Усредненные профили шкал СМОЛ клинически здоровых женщин в зависимости от типа распределения жировой ткани в организме.

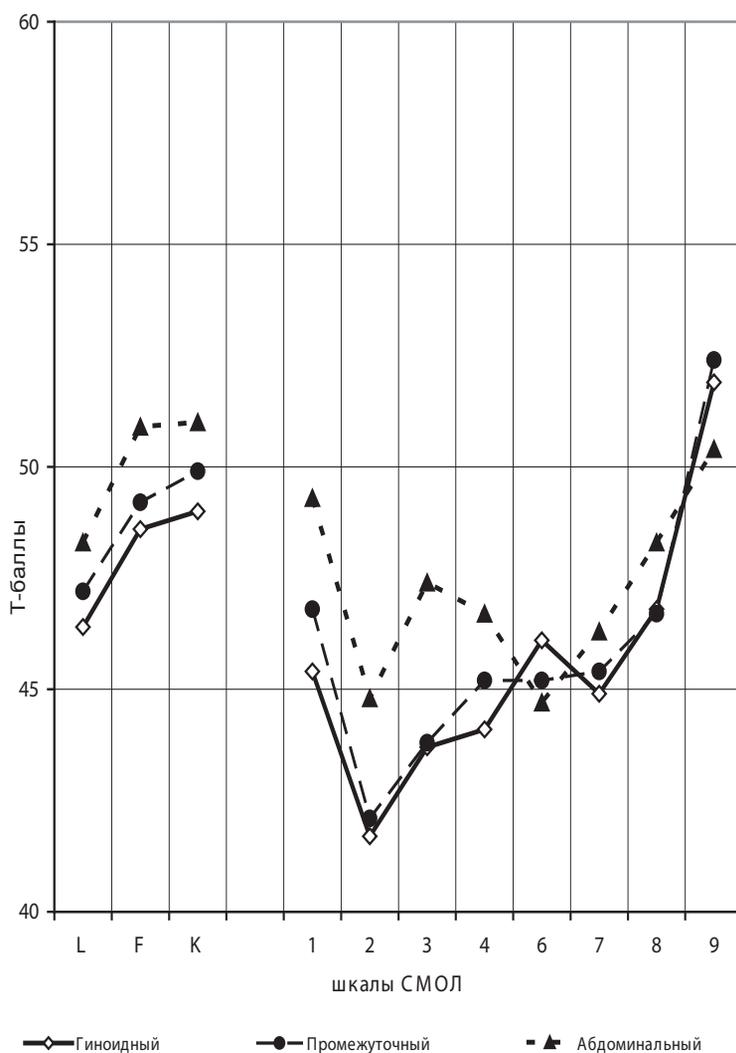
характер. Такие женщины склонны длительное время терпеть большой дискомфорт, прежде чем у них окрепнет мотивация к изменению («плато» шкал депрессии и истерии СМОЛ). Они конформны, внушаемы, послушны, обеспокоены реакцией окружающих, своим положением и безопасностью, обладают заниженной самооценкой (понижение по шкалам психопатии и коррекции СМОЛ). Однако подобные личностные особенности также имеют характер тенденций, т.к. их профиль шкал СМОЛ тоже линейный ($p < 0,01$).

У женщин с абдоминальным типом распределения жировой ткани на усредненном психологическом профиле СМОЛ было обнаружено относительное повышение по шкалам ипохондрии, паранойальности и шизоидности при относительном понижении по шкалам коррекции, психопатии, психастении и гипомании СМОЛ (рисунок 1). Они часто предъявляли раз-

нообразные соматические жалобы, которые носили неопределенный, «размытый» характер, были изменчивы (пикообразное повышение по шкалам ипохондрии и шизоидности СМОЛ). Для этих женщин характерна низкая самооценка, преувеличенное чувство вины за свои неудачи, трудности в межличностных контактах. Они пассивны, стремятся к уединению (повышение по шкалам паранойальности и шизоидности, низкие значения по шкалам психопатии, гипомании и коррекции СМОЛ). Наиболее частая реакция на стресс — уход в фантазии; иногда им трудно провести грань между вымыслом и реальностью. Мышление их аутистично, поверхностно и ситуативно. Им трудно сконцентрироваться на сути проблемы, часто снижена память (повышение по паранойальности и шизоидности СМОЛ). Они тревожны, ипохондричны, эмоционально лабильны, а также более конвенциональны, чем женщины из других групп (повышение по шкалам «невротической триады», понижение по шкалам психопатии и гипомании СМОЛ) ($p < 0,01$).

При сравнении психологических особенностей личности у женщин с различным типом распределения жировой ткани во всех трех группах отмечалось, что шкала ипохондрии была одной из самых высоких точек профиля наряду с пикообразным повышением по шкале паранойальности, а шкала психопатии СМОЛ — одной из самых низких (рисунок 1). У женщин с абдоминальным типом распределения жировой ткани шкалы «невротической триады» были достоверно выше, чем у лиц с промежуточным и особенно с гиноидными типами, а шкала гипомании СМОЛ была одной из самых низких точек профиля, в отличие от двух других групп.

Женщинам с абдоминальным типом распределения жировой ткани были свойственны ипохондрические, депрессивные тенденции и более высокий уровень невротизации, чем в других группах, при отсутствии такого защитного меха-



Примечание: Обозначения шкал СМОЛ: L — лжи, F — достоверности, K — коррекции, 1 — ипохондрии, 2 — депрессии, 3 — истерии, 4 — психопатии, 6 — паранойальности, 7 — психастении, 8 — шизоидности, 9 — гипомании.

Рис. 2 Усредненные профили шкал СМОЛ клинически здоровых мужчин в зависимости от типа распределения жировой ткани в организме.

низма, как вытеснение отрицательных стимулов, который наиболее характерен для женщин с гиноидным типом. По сравнению с женщинами из других групп у них отмечались более выраженные конвенциональность и конформность, поэтому наиболее частой реакцией на стресс служил уход от реальности, характерны также сложности в межличностных контактах, заниженная самооценка ($p < 0,01$).

Для мужчин с гиноидным типом распределения жировой ткани на усредненном психологическом профиле СМОЛ было характерно относительное пикообразное повышение по шкалам коррекции, ипохондрии, паранойальности и гипомании, а самой низкой была шкала депрессии СМОЛ (рисунок 2). У них выражена

тенденция предъявлять жалобы на недомогание, утомляемость, снижение работоспособности, головные боли. Они противоречивы в проявлении своих эмоций: то чрезмерно их контролируют, то бывают безудержны и неуправляемы. Производят благоприятное первое впечатление, разговорчивы, социально экстравертированы, энергичны и склонны к соперничеству. Но по сути своей они пассивно зависимые личности, отрицающие данную психологическую особенность. Такие мужчины испытывают большую потребность в любви и внимании, становясь враждебно настроенными к тем, кто эту потребность не удовлетворяет (понижение по шкале депрессии, повышение по шкалам ипохондрии, паранойальности и гипомании СМОЛ). В стрессовых ситуациях могут «уходить в фантазии». Однако, если ситуация этого требует, то становятся независимыми, изобретательными, принимают на себя роль лидера (относительное повышение по шкале коррекции, понижение по шкале депрессии СМОЛ) ($p < 0,01$).

У мужчин с промежуточным типом распределения жировой ткани обнаружено пикообразное повышение по шкалам коррекции, ипохондрии и гипомании; шкалы психопатии, паранойальности и психастении сформировали «плато»; а самими низкими были значения Т-баллов по шкале депрессии СМОЛ (рисунок 2). Такие мужчины склонны эпизодически предъявлять соматические жалобы (повышение по шкале ипохондрии СМОЛ), отрицая их психологическую природу. Они рассчитывают на высокий уровень достижений, хотя не всегда четко представляют, чего хотят добиться, а неспособность достичь желаемого уровня вызывает у них тревогу и напряжение (одновременное повышение по шкалам ипохондрии и гипомании СМОЛ). При необходимости могут быть общительными, энергичными, предприимчивыми, оптимистичными (относительное повышение по шкале коррекции в пределах средних значений, понижение по шкале депрессии СМОЛ). Однако если обстоятельства складываются неблагоприятно, они становятся пассивными и теряют лидирующие позиции (повышение по шкалам ипохондрии и гипомании СМОЛ) ($p < 0,01$).

Для мужчин с абдоминальным типом распределения жировой ткани характерно пикообразное повышение по шкалам ипохондрии, истерии и гипомании; шкалы достоверности и коррекции

образовали «плато»; самыми низкими были показатели Т-баллов по шкалам депрессии и паранойальности СМОЛ (рисунок 2). Они склонны предъявлять жалобы соматического характера: утомляемость, головные боли, головокружение, слабость (повышение по шкале ипохондрии СМОЛ), которые нередко в критических ситуациях используют для ухода от ответственности. Вытесняют отрицательные импульсы, обвиняя в своих трудностях близкое и дальнее окружения. Мужчины с абдоминальным типом распределения жировой ткани демонстрируют чрезмерно оптимистический взгляд на ситуацию и мир в целом (относительное повышение по шкалам ипохондрии и истерии, понижение по шкале депрессии СМОЛ). Такие мужчины не уверены в себе, стремятся получить как можно больше любви и внимания, одновременно неуютно себя чувствуют в зависимом положении (повышение по шкалам ипохондрии, гипомании и истерии СМОЛ). При благоприятном стечении обстоятельств они уравновешены, благоразумны и адекватно реагируют на жизненные ситуации (относительное понижение по шкале паранойальности, повышение по шкалам достоверности и коррекции СМОЛ). Самооценка, как правило, у них необоснованно завышена. Мужчины из этой группы часто не имеют определенных целей и, если их ожидания не оправдываются, они могут впасть в состояние фрустрации (одновременное повышение по шкалам ипохондрии, истерии и гипомании СМОЛ) ($p < 0,01$).

Сравнительная характеристика психологических особенностей личности показала, что для мужчин с различным типом распределения жировой ткани для всех трех групп было характерно относительное повышение по шкалам коррекции, достоверности, ипохондрии и гипомании СМОЛ (рисунок 2). Самые высокие значения по шкалам «невротической триады» и, в первую очередь, по шкале ипохондрии были свойственны для мужчин с абдоминальным типом распределения жировой ткани, также как и для женщин. Однако шкалы ипохондрии, депрессии и истерии у мужчин в отличие от женщин аналогичной группы формируют «конверсионную пятерку», т.е. шкалы ипохондрии и истерии на уровень выше, чем шкала депрессии СМОЛ. У мужчин с абдоминальным типом распределения жировой ткани прослеживалась наиболее четкая тенденция к вытеснению отрицательных импульсов путем соматизации и

рационализации, что является защитным механизмом. У мужчин всех групп психологические профили СМОЛ были линейными, поэтому все их особенности личности носили характер тенденций ($p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, наиболее неблагоприятной в психологическом отношении была группа женщин с абдоминальным типом распределе-

ния жировой ткани как наиболее тревожных и наименее устойчивых к действию различных стрессовых ситуаций. Следовательно, включение методов психологической коррекции выявленных личностных изменений у данной группы лиц, имеющих более высокий риск развития АГ, является необходимым мероприятием первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Артериальная гипертензия. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Москва 1999.
2. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult. Психолог ж 1981; 3: 81-3.
3. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома. Тер архив 2001; 12: 5-8.
4. Первый доклад экспертов Научного общества кардиологов и Межведомственного Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I). Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в РФ. Кардиология 2000; 11: 65-96.
5. Cassano PA, Segal MR, Vokonas PS, Weiss ST. Body fat distribution, blood pressure and hypertension: a prospective cohort study of men in the nonnative aging study. Ann Epidemiol 1990; 1(1): 33-48.
6. Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study. Eur Heart J 1999; 20(4): 269-77.
7. van Baak MA. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. Obesity reviews 2001; 2: 3-14.
8. World Health Organisation. Preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO consultation on obesity. 3-5 July 1997. Geneva: WHO 1998; 19-27.

Поступила 29/06-2004

Неотложная профилактика при сердечно-сосудистых заболеваниях

В.В. Руксин

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. Санкт-Петербург, Россия

Urgent prevention in cardiovascular disease

V.V. Ruksin

St. Petersburg Medical Academy of Continuous Medical Education. St. Petersburg, Russia

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и объективные трудности ее первичной и вторичной профилактики обуславливают актуальность создания в Российской Федерации дополнительного превентивного направления – неотложной профилактики при ССЗ. Неотложная профилактика включает: меры по предупреждению развития неотложного кардиологического состояния при увеличении вероятности его возникновения; меры самопомощи, применяемые больными при возникновении неотложного состояния по разработанной врачом индивидуальной программе; максимально раннюю и минимально достаточную медицинскую помощь с использованием унифицированных рекомендаций; дополнительные меры по предупреждению осложнений неотложного кардиологического состояния. Цель организации дополнительного профилактического направления – улучшение использования имеющихся ресурсов и результатов лечения ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, неотложные кардиологические состояния, неотложная профилактика

In Russia, high prevalence of cardiovascular disease (CVD) and objective difficulties in its primary and secondary prevention make actual the issue of creating a new prevention branch – urgent CVD prevention. Urgent prevention includes: prevention of CVD pathology when its risk is increasing; patient self-help manipulations in case of emergency, according to doctor-created, individual programs; early, complex medical support according to unified recommendations; additional measures on preventing cardiovascular emergency complications. Creating such a new preventive branch should facilitate utilization of present limited resources and improve CVD management results.

Key words: Cardiovascular disease, urgent cardiovascular pathology, urgent prevention.

В условиях современной социально-экономической ситуации в РФ оказалось невостребованным главное направление советского здравоохранения – профилактическое, развитие которого является приоритетным в большинстве других цивилизованных стран. Существенное ослабление профилактической работы является одной из причин того, что Россия занимает одно из последних мест в мире по состоянию здоровья населения и по качеству здравоохранения, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и смертность в РФ в несколько раз превышают таковую в странах Западной Европы и не имеют тенденции к снижению.

При существенном сокращении кадровых и финансовых ресурсов отечественного здравоохранения и резком снижении уровня жизни населения качественное лечение таких распространенных ССЗ, как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недо-

статочность (СН), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ), пока оказывается не по силам ни государству, ни подавляющему большинству его граждан.

По данным Минздрава РФ 2003, за последние 10 лет число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) увеличилось на 30%, а доля больных, госпитализированных в экстренном порядке, возросла почти в 3 раза. Более 90% больничной летальности связано с экстренным характером госпитализации [1]. На оказание СМП при неотложных состояниях на догоспитальном и госпитальных этапах расходуется > 54% всех средств системы здравоохранения [2].

Серьезными проблемами остаются низкая приверженность пациентов лечению, неприятие значительной частью населения медицинских работников и профилактических мероприятий как таковых. Быстро и существенно изменить такое отношение к профилактике, когда сил и средств не хватает даже

© Руксин В.В., 2005

Тел.: (812) 430-64-47

e-mail: izdat@maps.spb.ru

mapo@mail.lanck.net.

на лечение, вряд ли возможно. Об этом неумолимо свидетельствуют практика последних лет и обширный перечень препятствий для проведения профилактической работы [3].

Препятствия для проведения активной профилактической работы на уровне первичного здравоохранения

- **Политические:** важность профилактики пока, в основном, только декларируется; слабая законодательная и нормативная основа.
- **Финансовые:** отсутствие знаний об экономических последствиях проведения или непроведения профилактических мероприятий; отсутствие финансовых стимулов для врачей и медсестер заниматься профилактикой заболеваний.
- **Профессиональные:** врачи обучены лечить болезни, а не предупреждать их развитие и укреплять здоровье пациентов; они не удовлетворены небольшими положительными изменениями в уровнях факторов риска (ФР) у пациентов и не осознают выгоды, которые приносит укрепление здоровья населения; медицинские сестры мало привлечены к профилактической работе и не получают должной поддержки и поощрения в том, чтобы работать самостоятельно.
- **Культурно-исторические:** мало инициативы «снизу», ожидание указаний «сверху» и «синдром начальника» — «начальник всегда прав».
- **Организационные:** отсутствует четкое разграничение функциональных и должностных обязанностей в области профилактики заболеваний между структурами федерального, регионального и муниципального уровней; недостаточно знаний и навыков по организации работы с населением за пределами поликлиники; недостаточное участие центров медицинской профилактики в укреплении здоровья и профилактики заболеваний на популяционном уровне.

Наконец, необходимо учитывать, что в подавляющем большинстве случаев обострение течения ССЗ и их осложнения — неотложные кардиологические состояния (НКС) возникают внезапно, вне стационаров, часто развиваются стремительно и протекают тяжело. В этих условиях решающее значение для течения и исхода заболевания имеют адекватное оказание неотложной кардиологической помощи и активная профилактика развития осложнений, прежде всего таких непоправимых, как смерть или ИМ, МИ, инфаркт легких.

Поэтому необходимо не только возвращаться к продекларированному в прошлом профилактическому направлению здравоохранения, но и искать новые активные формы профилактики развития ССЗ и их осложнений. Таким новым направлением может стать неотложная профилактика, иными словами, проведение экстренных превентивных меро-

приятий при реальном увеличении риска ухудшения течения ССЗ или при уже развившемся НКС.

Для адекватного проведения неотложной профилактики следует учитывать специфику НКС и особенности оказания скорой кардиологической помощи.

Неотложные кардиологические состояния

К НКС следует относить состояния, обусловленные ССЗ, приводящие к острому нарушению кровообращения.

Непосредственными причинами развития НКС являются острые нарушения сердечного ритма и проводимости, коронарная сосудистая и сердечная недостаточность (СН), АГ, тромбозы и тромбоэмболии.

При всем многообразии клинических ситуаций, НКС в зависимости от тяжести острого нарушения кровообращения или наличия угрозы его возникновения можно разделить на пять групп, которые различаются по экстренности, объему и содержанию необходимого лечебного пособия (таблица 1).

При НКС состояние больных отличается нестабильностью и может резко ухудшиться в любой момент. Поэтому помимо традиционной (фактической) оценки состояния пациента (удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое) необходимо обращать особое внимание на наличие угрозы возникновения острого нарушения кровообращения. Во всех этих случаях экстренные профилактические меры могут оказаться жизненно необходимыми даже для больных, находящихся в формально удовлетворительном состоянии.

Неотложная кардиологическая помощь

Неотложная кардиологическая помощь (НКП) — это комплекс экстренных мероприятий, включающий диагностику, лечение и предупреждение острого нарушения кровообращения при ССЗ.

В ряде случаев НКП подразумевает временное замещение жизненно важных функций организма и носит синдромный характер. Основу НКП должна составлять активная профилактика возникновения состояний, требующих реанимации и интенсивной терапии.

Экстренность, объем и содержание лечебных мероприятий при НКС должны определяться с учетом причины и механизма их развития, тяжести состояния больного и опасности развития возможных осложнений.

Существует ряд факторов, негативно влияющих на результаты оказания НКП. К ним относятся:

- внезапное начало, обуславливающее развитие подавляющего большинства НКС вне лечебных учреждений;
- выраженная зависимость непосредственных и отдаленных результатов лечения от сроков оказания помощи;
- высокая цена врачебных ошибок, т.к. иногда не остается времени на их исправление;

Классификация неотложных кардиологических состояний (В.В.Руксин, 1997)

Острое нарушение кровообращения	Признаки	Необходимая медицинская помощь
Прекращение кровообращения	Отсутствие сознания и пульса на сонных артериях, позже – прекращение дыхания	Реанимационные мероприятия
Нарушение кровообращения, опасное для жизни	Шок, отек легких, синдром Морганьи-Адамса-Стокса, тяжелое нарушение сознания (кома, судороги), дыхания либо внутреннее кровотечение	Интенсивная терапия
Клинически значимое нарушение кровообращения	Ангинозная боль, острая артериальная гипотония или АГ, одышка, неврологическая симптоматика	Неотложное лечение
Прямая угроза нарушения кровообращения	Изменение течения стенокардии, повторные обмороки или приступы одышки в покое. Ситуации, в которых возрастает опасность ухудшения течения ССЗ (чрезмерная нагрузка, анемия, гипоксия, интоксикация, хирургическое вмешательство и др.)	Неотложная профилактика
Нет прямой угрозы нарушения кровообращения	Привычное усиление, увеличение частоты случаев возникновения имевшихся ранее симптомов (головная боль, сердцебиение, перебои в сердце, одышка, слабость и др.)	Симптоматическая терапия

- недостаточная теоретическая, практическая и психологическая готовность медицинского персонала к оказанию НКП;
- плохая осведомленность пациентов с ССЗ о доступных мерах самопомощи.

Для снижения негативного влияния указанных факторов при оказании НКП медицинскому персоналу следует придерживаться соответствующих международных, национальных или региональных рекомендаций.

Рекомендации по оказанию НКП — перечень основных минимально достаточных диагностических и лечебных мероприятий, применяемых в типичных клинических ситуациях.

Большое значение имеет применение унифицированных рекомендаций при оказании НКП на догоспитальном этапе в условиях, когда возможности диагностики и лечения резко ограничены. Поэтому, прежде всего, такие рекомендации были подготовлены для персонала станций СМП [4]. В настоящее время закончена работа по разработке аналогичных рекомендаций для персонала приемных отделений и дежурных врачей стационаров, что позволяет объединить звенья оказания экстренной медицинской помощи в единый технологический процесс.

Безусловно, лечение должно быть направлено на больного, а не только на болезнь, синдром или симптом. Поэтому важно соблюдать обязательные условия применения таких унифицированных рекомендаций [4] и во всех необходимых случаях обоснованно выходить за их рамки.

При НКС определяющее значение имеет фактор времени, поэтому особое значение следует придавать обучению пациентов с ССЗ оказанию самопомощи.

Самопомощь при НКС

Своевременные, элементарные, лечебные мероприятия, доступные большинству больных ССЗ, нередко способны предупредить развитие опасных для жизни осложнений и оказывают не менее значимый эффект, чем последующая специализированная интенсивная терапия. Например, в исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) показано, что эффективность раннего применения аспирина при ИМ сопоставима с позитивным результатом тромболитической терапии [5]. Поэтому пациентам с ССЗ жизненно важно знать, с какими НКС они могут столкнуться и как им следует поступать в этих случаях. Чтобы самопомощь не превращалась в самолечение, для каждого больного такие рекомендации должны быть составлены в письменном виде его лечащим врачом. Необходимо, чтобы врач проверил правильность применения и переносимость рекомендованных лекарственных средств для самопомощи и правила их приема. Помочь в проведении индивидуальной разъяснительной работы могут методические пособия, специально предназначенные для совместной работы врача и больного [6]. Индивидуальное обсуждение содержания такого пособия с пациентом экономит время и силы медицинского персонала и повышает качество санитарно-просветительной работы. Использование таких пособий более эффективно и, что не менее важно, более безопасно, чем самостоятельное изучение больным специальной или научно-популярной медицинской литературы.

Очевидно, что при определенных обстоятельствах вероятность ухудшения течения ССЗ существенно возрастает, поэтому следует обращать внимание на активное применение экстренных мер по профилактике возникновения НКС.

Экстренная профилактика НКС

При значительном увеличении риска возникновения НКС: перед неизбежной чрезмерной физической, эмоциональной или гемодинамической нагрузками, хирургическим вмешательством; при ухудшении течения ССЗ или сопутствующих им заболеваний, анемии, гипоксии и т.п. — необходимо проведение неотложных профилактических мероприятий (НПМ).

В зависимости от ситуации такие НПМ могут носить однократный или продленный характер. Например, пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) для предупреждения возникновения стенокардии, ИМ или внезапной смерти непосредственно перед неизбежной чрезмерной физической или эмоциональной нагрузкой следует использовать аэрозольную форму нитроглицерина или изосорбида динитрата (Изокет®) либо принять нитроглицерин сублингвально. Если позволяет время, то за 40–60 мин до неизбежной нагрузки следует принять внутрь дополнительную дозу пролонгированной формы нитропрепарата в сочетании с триметазидином. Однократный прием триметазидина за 2 ч до аденомэктомии снижает частоту развития и выраженность электрокардиографических проявлений ишемии миокарда и аритмий во время хирургического вмешательства [7].

В случаях увеличения вероятности возникновения НКС в течение продолжительного периода времени в связи с ухудшением течения ССЗ или сопутствующих им заболеваний, хирургическим вмешательством и т.п., дополнительные НПМ необходимо назначать на весь опасный период. Например, в ряде многоцентровых исследований показана высокая эффективность профилактического применения Эноксапарина при хирургических вмешательствах у больных с высоким риском развития тромбоза глубоких вен.

Неотложная профилактика осложнений

При уже развившемся НКС необходимо проведение экстренных мероприятий, направленных на предупреждение возникновения осложнений. Значение этого направления неотложной профилактики трудно переоценить в связи с тем, что осложнения НКС нередко носят необратимый характер.

Известно, что в первые минуты (часы) острого нарушения коронарного кровообращения особенно важна неспецифическая профилактика развития аритмий, прежде всего фибрилляции желудочков. Не подлежит сомнению актуальность активной профилактики развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с затянувшимся пароксизмом фибрилляции предсердий или предупреждения ремоделирования левого желудочка и СН при трансмуральном ИМ.

Таким образом, НКС возникают часто, в большинстве случаев внезапно, и могут очень быстро, иногда молниеносно, приводить к развитию необратимых осложнений.

Для профилактики НКС и их осложнений необходимо учитывать следующие положения:

- больные ССЗ при увеличении риска развития НКС нуждаются в проведении активных НПМ;
- начинать оказание экстренной помощи необходимо одновременно с появлением первых признаков НКС, что обуславливает важность обучения пациентов с ССЗ оказанию самопомощи, согласно разработанной врачом индивидуальной программе;
- при оказании НКП по возможности необходимо использовать стандартизированные рекомендации, которые позволяют обеспечить преемственность лечения и предупредить нередко встречающиеся в urgentных ситуациях ошибки, которые при НКС не всегда исправимы;
- в процессе оказания НКП следует обращать особое внимание на предупреждение развития осложнений и, прежде всего, таких необратимых, как смерть или ИМ, МИ, инфаркт легкого.

Бесспорно, большинство описываемых лечебно-профилактических вмешательств в той или иной степени используются в лечебных учреждениях, однако для эффективного их применения в широкой клинической практике необходимо создание системы НПМ.

Неотложная профилактика

Под неотложной профилактикой при ССЗ следует понимать комплекс экстренных мероприятий по предотвращению возникновения НКС или их осложнений.

Неотложная профилактика должна включать в себя:

- экстренные мероприятия по предупреждению развития НКС при резком увеличении риска их возникновения: перед неизбежной чрезмерной физической, эмоциональной или гемодинамической нагрузками, хирургическим вмешательством; при ухудшении течения ССЗ или сопутствующих им заболеваний;
- комплекс мероприятий самопомощи, используемых больными ССЗ при возникновении НКС по предварительно разработанной врачом индивидуальной программе;
- максимально ранние и минимально достаточные НПМ с использованием унифицированных рекомендаций в типичных клинических ситуациях и обоснованным отказом от них в остальных случаях;
- НПМ по предотвращению развития осложнений.

Содержание и место неотложной профилактики в предупреждении и лечении ССЗ и НКС отражены на рисунке 1.

Очевидно, что главная цель неотложной профилактики заключается в том, чтобы не допустить возникновения НКС и предупредить развитие их осложнений.

НПМ должны осуществляться медицинскими работниками амбулаторно-поликлинических лечебных учреждений, станций СМП, стационаров и самими пациентами с ССЗ.

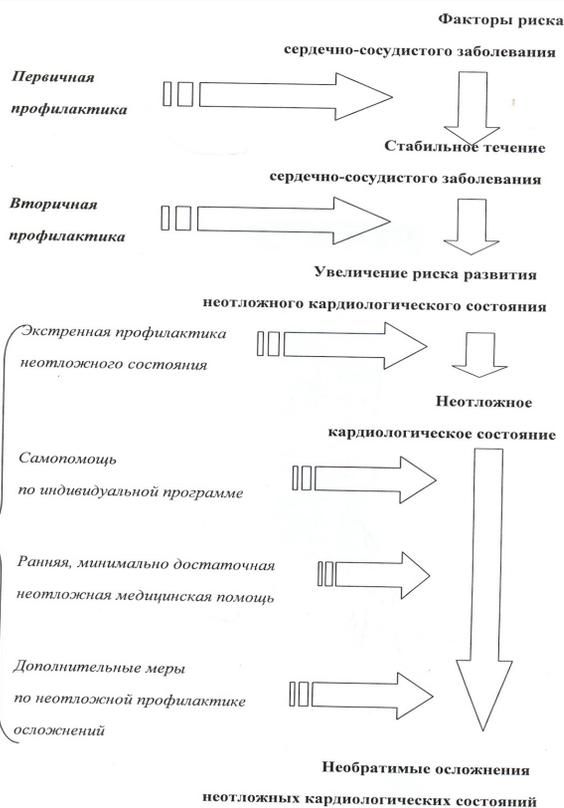
Содержание НПМ подробно изложено в руководстве для врачей «Неотложная профилактика сердечно-сосудистых катастроф» [8].

Следует подчеркнуть, что выделение комплекса НПМ в самостоятельное направление представляется актуальным по нескольким соображениям:

- в настоящее время не удастся обеспечить широкомасштабное, качественное лечение даже наиболее распространенных ССЗ. В значительной степени это обусловлено недостаточным финансированием, ограничивающим применение дорогостоящих методов лечения — ангиопластика, инвазивная коррекция аритмий, тромболитическая терапия и др., низкой приверженностью пациентов лечению и не всегда достаточной квалификацией врачей. Результаты крупномасштабного исследования IMPROVEMENT HF (IMprovement PROgram in eValuation and managEMENT Heart Failure), показали, что сочетания лекарственных средств с доказанными при СН эффективностью и безопасностью (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента с блокаторами β -адренорецепторов или спиронолактоном), назначают 27,2% и 10,6% российских врачей соответственно, а противопоказанные при СН антагонисты кальция — 31,6% [9];
- вследствие обширного комплекса политических, финансовых, профессиональных, культурно-исторических и организационных причин [3], в ближайшем будущем вряд ли возможно обеспечить массовое и качественное проведение традиционных мероприятий по вторичной, а тем более первичной, профилактике ССЗ;
- сосредоточив первоочередные усилия на применении НПМ, можно улучшить результаты оказания неотложной помощи, а значит и лечения ССЗ у наиболее тяжелой и ресурсоемкой части ургентных пациентов;
- очевидный эффект НПМ повышает осознание

Литература

1. Приложение к Приказу МЗ РФ № 93 от 11.03.2003 г. Об отраслевой программе «Скорая медицинская помощь». Сб мед пом 2003; 4(2): 47-56.
2. Хальфин Р.А., Мыльникова Л.А. Скорая медицинская помощь в Российской Федерации: состояние, проблемы, пути решения. Сб мед пом 2002; 3(3): 4-7.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце 2003; 2(8): 58-61.
4. Рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в Российской Федерации. Под ред. А.Г.Мирошниченко, В.В.Руксина 2 изд. Санкт-Петербург «Невский Диалект, БХВ-Петербург» 2004; 224 с.
5. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collabo-



медицинским персоналом и пациентами значимости профилактики в целом, способствует повышению приверженности больных ССЗ лечению.

Без сомнения, неотложная профилактика включает в себя традиционные мероприятия вторичной профилактики, неотложной помощи и лечения ССЗ. Однако цель выделения дополнительного, неотложного, профилактического направления заключается не в перераспределении лечебно-профилактических мероприятий, а в улучшении использования имеющихся ресурсов и, главное, результатов лечения.

Неотложную профилактику следует рассматривать как вынужденное и объективно необходимое профилактическое направление. В дополнение к традиционным мерам профилактики и лечения использование нового неотложного профилактического направления может иметь положительное медицинское и социальное значение.

6. Ruzsin V.V. Stenocardia. Saint-Petersburg «Человек» 2001; 32 с.
7. Руксин В.В. Неотложная кардиология. Санкт-Петербург «Невский Диалект» 1997; 471 с.
8. Руксин В.В. Неотложная профилактика сердечно-сосудистых катастроф. Санкт-Петербург «Невский Диалект» 2000; 207 с.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. Cons med 2001; 3(2): 65-72.

Поступила 02/11-2004

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Л.Л. Кириченко, К.О. Колесникова, А.П. Шарандак, О.С. Цека, А.П. Королев

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Imidazoline receptor agonists and left ventricular hypertrophy

LL. Kirichenko, K.O. Kolesnikova, A.P. Sharandak, O.S. Tseka, A.P. Korolev

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Рассмотрена роль симпатического отдела вегетативной нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Подчеркивается прогностическое значение гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждаются результаты исследований, в которых изучалось влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на ГЛЖ в терапии АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин.

The role of sympathetic autonomous system in arterial hypertension (AH) pathogenesis is described. Predictive value of left ventricular hypertrophy (LVH) in cardiovascular event prognosis is emphasized. The results of clinical trials assessing imidazoline receptor agonists' influence on LVH during AH management are discussed.

Key words: Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

В недавно опубликованных сообщениях о влиянии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) на прогноз было показано, что у больных артериальной гипертензией (АГ) с ГЛЖ частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 1,5-2 раза выше, а общая летальность в 1,5-8 раз выше, чем у пациентов без ГЛЖ [15,17]. Неблагоприятное влияние ГЛЖ на прогноз связывают с комплексом патофизиологических механизмов, лежащих в основе ее развития. К ним относятся нарушение диастолической и систолической функций (ДФ и СФ) левого желудочка (ЛЖ), вегетативный дисбаланс, предрасположенность к нарушениям ритма, нарушение коронарного кровотока, ремоделирование стенок сосудов. Поэтому достижение регресса ГЛЖ является одной из главных целей современной антигипертензивной терапии.

В последние годы вырос интерес к симпатолитикам, и, в первую очередь, к группе агонистов имидазолиновых рецепторов. Вероятно, это связано с переосмыслением роли вегетативной нервной системы (ВНС) в патогенезе АГ [1]. Известно, что при активации симпатического отдела ВНС происходит увеличение выработки катехоламинов, длительная продукция которых повышает сердечный выброс и вазоконстрикцию периферических сосу-

дов, что в свою очередь активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [3]. В результате гиперактивации РААС и симпатoadреналовой системы (САС) возникает дисбаланс между прессорными — ангиотензин-II, эндотелин-I, катехоламины и др., и депрессорными агентами — брадикинин, оксид азота, эндотелиальный фактор релаксации и др., что способствует развитию гиперлипидемии, инсулинорезистентности (ИР), эндотелиальной дисфункции, повышению агрегации тромбоцитов, поражению органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. и развитию ГЛЖ.

Впервые препараты центрального действия были применены около 40 лет тому назад. К первому поколению симпатолитиков относятся резерпин и метилдофа, ко второму поколению — клонидин, являющийся агонистом α_2 -адренорецепторов центрального действия и снижающий активность САС на уровне вентролатеральной зоны продолговатого мозга, тем самым приводя к уменьшению периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса. В настоящее время его использование ограничено из-за выраженности побочных эффектов (синдром отмены, сухость во рту, седативное действие, ортостатические реакции, депрессии и др.), поэтому клонидин сейчас назначается пре-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 443-69-09

Тел./факс: (095) 324-45-86

e-mail: kafter85@mail.ru

имущественно для купирования гипертонических кризов, а метилдопа остается средством лечения АГ у беременных. Влияние первых поколений симпатолитиков на ГЛЖ изучено недостаточно. В американском «Исследовании ветеранов» продолжительностью 2 года при сравнении эффективности шести антигипертензивных препаратов различных групп у 452 мужчин отмечено достоверное уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на фоне терапии клонидином [22]. Это же исследование продемонстрировало, что короткие курсы лечения (до 8 недель) любыми препаратами не влияют на ГЛЖ. Третье поколение симпатолитиков — агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа: моксонидин (Физиотенз®, Солвей Фарма, Германия) и рилменидин (Альбарел®, Эгис АО Венгрия).

Имидазолиновые рецепторы представлены двумя подтипами: I₁- и I₂-, которые подразделяются в соответствии со специфическими лигандами, связывающимися с ними. Имидазолиновые рецепторы I₁ расположены в вентролатеральной области продолговатого мозга. Этот отдел мозга отвечает за тонический и рефлекторный контроль над симпатическим звеном ВНС и является центром физиологической регуляции артериального давления (АД) [21]. Как известно, с усилением симпатической активности связаны различные ССО, в т.ч. и ГЛЖ, которая при АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По данным Корнельского и Фремингемского исследований, регресс ГЛЖ сопровождается уменьшением частоты указанных осложнений на 50% и более [25]. Следует отметить, что в клинических работах, посвященных изучению агонистов имидазолиновых рецепторов, акцент делается на параметры суточного мониторирования АД, показатели центральной гемодинамики, структурно-функциональное состояние органов-мишеней — сердце, почки, крупные артерии; уделяется внимание микроциркуляторному руслу, которое претерпевает значительные изменения в процессе эволюции АГ и, вероятно, также служит «органом-мишенью». По результатам этих исследований влияние на обратное развитие ГЛЖ этой группы препаратов весьма неоднозначно. В настоящей работе сделана попытка обобщить результаты исследований по влиянию агонистов имидазолиновых рецепторов на ГЛЖ.

У спонтанно гипертензивных крыс в течение 3 месяцев моксонидин достоверно снижал массу сердца и ММЛЖ, а также величину индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) по сравнению с контрольной группой, не получавшей препарат; происходила нормализация микроскопических признаков миокардиального фиброза, микроартериопатии и капиллярного снабжения миокарда [16], что можно расценить как кардиопротективное действие моксонидина. Аналогичный эффект оказывал и рилменидин [18]. Другие исследователи обнаружили подобные изменения

при назначении моксонидина в дозе 60-120 мкг/кг веса спонтанно гипертензивным крысам в течение 4 недель: снижение АД сопровождалось регрессией ГЛЖ [26]. Для оценки эффекта моксонидина на ГЛЖ у людей были использованы методы магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии (ЭхоКГ). При обследовании 20 больных АГ, которым назначался моксонидин в дозе 0,2-0,4 мг/сут. в течение 6 месяцев, снижение АД сопровождалось уменьшением толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и значительным увеличением внутреннего диаметра ЛЖ [20,28]. Применение моксонидина в дозе 0,4 мг уже через 4 недели терапии привело к тому, что средняя величина конечно-систолического объема (КСО) достоверно сократилась с 75 до 64 мл без значимого увеличения конечно-диастолического объема (КДО) и фракции выброса (ФВ) [23]. Через 3 месяца лечения моксонидином произошло уменьшение степени выраженности ГЛЖ, а сокращение ММЛЖ зарегистрировано через 6 месяцев приема препарата [27]. В исследовании [29] продемонстрировано, что использование препарата в дозах 0,2-0,6 мг приводит к отчетливому антигипертензивному эффекту, ассоциированному со снижением ММЛЖ, к концу 9 месяца терапии, причем регресс ГЛЖ сопровождался также улучшением ДФ ЛЖ. Длительное, в течение года, лечение АГ рилменидином приводило к достоверному снижению ИММЛЖ на 14%, уменьшению ТМЖП и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ без изменений конечного систолического (КСР) и конечного диастолического (КДР) ЛЖ [30]. Улучшалась также эластичность стенки плечевой артерии [29].

В самых ранних работах отечественных исследователей [4] влияние моксонидина на ГЛЖ определялось не столь однозначно. При анализе результатов ЭхоКГ через 3 месяца лечения агонистом имидазолиновых рецепторов из 16 пациентов у 2 ММЛЖ уменьшилась более чем на 10 г, у 3 больных она увеличилась более чем на 10 г, у остальных не изменилась. На фоне 6-месячной терапии моксонидином были выявлены достоверное снижение ТЗС на 3,0%, ТМЖП на 4,7%, ММЛЖ на 7,1%, ИММЛЖ на 7,6%, при этом ФВ и ударный объем достоверно не изменились [5]. В исследовании [2] за 6 месяцев наблюдения было обнаружено достоверное снижение только ТМЖП на 4,2%, а ТЗС уменьшилась недостоверно.

Важной особенностью изучаемой группы препаратов, кроме антигипертензивного эффекта, является снижение ИР. Последнее обусловлено тем, что моксонидин уменьшает симпатикотонию, что ведет к сокращению гидролиза жиров, повышению чувствительности тканей к инсулину. Очевидно, АГ не только усугубляет течение сахарного диабета (СД), но и служит дополнительным фактором, способствующим ПОМ. Поэтому, применение агонистов имидазолиновых рецепторов осо-

бенно актуально для коррекции АД и воздействия на органы-мишени у больных АГ в сочетании с СД, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях. На фоне 6-месячной терапии моксонидином у 48 больных СД 2 типа (СД-2) выявили сокращение ТМЖП и ТЗС на 17% и 16% соответственно, ММЛЖ достоверно уменьшилась с 192,5 до 165,5 г; КСО сократился на 15%, КДО на 14%, расчетный показатель ДФ через 6 месяцев лечения вырос на 32% [12]. В исследовании украинских ученых, проведенном с участием 38 больных эссенциальной АГ в сочетании с СД-2 в состоянии компенсации, монотерапия моксонидином в дозе 0,4-0,8 мг/сут. достоверно уменьшила ТМЖП через 6 месяцев на 9,7%; ИММЛЖ снизился через 4 месяца лечения на 8,5% с тенденцией к дальнейшему сокращению через 6 месяцев лечения на 10,0% по сравнению с исходными значениями [7]. По влиянию на ГЛЖ в данном исследовании моксонидин сопоставим с амлодипином. СФ ЛЖ в процессе лечения значимо не изменилась, ДФ характеризовалась достоверным увеличением отношения максимальных скоростей в фазу раннего и позднего наполнения (Е/А) трансмитрального кровотока уже к концу 4 месяца терапии и продолжало значимо нарастать в последующем. Характерно, что это одна из немногих работ, в которой изучалось влияние моксонидина на СФ и ДФ ЛЖ. В отечественном исследовании у 84 больных с метаболическим синдромом уже к концу 12 недели терапии произошло достоверное уменьшение КСР на 5,3%, КСО на 13,6%, и увеличение ФВ на 11,45%. Достоверные снижения ММЛЖ и толщины стенок ЛЖ в указанном исследовании отсутствовали [11]. Вероятно, это связано с непродолжительным периодом наблюдения. В сравнительном, рандомизированном исследовании 50 больных АГ в сочетании с СД-2 получали моксонидин в дозе 0,4 мг. Через 6 недель лечения достоверно снизилась ММЛЖ на 4,1%. ИММЛЖ также уменьшился, причем как у больных с ГЛЖ, так и без нее на 4,1% и 4,7% соответственно, по сравнению с исходными показателями [6]. У пациентов с СД-2 старших возрастных групп лечение агонистом имидазолиновых рецепторов в течение 6 месяцев привело к достоверному снижению ММЛЖ на 8,75%, ТЗС на 8,8%, ТМЖП на 7,3% от исходных значений [10].

Улучшение ДФ ЛЖ на фоне терапии моксонидином отмечается и у больных АГ в сочетании с хроническими обструктивными болезнями легких на

33,3% при снижении ИММЛЖ и ММЛЖ на 13,5% и 15,4% соответственно [14]. У пациентов > 60 лет полугодовое лечение моксонидином также привело к достоверному снижению ММЛЖ на 20%, ИММЛЖ на 9,2% за счет достоверного уменьшения толщины стенок ЛЖ: ТЗС сократилась на 17,8%, ТМЖП на 13,1% [8].

По данным литературы, все антигипертензивные препараты, за исключением прямых вазодилататоров (гидралазин, миноксидил), способны вызывать регресс ГЛЖ, если они применяются в достаточных дозах и не менее 6 месяцев [13]. Сообщения о влиянии моксонидина на ГЛЖ довольно противоречивы, что можно объяснить различиями в используемых дозах препарата, продолжительности терапии, а также исходной ММЛЖ. К сожалению, большинство исследований были неконтролируемыми и включали не более нескольких десятков больных, а в контролируемых исследованиях под наблюдением находилось недостаточное количество рандомизированных больных. К тому же в связи с возможными погрешностями, допускаемыми при измерении параметров ЛЖ при ЭхоКГ в М-режиме, к полученным данным следует относиться с осторожностью: из-за методических погрешностей величина ММЛЖ может колебаться в пределах 8-10%, поэтому говорить о регрессе ГЛЖ у конкретного больного под влиянием терапии можно лишь в том случае, если ММЛЖ уменьшилась не менее чем на 10% или 10 г по сравнению с исходными значениями [9]. Согласно расчетам Devegeux R, et al. 1994, 1996, с учетом методических погрешностей ЭхоКГ для оценки влияния антигипертензивной терапии на ГЛЖ необходимо не менее 300-400 больных [19]. По мнению Jenning G, et al. 1998, значимыми являются изменения ММЛЖ на 10-15%, а в идеале на 18% по сравнению с исходными значениями [24].

За последние годы опубликованы результаты большого количества клинических исследований, в которых авторы изучали эффективность агонистов имидазолиновых рецепторов у больных с ГЛЖ, однако полученные данные не позволяют делать однозначных выводов. Очевидно, что необходимы новые контролируемые, тщательно спланированные исследования с включением достаточного количества больных, результаты которых позволят ответить на многочисленные вопросы относительно влияния этих препаратов на структурно-функциональное состояние желудочков сердца у больных АГ с ГЛЖ.

Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. Санкт-Петербург «Гиппократ» 1992; 192с.
2. Апарина Т.В. Влияние моксонидина и эналаприла на уровень артериального давления и активности ангиотензин-превращающего фермента у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2001.
3. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Москва «Ремедиум» 1999; 139с.
4. Балякина Е.В., Патрушева И.Ф., Рынская Е.Е., Юренев А.П. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных гипертонической болезнью (собственное наблюдение). Тер архив 1998; 1: 15-9.
5. Боченков Ю.В. Роль имидазолиновых рецепторов в регуляции артериального давления у больных гипертонической

- болезнь и возможности фармакотерапии. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1999.
6. Гапон Л.И., Жевагина И.А., Петелина Т.И., Бахматова Ю.А. Оценка влияния физиотенза (моксонидина) по сравнению с эналаприлом на суточный профиль АД и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с метаболическими изменениями. РЖЖ 2002; 3: 51-4.
 7. Дядык А.И., Багрий А.Э., Цыба И.Н. и др. Регресс гипертрофии левого желудочка сердца у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и сахарным диабетом под влиянием моксонидина. Украинская баннерная сеть от 07.04.2003 г.
 8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Возможности моксонидина (физиотенза) в лечении артериальной гипертензии у пожилых больных. Артер гиперт 2002; 4: 131-4.
 9. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность. Кардиология 2003; 10: 99-104.
 10. Серебров А.Н. Дифференцированная антигипертензивная терапия цинтом и тонокардином мягкой и умеренной артериальной гипертензии больных старших возрастных групп с инсулин-независимым сахарным диабетом. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1998.
 11. Сыртланова Э.Р., Гильмутдинова Л.Т. Опыт применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. Кардиология 2003; 3: 33-5.
 12. Трусов В.В., Аксенов К.В., Филимонов М.А. Клиническая оценка пролонгированной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом. Кардиология 2002; 2: 50-3.
 13. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Ратова Л.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение. Тер архив 2002; 9: 50-6.
 14. Шилова Е.В., Задионченко В.С., Свиридова А.А. и др. Применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническими obstructивными заболеваниями легких. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 19-24.
 15. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiology and clinical issues. Blood Pressure 2001; 10(5-6): 288-98.
 16. Armann K, Greber D, Gharehbaghi H, et al. Effects of nifedipine and moxonidine on cardiac structure in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens 1991; 5: 76-83.
 17. Berkin KE, Ball SG. Essential hypertension the heart and hypertension. Hypertension 2001; 8: 467-75.
 18. Bobik A, Dilley R, Kanellakis P. Sympatho-adrenal mechanisms regulating cardiovascular hypertrophy in primary hypertension: a role for rilmenidine? J Hypertens 1998; 16(Suppl.): 51-4.
 19. Devereux RB. Do antihypertensive drugs differ in their ability to regress left ventricular hypertrophy? Circulation 1997; 95: 1983-5.
 20. Eichstadt H, Gatz G, Schroeder R, et al. Linksventrikulare hypertrophieregression unter einer therapie mit moxonidin. Pharmacol. Ther 1991; 1: 12-7.
 21. Ernsberger PR. Imidazoline II-receptors agonists: New data on hypertension and related pathologies. 18-th Congress of the ESC. Abstracts. Birmingham 1996; 30-3.
 22. Gottdiener J, Reda D, Notargiacomo A, Masterson B. Comparison of monotherapy effects on LV mass regression in mild-to-moderate hypertension: differences between short and long-term-therapy. JACC 1992; 79: 85.
 23. Hunting J, Mitrovic V, Bahavar H, et al. Vergleich der wirkungen von moxonidin und nifedepin die linksventrikulare funktion bei monotherapie der essentiellen hypertonie. Herz Kreislauf 1992; 24: 132-6.
 24. Jennings G, Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. J Hypertens 1998; 16(Suppl.): 29-34.
 25. Muisan M, Salvetti M, Risoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1995; 13: 1091-105.
 26. Mukkadam-Daher S, Gutkowska J. Imidazoline receptors in the heart: a novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides. Braz J Med Biol Res 2004; 37(8): 1239-45.
 27. Peter W, De Leew. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии. Международные направления в исследовании артериальной гипертензии 2000; 10: 4-6.
 28. Prichard BN, Graham BR. Effective antihypertensive therapy blood pressure control with moxonidine. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27(S3): 38-48.
 29. Schulman D, Flores A, Tugoen J, et al. Antihypertensive treatment in hypertensive patients with normal mass is associated with left ventricular remodeling and diastolic function. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 78: 56-60.
 30. Trimarco B, Rosiello G, Sarno G, et al. Rilmenidine in patients with left ventricular hypertrophy due to essential hypertension: beyond the reduction of left ventricular mass. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(S2): 29-33.

Поступила 20/12-2004

Триметазидин: механизм действия и результаты контролируемых исследований у больных ишемической болезнью сердца

Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова, С.В. Шалаев

Филиал ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». Тюмень, Россия

Trimetazidine in coronary heart disease patients: mechanism of action and controlled trials' results

L.V. Kremneva, O.V. Abaturova, S.V. Shalaev

Tumen Cardiology Center, Cardiology Research Institute of Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science. Tumen, Russia

Метаболическая кардиопротекция – важное направление в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Среди препаратов этой группы наиболее широко используется триметазидин, механизм действия которого основан на ингибировании метаболизма жирных кислот, активировании окисления глюкозы и предупреждении внутриклеточного дефицита энергии аденозинтрифосфата. В многочисленных, рандомизированных, контролируемых исследованиях продемонстрирована антиишемическая эффективность триметазида, сопоставимая с действием β -адреноблокаторов, антагонистов кальция. Триметазидин улучшает сократительную способность миокарда и уменьшает клинические проявления сердечной недостаточности. Обнаружено положительное влияние препарата на ассоциированные с ишемией формы миокардиальной дисфункции: оглушение, гибернацию, прекондиционирование. Триметазидин рекомендован для лечения больных стабильной стенокардией и ишемической дисфункцией левого желудочка в сочетании с другими средствами. Целесообразность применения триметазида при реваскуляризации миокарда у больных ИБС, а также при остром инфаркте миокарда требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: метаболическая кардиопротекция, триметазидин, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, реваскуляризация миокарда.

Metabolic cardioprotection is an important part of treating patients with coronary heart disease (CHD). The most widely used drug in this group is trimetazidine. Its mechanism of action is based on fatty acids metabolism inhibition, glucose oxidation activation, intracellular ATP deficit prevention. Numerous randomized, controlled clinical studies demonstrated trimetazidine antiischemic efficacy, similar to that for beta-adrenoblockers or calcium antagonists. Trimetazidine improves myocardial contractility, reduces clinical manifestations of heart failure. The medication beneficially influences ischemia-associated myocardial dysfunction: stunning, hibernation, preconditioning. Trimetazidine is recommended for treating patients with stable angina and ischemic left ventricular dysfunction, in combination with other drugs. Perspectives of trimetazidine therapy in myocardial revascularization and acute myocardial infarction should be examined in future trials.

Key words: Metabolic cardioprotection, trimetazidine, stable angina, myocardial infarction, heart failure, myocardial revascularization.

Традиционный подход к лечению хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) предусматривает использование препаратов, улучшающих соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением по атеросклеротически суженным коронарным артериям. Ведущее место в фармакотерапии стабильной стенокардии

(СС) занимают 3 группы препаратов: β -адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция. Антиангинальный эффект этих препаратов обусловлен их преимущественным влиянием на гемодинамику. Однако, нередко не только при монотерапии, но и при комбинации указанных средств не удается достичь полноты антиишемического эффекта. Поэ-

тому в настоящее время интенсивно разрабатываются новые подходы к лечению ИБС. Одно из таких направлений — фармакологическая коррекция энергетического обмена в миокарде.

Исследования нарушений энергетического метаболизма кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда начались более 50 лет назад, когда было установлено, что для обеспечения работы сердца необходима энергия аденозинтрифосфата (АТФ) [1-3]. В эксперименте на изолированных сердцах крыс показано, что при недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцитах уменьшается уровень энергетических субстратов — АТФ, креатинфосфата, что сопровождается снижением сократительной способности миокарда. Ограничение расхода энергии, затрачиваемой на сокращение миофибрилл, обеспечивает выживаемость кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда. При улучшении коронарного кровотока сократимость кардиомиоцитов может восстановиться.

Первым антиишемическим средством, основным на улучшении внутриклеточных метаболических процессов, была глюкозо-инсулино-калиевая смесь [4]. Механизм кардиопротекторного эффекта глюкозо-инсулиновой смеси раскрыт в 1970 г [2]. Действие смеси основано на защитной роли АТФ, образующейся при окислении глюкозы и предотвращающей выход K^+ из ишемизированных клеток миокарда. Таким образом, уже в 1970 г было известно, что накопление в клетках энергии АТФ, зависящее от метаболизма глюкозы, оказывает защитное действие на ишемизированные кардиомиоциты. Несколько позднее было установлено, что сердце получает энергию АТФ не только за счет метаболизма глюкозы, но и при окислении свободных жирных кислот (СЖК), причем последний источник АТФ более эффективен в энергоснабжении сердца. Здоровое сердце получает 2/3 энергии АТФ за счет метаболизма СЖК и 1/3 — при окислении глюкозы и лактата [5]. Энергия АТФ необходима клетке для сокращения миофибрилл, обеспечения функции плазматических мембран и клеточных органелл, сохранения внутриклеточного гомеостаза электролитов — Ca^{2+} , K^+ , Na^+ . Около 80% энергии АТФ используется на сокращение миофибрилл, 15% — на транспорт ионов и ~5% — на внутриклеточные процессы синтеза [6].

В условиях легкой ишемии миокарда наблюдается замедление метаболизма СЖК и активирование глюкозного пути генерации энергии АТФ. Однако уже при умеренной ишемии миокарда в клетках регистрируется дефицит АТФ, происходит переключение метаболизма глюкозы с активированием трансформации пирувата в лактат, накоплением в клетках ионов H^+ , развитием внутриклеточного ацидоза. Дефицит в клетках энергии АТФ сопровождается нарушением функционирования трансмембранных ионных каналов и электролит-

ным дисбалансом: избытком содержания Ca^{2+} , Na^+ и недостаточным уровнем K^+ . Вследствие указанных изменений метаболизма нарушаются процессы электрофизиологии, сократимости миокарда, что ведет к возникновению аритмий, развитию контрактильной дисфункции сердца [7,8]. Нарушения метаболических процессов в ишемизированном миокарде способствуют повреждению мембранных структур и активированию апоптоза кардиомиоцитов [9], что также предрасполагает к развитию сердечной недостаточности (СН).

В свете вышеизложенного, метаболическая кардиоцитопротекция является важным направлением в лечении ИБС. К группе препаратов с цитопротекторным механизмом действия относят глюкозо-инсулиновую смесь, ранолазин, триметазидин, α -карнитин, дихлорацетат и некоторые другие средства. Среди препаратов этой группы в клинической практике наиболее часто применяется триметазидин (Предуктал®, Лаборатория Сервье, Франция).

Механизм действия и результаты экспериментальных исследований триметазидаина

Триметазидин влияет на оба механизма энергообеспечения сердца: метаболизм СЖК и окисление глюкозы. Препарат селективно ингибирует фермент окисления СЖК — длинноцепочечную 3-кетоацил-коэнзимА-тиолазу [10], в результате чего ограничивается β -окисление СЖК и активируется окисление глюкозы [8] (рисунок 1). Хорошо известно, что при окислении глюкозы в митохондриях продуцируется больше энергии АТФ в расчете на 1 моль кислорода, чем при использовании ЖК. Поэтому считают, что триметазидин способствует синтезу большего количества молекул АТФ на 1 потребляемую молекулу кислорода и тем самым улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением [11]. Устранение дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, — основной механизм антиишемического кардиопротекторного действия препарата.

Вероятно, в связи с тем, что АТФ — необходимый субстрат для функционирования многих клеточных структур, обнаружено положительное влияние триметазидаина на различные процессы клеточного метаболизма. Препарат предупреждает развитие внутриклеточного ацидоза, нарушения электролитного гомеостаза кардиомиоцитов [12], обладает антиокислительным действием, уменьшает продукцию свободных радикалов [13,14]. Модифицируя внутриклеточный транспорт Ca^{2+} , триметазидин оказывает защитный эффект на митохондрии кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда [15]. Благодаря воздействию на перекисное окисление липидов (ПОЛ), препарат оказывает протекторный эффект в отношении мембранных фосфолипидов сарколеммы кардиомиоцитов [16], уменьшает

реперфузионное повреждение миокарда [14], степень альтерации и апоптоз кардиомиоцитов при СН [9,14,17]. Триметазидин оказывает также протекторный эффект на состояние мембран эритроцитов и тромбоцитов [18,19]; препарат предупреждает интракоронарную агрегацию тромбоцитов [20,21].

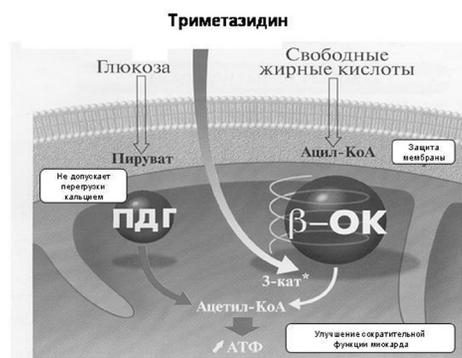
Триметазидин способен ингибировать воспалительные реакции при ИБС [22,23]. В эксперименте на животных показано, что препарат уменьшает аккумуляцию нейтрофилов в зоне некроза миокарда при перевязке коронарных артерий [22]. У больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) уровень С-реактивного белка (СРБ) во время тромболитической терапии (ТЛТ) стрептокиназой был достоверно ниже при внутривенном введении триметазида в сравнении с группой контроля [23].

Корректирующее влияние триметазида на продукцию свободных радикалов, повышенный уровень внутриклеточного Ca^{2+} , воспалительные реакции (комплекс нарушений, возникающих при ишемии-реперфузии миокарда [24]) явилось основанием для исследований эффективности препарата при клинических состояниях, сопровождающихся реперфузионным повреждением миокарда: СС, ОИМ, реваскуляризации миокарда, при миокардиальной дисфункции ишемического генеза.

Клиническая эффективность триметазида у больных с различными формами ИБС

Для лечения больных СС используется 2 формы триметазида: короткого действия — таблетки по 20 мг назначаются 3 раза в день, и пролонгированного действия, Предуктал® МВ — таблетки по 35 мг для приема 2 раза в день. Показано, что обе формы препарата обладают антиишемическим эффектом. Клиническая эффективность триметазида у больных СС оценивалась в различных исследованиях [25-31]. В этих двойных слепых, рандомизированных исследованиях было продемонстрировано, что триметазидин обладает антиишемической эффективностью в виде монотерапии как по отношению к плацебо, так и в сравнении с такими традиционными антиангинальными средствами, как пропранолол и нифедипин. Препарат уменьшает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, повышает, по данным нагрузочных проб, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН).

В Европейском, многоцентровом исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) [32] проведено сравнение эффективности триметазида и пропранолола (последний использовались в дозе 40 мг 3 раза в день) у 149 больных СС с документированным при коронароангиографии (КАГ) значимым стенозом коронарных артерий (КА). Исходное количество приступов стенокардии в неделю у больных составляло от 5 до 20 и более. Группы были сопоставимы по клиническим признакам. Оценку проводили на основании клинических



Примечание: 3-кат* — 3-кетоацил-КоА-тиолаза; ПДГ — пируватдегидрогеназа; β-ОК — β-окисление СЖК.

Рис. 1 Механизм действия триметазида.

данных, показателей нагрузочных тестов и суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ). Продемонстрирован равнозначный эффект препаратов в отношении урежения числа приступов стенокардии, повышения ТФН и уменьшения количества эпизодов ишемии при СМ ЭКГ. Выявлено более благоприятное влияние триметазида на суточный профиль ишемии миокарда, чем пропранолола. Таким образом, в исследовании TEMS зафиксирован равнозначный антиишемический эффект триметазида и пропранолола.

У пациентов со СС и недостаточным антиишемическим влиянием монотерапии β-адреноблокаторами или антагонистами кальция установлен аддитивный эффект при комбинации триметазида с дилтиаземом [29,30], либо метопрололом [31]. Обнаружен высокий клинический эффект триметазида у больных СС и сопутствующим сахарным диабетом [33]. Согласно результатам выполненных исследований, триметазидин не влияет на параметры гемодинамики, но, ингибируя метаболизм ЖК и стимулируя окисление глюкозы, вероятно, способствует продукции большего количества молекул АТФ в расчете на одну потребляемую молекулу кислорода, что улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его снабжением. Этот механизм, вероятно, имеет важное значение в антиишемическом действии триметазида.

В России эффективность триметазида у больных СС анализировалась в многоцентровых, контролируемых исследованиях ТАСТ (Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy) [34] и ТРИУМФ (ТРИметазидин МВ в лечении больных стабильной стенокардией: Уникальная Метаболическая Эффективность) [35].

В исследовании ТАСТ были включены 177 больных СС II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов с недостаточным антиангинальным действием монотерапии пролонгированными нитратами или β-адреноблокаторами. Длительность лечения составляла 3 месяца. Установлено, что назначение

триметазидина дополнительно к традиционным антиангинальным средствам достоверно уменьшает число приступов стенокардии в неделю, потребность в нитратах короткого действия, улучшает ФК стенокардии и ТФН по данным проб с дозированной ФН: продолжительность ФН — время до возникновения депрессии сегмента ST на ЭКГ на 1 мм, время до появления приступа стенокардии.

Аналогичные данные получены в исследовании ТРИУМФ, в котором участвовали 906 больных ИБС, при 8-недельной терапии триметазидином, Предуктал® МВ, назначенным дополнительно к традиционным антиангинальным средствам — β -адреноблокаторам, пролонгированным нитратом, антагонистам кальция. Более чем в 3 раза уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю, более чем в 3 раза сократилось потребление короткодействующих нитратов. Отмечена хорошая переносимость препарата, частота побочных явлений составила 1,4%.

Схожие результаты представлены в польском исследовании триметазидина TRIMPOL-II (Trimetazidin in Poland) [31], в которое включены 426 больных СС с положительными результатами нагрузочных проб на фоне приема метопролола. Через 3 месяца терапии триметазидином зарегистрированы уменьшение выраженности клинической симптоматики заболевания и улучшение ТФН.

С целью оценки клинической эффективности и переносимости триметазидина был выполнен мета-анализ исследований, опубликованных с 1985 по 2001 гг [36]. В мета-анализ включали только двойные слепые, рандомизированные, контролируемые исследования триметазидина у больных СС, используемая доза составляла 60 мг/сут при не менее 2-недельной длительности лечения. Во всех исследованиях оценивалась не только клиническая эффективность препарата, но и результаты проб с дозированной ФН. В мета-анализ включены 12 исследований, общее количество пациентов в которых составило 347. Оценивалось влияние триметазидина, применяемого как в виде монотерапии, так и в комбинации с пропранололом, дилтиаземом, нифедипином или метопрололом. Результаты мета-анализа показали, что триметазидин достоверно уменьшает количество приступов стенокардии в неделю, потребность в приеме нитроглицерина как при монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными средствами. По данным повторных нагрузочных проб, препарат повышает ТФН, уменьшает степень снижения сегмента ST и увеличивает время до наступления депрессии сегмента ST на ЭКГ на 1 мм. Эффект препарата, обнаруженный через 2 недели, сохраняется к 3 и 6 месяцам лечения. Согласно результатам мета-анализа, триметазидин является эффективным антиишемическим средством при монотерапии и в сочетании с другими антиангинальными препаратами. Триметазидин не

влияет на гемодинамику и хорошо переносится; препарат может быть использован в виде монотерапии для лечения больных СС либо в сочетании с другими антиишемическими средствами с целью повышения результативности вмешательства.

В представленных исследованиях изучалась клиническая эффективность триметазидина, назначенного либо в виде монотерапии, либо в сочетании с препаратами гемодинамического действия (пролонгированные нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция) у больных СС. С учетом результатов предшествующих работ о недостаточной эффективности комбинации традиционных антиангинальных средств, представлялось интересным сопоставить антиишемический эффект комбинаций средств только с гемодинамическим и с различным (гемодинамическим и метаболическим) механизмом действия. С этой целью проанализировано влияние двух различных комбинаций препаратов: оба препарата с гемодинамическим действием (изосорбида динитрат и пропранолол); препараты с различным — гемодинамическим и метаболическим механизмом действия (триметазидин и пропранолол) [11]. Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое включены 53 больных СС с недостаточным эффектом от предшествующей монотерапии пропранололом. Показана более высокая эффективность комбинации препаратов с различным механизмом действия — триметазидина и пропранолола; у пациентов этой группы количество приступов стенокардии в неделю было достоверно меньше, а результаты проб с дозированной ФН — лучше. При велоэргометрических пробах зарегистрирована более высокая ТФН — увеличение времени до возникновения приступа стенокардии и/или до снижения сегмента ST на ЭКГ на 1 мм. Положительный эффект препарата сохранялся к 30 и 60 днями лечения. Установленный факт большей эффективности комбинации триметазидина с антиангинальным препаратом гемодинамического действия, чем сочетания двух традиционных средств является чрезвычайно важным, т.к. открывает новые возможности для повышения результативности комбинированной терапии, которая до настоящего времени была ограниченной. Полученные результаты являются серьезными аргументами в пользу пересмотра концепции медикаментозной терапии больных СС [37].

Результаты представленных исследований свидетельствуют об антиишемическом действии и хорошей переносимости триметазидина у больных СС. В Европе [38] и США [39] препарат включен в рекомендации по лечению СС, из которых следует, что триметазидин рекомендован для комбинированной терапии с традиционными антиишемическими средствами с целью потенцирования антиангинального эффекта. Однако следует отметить, что при определенных клинических ситуациях препарат может быть средством выбора: при низком уровне артери-

ального давления (АД) и брадикардии, нарушениях атриовентрикулярной (АВ) проводимости, при противопоказаниях и непереносимости основных антиангинальных средств, синдроме слабости синусового узла, ишемически обусловленной СН [34].

Результаты клинических исследований, свидетельствовавшие об антиишемическом действии триметазида у больных СС, а также данные экспериментальных работ о способности препарата предупреждать постишемическое реперфузионное повреждение миокарда, послужили основанием для исследования клинического действия триметазида при ОИМ. С этой целью было предпринято крупномасштабное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование EMIP-FR (The European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) [40]. В исследовании участвовали 15 европейских стран, в т.ч. Россия. Были включены 19 725 больных ОИМ. Длительность наблюдения — от 35 дней до 39 месяцев, в среднем 12 месяцев. В работе тестировалась гипотеза, согласно которой успешная ТЛТ сопровождается реперфузионным повреждением миокарда вследствие избыточного накопления свободных радикалов в зоне ишемизированных участков сердца. Триметазидин, согласно экспериментальным данным, способен уменьшать продукцию свободных радикалов и тем самым предупреждать дополнительное повреждение миокарда в период реперфузии. В ранее проведенных экспериментальных исследованиях на кроликах наблюдали, что внутривенное введение триметазида за три часа до перевязки КА уменьшает величину зоны некроза на 42%.

Основной целью EMIP-FR была оценка влияния триметазида на смертность у больных ОИМ. Первичной конечной точкой (ПКТ) служила 35-дневная смертность. Вторичные конечные точки (ВКТ) включали госпитальную смертность, смертность за весь период наблюдения, а комбинированная конечная точка (ККТ) — тяжелую СН, фибрилляцию желудочков, асистолию, электромеханическую диссоциацию и сердечно-сосудистую смерть. Согласно протоколу, в исследовании участвовали больные, госпитализированные в первые 24 часа от начала ИМ. В одной группе больных триметазидин вводили внутривенно болюсом в дозе 40 мг до, во время или в течение 15 минут после начала ТЛТ с последующей инфузией по 60 мг/сут на протяжении 48 часов. Во второй группе ТЛТ не проводили, лечение состояло только из 48-часовой инфузии триметазида в дозе 60 мг/сут. Контрольная группа больных получала плацебо. ТЛТ, в 70% случаев стрептокиназой, выполнена у 56% больных.

При анализе результатов EMIP-FR не выявлено преимуществ триметазида по сравнению с плацебо в отношении влияния как на 35-дневную и госпитальную смертность, так и смертность за весь период наблюдения. А среди больных, получавших

ТЛТ, в группе триметазида даже наблюдалась тенденция к более высокой смертности.

Следовательно, тестируемая в EMIP-FR гипотеза не получила подтверждения. Однако в подгруппах больных без ТЛТ установлено некоторое положительное действие триметазида. События, составляющие ККТ, наблюдались достоверно реже. А в подгруппе больных без ТЛТ, выполнивших все требования протокола (отброшены результаты 2544 больных), 35-дневная смертность была достоверно ниже при лечении триметазидином в сравнении с плацебо. Несмотря на отрицательный результат основной цели исследования, получены доказательства антиишемического действия триметазида: достоверное снижение частоты затяжных ангинозных приступов и рецидивов ИМ у больных, получавших ТЛТ. В группе пациентов без ТЛТ лечение триметазидином ассоциировалось со снижением частоты тяжелой СН и фибрилляции желудочков.

Таким образом, тестируемая гипотеза в EMIP-FR о способности триметазида предупреждать реперфузионное повреждение сердца и тем самым снижать смертность больных ОИМ не получила подтверждения. При анализе обсуждается целый ряд причин, которые могли привести к отрицательным результатам цели исследования, среди них: короткий курс терапии триметазидином, недостаточная доза, недостаточный период времени от момента введения триметазида до начала ТЛТ, вследствие чего препарат попадает в зону повреждения слишком поздно, затруднения в доставке препарата в зону ИМ при его внутривенном введении. В качестве наиболее важных причин отрицательного результата цели EMIP-FR обсуждаются следующие: недостаточная эффективность триметазида, неправомерность тестируемой гипотезы, неправильно выбранные конечные точки. В подтверждение сказанному приводятся данные о том, что реперфузионное повреждение миокарда при ТЛТ может быть связано не только с действием свободных радикалов, но также с воспалительными и иммунными факторами, нарушениями транспорта Ca^{2+} и другими механизмами, на которые триметазидин не оказывает влияния. По мнению ряда исследователей, было бы более правильным, если бы целью EMIP-FR стала оценка влияния триметазида на состояние функции левого желудочка (ЛЖ), а не на смертность. Высказано пожелание о целесообразности дальнейшего изучения действия этого препарата у больных СС с целью оценки возможности предупреждения развития ИМ и влияния на его течение при предшествующем лечении триметазидином.

Следует отметить, что в исследовании EMIP-FR в некоторых подгруппах больных получен положительный результат лечения триметазидином. Препарат подтвердил свои антиангинальные свойства и положительное влияние на функцию ЛЖ.

Изучение влияния триметазида на функцию ЛЖ, желудочковые аритмии у больных ОИМ проведено в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [41]. Триметазидин назначали больным передним ОИМ в дозе 40 мг за 15 мин до ТЛТ, а затем в дозе 20 мг 3 раза в день на протяжении 6 месяцев. Обнаружено, что пиковые значения креатинкиназы, время до нормализации уровня креатинкиназы и число серьезных желудочковых аритмий были достоверно меньше при лечении триметазидином в сравнении с группой контроля. У пациентов группы триметазида конечно-систолический объем ЛЖ к окончанию 3 месяца терапии был значительно меньше. Результаты исследования позволяли предположить, что триметазидин уменьшает реперфузионное повреждение и/или зону ИМ, возможно, оказывает положительное влияние на постинфарктное ремоделирование ЛЖ.

Уменьшение числа реперфузионных аритмий после эффективной ТЛТ, а также серьезных желудочковых аритмий среди больных ОИМ, лечившихся триметазидином, зарегистрировано также в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании [42].

Выявлено положительное влияние триметазида на электрофизиологические показатели сердца у больных ОИМ. Лечение триметазидином больных Q-ИМ ассоциировалось с улучшением показателей вариабельности ритма сердца: зарегистрировано изменение отношения низких частот к высоким, но одновременно отсутствовало влияние препарата на поздние желудочковые потенциалы [43]. Противоположные данные — значительное уменьшение поздних желудочковых потенциалов, при лечении триметазидином у больных ОИМ получены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [44]; зарегистрировано достоверное уменьшение дисперсии интервала QT на ЭКГ при ОИМ [45]. Механизм и клиническое значение этого феномена пока мало изучены; будущие исследования смогут ответить на данные вопросы.

Таким образом, согласно современным рекомендациям, триметазидин может быть использован в составе комбинированной антиангинальной терапии для лечения больных СС. Эффективность препарата у отдельных групп больных ОИМ и его влияние на прогноз ИБС требуют дальнейшего основательного исследования.

Влияние триметазида на ассоциированные с ишемией формы сердечной недостаточности

Важное свойство триметазида — положительное влияние на сократительную способность миокарда. В эксперименте на изолированных сердцах крыс показано, что препарат предупреждает ишемически обусловленную контрактуру кардиомиоцитов и улучшает восстановление сократительной способности миокарда в реперфузионном периоде [46].

Получены доказательства клинической эффективности триметазида при хронической СН у больных ИБС [47]. ФК стенокардии и клинические симптомы СН к концу 6 месяца лечения были значительно менее выражены у пациентов, получавших в составе комбинированной терапии триметазидин, в сравнении с группой контроля. Терапия триметазидином ассоциировалась с более высокими показателями сократительной способности миокарда и меньшей потребностью в симптоматических средствах. Положительное влияние триметазида на функцию ЛЖ у больных ИБС с СН показано в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [48,49]. Улучшение сократительной способности миокарда при лечении триметазидином может быть связано с антиишемическим эффектом препарата. К настоящему времени получены доказательства того, что триметазидин оказывает положительное влияние практически на все ассоциированные с ишемией формы миокардиальной дисфункции.

Согласно классификации [50], существуют 5 ассоциированных с ишемией механизмов миокардиальной дисфункции: острая преходящая ишемия миокарда, оглушение, гибернация миокарда и ишемическое прекодиционирование. Важно, что кроме СН, обусловленной рубцовым поражением сердца после ИМ, остальные формы миокардиальной дисфункции отчасти обратимы, и их выраженность соотносится со степенью ишемии миокарда. Биохимические механизмы, вызывающие миокардиальное оглушение и гибернацию, к настоящему времени мало известны. Предполагают, что в развитии этих состояний важную роль играют дефицит энергии АТФ и креатинфосфата в кардиомиоцитах, гиперпродукция свободных радикалов кислорода и перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . Как было указано выше, триметазидин способен оказывать корригирующее влияние на данные нарушения внутриклеточных процессов метаболизма, с чем, по-видимому, и связана его клиническая результативность у больных с СН, обусловленной оглушением и гибернацией миокарда.

Продемонстрировано, что под влиянием триметазида у больных ИБС улучшается сегментарная сократимость миокарда за счет восстановления функции жизнеспособных асинергичных сегментов, возрастает глобальная систолическая функция, уменьшается конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ; улучшение сократительной способности миокарда при лечении триметазидином связано с восстановлением функции гибернирующего миокарда [51,52].

Не менее важное свойство триметазида — влияние на феномен прекодиционирования (адаптацию миокарда к ишемии). Одно из проявлений прекодиционирования — более быстрое восстановление сократительной способности миокарда,

чем в контроле. В феномен прекодиционирования вовлечены многие сигнальные системы клетки: протеинкиназа С, протеинкиназа А, фосфолипаза С, внутриклеточный Ca^{2+} и др., среди которых наиболее важное значение имеет состояние АТФ-чувствительных калиевых каналов сарколеммы и митохондрий. Биохимический механизм прекодиционирования основан на том, что вызываемый ишемией дефицит внутриклеточной энергии АТФ способствует открытию этих каналов, уменьшению выхода из клетки K^+ и предупреждению повреждения кардиомиоцитов. Прекодиционирование индуцируют некоторые проишемические агенты: ангиотензин II, эндотелин, норадреналин. В то же время, некоторые антиангинальные препараты — нитроглицерин, β -адреноблокаторы (пропранолол) ингибируют этот феномен. Выгодно отличается в этом плане триметазидин. Помимо того, что препарат обладает антиишемическим действием, он открывает АТФ-зависимые калиевые каналы, способствуя эффекту прекодиционирования [53]. В эксперименте на собаках и изолированных сердцах крыс получены доказательства положительного влияния метаболических кардиопротекторных средств, в т.ч. триметазида, на феномен прекодиционирования [54].

Таким образом, к настоящему времени установлено, что триметазидин улучшает сократительную способность миокарда, уменьшает клинические проявления СН у больных ИБС, воздействуя практически на все ассоциированные с ишемией формы миокардиальной дисфункции. Будущие экспериментальные и клинические исследования, возможно, смогут ответить на вопрос, при какой из форм миокардиальной дисфункции препарат наиболее эффективен.

Триметазидин при реваскуляризации миокарда у больных ИБС

Реваскуляризация миокарда сопровождается феноменом ишемии — реперфузии. Реперфузионное повреждение миокарда явилось основанием для назначения триметазида при чрескожных интракоронарных вмешательствах (ЧКВ) и аортокоронарном шунтировании (АКШ). Доказательства кардиопротективной эффективности триметазида при реваскуляризации миокарда получены во многих исследованиях [55-59]. Все эти исследования были рандомизированными, плацебо-контролируемыми. Триметазидин назначали до реваскуляризации в дозе 60 мг/сут. в таблетках либо вводили внутривенно болюсом в дозе от 6 до 40 мг. В исследованиях при ЧКВ показано, что степень подъема сегмента ST, значения максимальной амплитуды зубца Т и время до возврата сегмента ST на ЭКГ к исходному уровню были достоверно меньше у пациентов, получавших триметазидин [56,57]. Полученные результаты отражают антиишемический кардиопротективный эффект триметазида. Несколько

другой подход для оценки кардиопротективного действия триметазида при АКШ использован в исследовании [58]; в кровотоке измерялся уровень тропонина Т — высокочувствительного маркера повреждения миокардиальных клеток. Обнаружено, что через 5 минут, 12 и 24 часа после вмешательства содержание тропонина Т было достоверно ниже в группе триметазида. Полученные данные также являются отражением высокой кардиопротективной эффективности препарата. При измерении концентрации малонового диальдегида в крови коронарного синуса через 20 мин после наступления реперфузии при АКШ выявлено, что у пациентов, получавших триметазидин в течение 3 недель перед АКШ, уровень малонового диальдегида был существенно ниже, чем в группе сравнения [59]. После ЧКВ и АКШ показатели контрактильной способности ЛЖ при лечении триметазидином были лучше, чем в группе сравнения [59,60]. Иные данные получены в исследованиях LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) при ЧКВ [56] и при АКШ [61]; отсутствовали различия в показателях активности процессов ПОЛ и сократительной способности ЛЖ между группой триметазида и сравнения. Тем не менее, согласно результатам большинства исследований, триметазидин способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца при реваскуляризации миокарда.

Заключение

Метаболическая кардиопротекция — важное направление современной кардиологии. Среди препаратов с внутриклеточным метаболическим действием для лечения больных ИБС наиболее часто используется триметазидин. Препарат влияет на энергообеспечение сердца: ингибирует фермент окисления СЖК — 3-кетоацилкоэнзима-тиолазу, стимулирует окисление глюкозы и предупреждает внутриклеточный дефицит энергии АТФ. В многочисленных, рандомизированных, контролируемых исследованиях показано, что триметазидин оказывает антиишемический эффект как при монотерапии, так и в комбинации с традиционными антиангинальными средствами: β -адреноблокаторами, пролонгированными нитратами, антагонистами кальция. Препарат рекомендован для лечения больных СС в комбинации с другими антиангинальными средствами, а также для лечения пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ. В отличие от других антиангинальных средств — нитратов, β -адреноблокаторов, подавляющих защитное действие прекодиционирования, триметазидин не только не угнетает, но и способствует кардиопротективному эффекту этого феномена. Целесообразность применения триметазида при реваскуляризации миокарда у больных ИБС, а также при ОИМ требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Bing RJ, Siegel A, Ungar I, et al. Metabolism of the human heart. *Am J Med* 1954; 16: 504-15.
2. Opie LH. The glucose hypothesis: Relation to acute myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1970; 1: 107-14.
3. Cave AC, Ingwall JS, Friedrich J, et al. ATP synthesis during low-flow ischemia. Influence of increased glycolytic substrate. *Circulation* 2000; 101: 2090-6.
4. Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishelder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-81.
5. Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley W.C., Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians perspective. *Heart Fail Rev* 2002; 7(2): 187-203.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению. *Кардиология* 2000; 9: 106-18.
7. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 263-76.
8. Stanley WC. Partial fatty acid oxidation inhibitors for stable angina. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(5): 615-29.
9. Opie L. The mechanism of myocytes death in ischemia. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl G): 31-3.
10. Kantor P, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk G. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86(5): 580-8.
11. Michaeledes AP, Spiropoulos K, Dimopoulou K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine – propranolol compared with isosorbide dinitrate – propranolol in patient with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 8-14.
12. El Banani H, Bernard M, Baetz D, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low-and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000; 47(4): 688-96.
13. Maupoil V, Bochette L, Tabard A, et al. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy; effect of trimetazidine. *Adv Exp Med Biol* 1990; 264: 373-6.
14. Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 949-58.
15. Guarnieri C, Finelli C, Zini M, Muscari C. Effects of trimetazidine on the calcium transport and oxidative phosphorylation of isolated rat heart mitochondria. *Basic Res Cardiol* 1997; 92(2): 90-5.
16. Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Julia M, et al. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. *Cardiovasc Res* 1996; 32(3): 587-92.
17. Demaison L, Fantini E, Sentex E, et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function. *Am J Cardiol* 1995; 76: 31b-7.
18. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 148-51.
19. Devynck MA, Le Quan Sang KH, Joulin Y, Mazeaud M. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23(3): 401-7.
20. Belcher PR, Drake-Holland AJ, Hynd JW, Noble MI. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(1): 149-57.
21. Willoughby SR, Chirkov YY, Kennedy JA, et al. Inhibition of long-chain fatty acid metabolism does not affect platelet aggregation responses. *Eur J Pharmacol* 1998; 356(2-3): 207-13.
22. Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(6): 828-33.
23. Pudil R, Pidrman V, Krejssek J. The effect of trimetazidine on C reactive protein, cytokines and adhesion molecules in the course of acute myocardial infarction. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2001; 44(4): 135-40.
24. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(7): 661-72.
25. Sellier P. The effects of trimetazidine on ergometric parameters in exercise - induced angina: controlled multicenter double blind versus placebo study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79: 1331-6.
26. Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency: a double-blind versus placebo study. *Presse Med* 1986; 15: 1775-8.
27. Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina: a double blind versus placebo controlled study. *Presse Med* 1986; 15: 1779-82.
28. Dalla Volta S, Maraglino G, Della Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipene in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 853-9.
29. Levy S, Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 12-6.
30. Manchanda SC, Krishnaswani S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353-7.
31. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Trimpol II: combination treatment of stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomised, double blind, multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22(2): 2267-74.
32. Detry J, Sellier P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279-88.
33. Marzilli M. Management of ischemic heart disease in diabetic patients - is there a role for cardiac metabolic agents? *Curr Med Res Opin* 2001; 17(3): 153-8.
34. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. *Сердце* 2002; 1(4): 204-7.
35. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология* 2003; 6: 18-22.
36. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron art dis* 2003; 14(2): 171-9.
37. Jackson G. Комбинированное применение антиангинальных препаратов с «гемодинамическим» механизмом действия при лечении ишемической болезни сердца. Матер межд симпоз по проблемам сердечного метаболизма. 28 апреля 2000.
38. Management of stable angina pectoris. Recommendation of the Task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
39. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Available at www.

- acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.
40. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur Heart J* 2000; 21(18): 1537-46.
 41. Di Pasquale P, Lo Verso P, Bucca V, et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(5): 423-8.
 42. Papadopoulos CL, Kanonidis IE, Kotridis PS, et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996; 26; 55(2): 137-42.
 43. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77(2-3): 255-62.
 44. Ozdemir R, Tuncer C, Aladag M, et al. Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(2): 145-9.
 45. Kountouris E, Pappa E, Pappas K, et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15(4): 315-21.
 46. Boucher FR, Hearse DJ, Opie LH. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(1): 45-9.
 47. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 207-12.
 48. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(7): 898-901.
 49. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22(23): 2164-70.
 50. Fox KF, Cowil MR, Wood DA, et al. New perspectives on heart failure due to myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1999; 20: 256-62.
 51. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазида на обратимую функцию миокарда при ИБС. *Кардиология* 1999; 6: 33-8.
 52. Маколкин В.И. Оценка региональной дисфункции миокарда и возможности коррекции с помощью предуктала. *Материалы IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. Москва 1999; 5-6.
 53. Sasaki N, Sato T, Marban E, et al. ATP consumption by uncoupled mitochondria activates sarcolemmal K ATP channels in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1882-8.
 54. Minners J, van den Bos EJ, Yellon DM, et al. Dinitrophenol, cyclosporin A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 68-73.
 55. Kober G, Pennaforte S, Buck T, et al. Myocardial cytoprotection during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl G): 6-11.
 56. Steg PG, Grollier G, Gally P, et al. for the LIST Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77(2-3): 263-73.
 57. Polonski L, Dec I, Wójnar R, Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(7): 389-96.
 58. Tunerir B, Colak O, Alatas O, et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2173-6.
 59. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33(4): 486-91.
 60. Birand A, Kudaiberdieva GZ, Batyraliev TA, et al. A Effects of trimetazidin on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology* 1997; 48(5): 413-22.
 61. Vedrine JM, Vedrine C, Bompard D, et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine. *Anesth Analg* 1996; 82(4): 712-8.

Поступила 22/10-2004

Ассоциация параметров психосоматического статуса и ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией

А.В. Шабалин^{1,2}, Е.Н. Гуляева³, О.В. Коваленко³, С.В. Мышкин³, Э.М. Веркошанская³

¹Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск; ²НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, г.Новосибирск; ³Клиническая больница №1 ГУ Исполнения Наказаний Минюста России по Кемеровской области. г. Кемерово, Россия

Psychosomatic status parameters and cardiovascular remodeling in patients with arterial hypertension

A.V. Shabalin^{1,2}, E.N. Gulyaeva³, O.V. Kovalenko³, S.V. Myshkin³, E.M. Verkoshanskaya³

¹Novosibirsk State Medical Academy, ²Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; ³Clinical Hospital №1, Kemerovo Region Central Administration for execution control, Ministry of Justice of the Russian Federation. Russia

Обзор посвящен роли факторов психосоматического статуса людей в развитии патологического сердечно-сосудистого ремоделирования при эссенциальной артериальной гипертензии. Подробно рассмотрены клеточные механизмы гипертрофии левого желудочка, а также влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на ее прогрессирование.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, факторы риска, сердечно-сосудистое ремоделирование.

The review is devoted to the role of psychosomatic status factors in the development of pathological cardiovascular remodeling in essential arterial hypertension. Cell mechanisms of left ventricular hypertrophy, cardiovascular risk factors' influence on its progression are analyzed in detail.

Key words: Essential arterial hypertension, risk factors, cardiovascular remodeling.

Известно, что сердце является одним из основных органов—мишеней, поражаемых при артериальной гипертензии (АГ) [15], а состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ) играет ведущую роль в прогнозе у больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом. АГ — основной фактор сердечно-сосудистого риска [81]; гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является одним из наиболее значимых, независимых факторов риска (ФР) внезапной сердечной смерти (ВСС), инфаркта миокарда (ИМ) и, в целом, — сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [48].

Под ремоделированием сердца в настоящее время понимают комплекс структурных изменений, включающих в себя поврежденные и неповрежденные участки миокарда, изменяющиеся вследствие различных патологических воздействий на сердечно-сосудистую систему [19]. При этом, как правило, происходит утолщение стенок и изменение

геометрии ЛЖ, которые являются в определенной степени одними из компенсаторных механизмов [15]. В ряде случаев описанные изменения предшествуют становлению АГ [18] и выступают в качестве самостоятельного патологического процесса. Последовательность развития ГЛЖ определяется механизмом Франка-Старлинга и описана ранее Г.Ф. Лангом [20]. Однако до настоящего времени остается не до конца ясен основной стимулятор процесса гипертрофии миокарда, не уточнена его связь с другими ФР эссенциальной АГ (ЭАГ).

Среди систем, участвующих в регуляции артериального давления (АД), отечественным ученым М.С. Кушаковским 1995 выделена группа центральных и периферических факторов, воздействующих на гемодинамику с развитием компенсаторного «удержания» АД в физиологических пределах. К ним относятся следующие:

- система быстрого, кратковременного ответа-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3832) 76-19-76;

e-mail. shabalin@online.nsk.su

воздействия или адаптационные механизмы регуляции АД — барорецепторный рефлекс, ренин-ангиотензиновая и симпатoadреналовая системы (САС);

- интегральная система регуляции, обеспечивающая длительный контроль за уровнем АД — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), участвующая в задержке жидкости и Na^+ , и депрессорные механизмы, в частности простагландины, калликреин-кинины, собственные сосудистые депрессорные системы и натрийуретические пептиды.

Изменения функций перечисленных систем трансформируют их работу в звенья патогенеза ЭАГ [20,62]. Стимуляторами структурного ремоделирования сердца при ЭАГ являются ангиотензин II (АТ II), альдостерон, эндотелины, кальций, а также факторы роста фибробластов и тромбоцитов. В развитии гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов при АГ принимают участие аутокринные, интракринные, паракринные механизмы и ранние онкогены, стимулирующие образование фактора роста (TGF- β) и АТ II [2].

Патогенетическое значение РААС в формировании АГ обусловлено многогранностью ее воздействия на факторы, которые в конечном итоге определяют уровень АД, а именно, тонус сосудов, объем циркулирующей крови (ОЦК) и морфологические изменения сосудистой стенки. Начальное звено в функционировании этой системы — ренин, синтезируемый в юкстагломерулярном аппарате почек. Попав в кровь, ренин взаимодействует с ангиотензиногеном, индуцируя его трансформацию в ангиотензин I (АТ I). Под воздействием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) АТ I превращается в АТ II, оказывая мощное гипертензивное действие и стимулируя процесс альдостероногенеза [6]. Альдостерон увеличивает реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах, посредством эффекта антидиуретического гормона (АДГ) способствует задержке воды и увеличению ОЦК. РААС реализует свое действие через клеточные рецепторы, которые опосредуют их физиологические эффекты констрикцией сосудов, ростом гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, синтезом альдостерона, простагланцинов и катехоламинов, секрецией пролактина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и активацией гликогенолиза.

В настоящее время установлены два вида рецепторов АТ II: АТ₁ и АТ₂. Они имеют разную степень сродства к АТ II, физиологический эффект их активации различен. Посредством активации рецепторов АТ₁, АТ II вызывает сокращение ГМК сосудов, повышает секрецию альдостерона и частоту сердечных сокращений (ЧСС), что ведет к увеличению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), минутного объема крови (МОК) и повышению АД, при длительном воздействии — к про-

лиферации и гипертрофии меди [6]. Степень выраженности этих реакций коррелирует с уровнем АТ II плазмы крови, количеством и чувствительностью рецепторов АТ₁ и фенотипом клетки.

Начальная фаза этой реакции совпадает с повышенным уровнем внутриклеточного Ca^{2+} , который, взаимодействуя с кальмодулином, активирует связь миозина с актином, вызывая сокращение ГМК. Гиперплазия и гипертрофия мышечных клеток под воздействием АТ II опосредована эффектом ряда катализирующих ферментов: тирозинкиназы, митогенактивированной протеинкиназы и протеинкиназы С. Индуцируя экспрессию протоонкогенов, АТ II активирует синтез факторов роста, что приводит к гипертрофии ГМК. Являясь мощным вазоконстриктором, АТ II вызывает не только прямое повышение АД, но и опосредованный эффект через центральную нервную систему (ЦНС) и симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС), высвобождая катехоламины (КА) из мозгового слоя надпочечников [2]. Помимо сосудосуживающего действия, АТ II оказывает прямой инотропный эффект на миокард, усиливая силу сердечных сокращений. Это, в свою очередь, приводит к повышению АД и увеличению МОК. Пролиферация ГМК артерий стабилизирует повышенное АД [86], что служит причиной функциональной перестройки сосудистой стенки с последующим ростом продукции протеинов и формированием периваскулярного склероза [20,54]. При этом существуют патоморфологические различия в характере изменений сосудов различных калибров. В артериолах происходит формирование гиалиноза, в мелких артериях — гиперпластического фиброзного артериосклероза, в более крупных артериях мышечного типа — эластофиброза и артериосклероза [20].

Изменения сосудистой стенки при ЭАГ параллельно сопровождаются формированием ГЛЖ. В настоящее время большинство авторов считает, что без предшествующей ГЛЖ и ремоделирования сосудов не характерно становление повышенного АД [20]. В экспериментах на крысах показано, что у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR) имеется избыточный внеклеточный матрикс и повышена концентрация коллагена I типа [75]. Одновременно с формированием гипертрофии миокарда развиваются фибропластические изменения в коронарных артериях. Причиной их является усиленная продукция коллагена I и III типов, альдостерона и АТ II. Последний, усиливая продукцию трансформирующего TGF- β_1 , запускает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (М-РНК), стимулирует синтез коллагена сердечными фибробластами. У крыс происходит более выраженная экспрессия гена сердечного пула РААС, что подтверждает роль ГЛЖ в патогенезе АГ. Конечными этапами ремоделирования сердца при АГ рассматривают синтез коллагена фибробластами, изменение внутрим-

окардиальных артериол, накопление коллагена в адвентиции и интерстиции коронарных артерий, некроз миофибрилл, образование соединительной ткани и развитие фиброза миокарда ЛЖ.

Исследования последних лет показали, что именно повышенная активность РААС, особенно избыток синтеза альдостерона, приводит к формированию межклеточного матрикса и коллагена, что способствует развитию фиброза и сердечно-сосудистому ремоделированию [42]. Антагонисты рецепторов АТ II способны вызвать регресс фиброза миокарда, что ассоциировано с уменьшением толщины стенки ЛЖ [46] и эффективным торможением апоптоза кардиомиоцитов у SHR [63].

Наиболее распространенной в мире классификацией типов ремоделирования миокарда ЛЖ при АГ является классификация Ganau A 1992 [10], при которой выделяют концентрическую, эксцентрическую ГЛЖ и концентрическое ремоделирование миокарда. Большинство исследователей считают эксцентрическую ГЛЖ и концентрическое ремоделирование наиболее неблагоприятными разновидностями ремоделирования сердца [10, 16]. Известно, что концентрическое ремоделирование, изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая ГЛЖ коррелируют с тяжелыми нарушениями дистальной функции (ДФ) сердца [5].

Многочисленные исследования последних лет посвящены изучению ДФ ЛЖ при ЭАГ. Оказалось, что нарушения ДФ можно обнаружить уже на ранних стадиях заболевания, даже при отсутствии гипертрофии миокарда [21]; обусловлены они, как правило, увеличением жесткости артерий мышечного типа [10]. Доказано, что миокардиальный «каркас» детерминирован фиброзом ЛЖ [64,95]. При этом расстройство ДФ ЛЖ может быть связано с нарушением коронарной микрососудистой вазодилатации и являться в определенной степени маркером «немой» ишемии [50]. Выявлена также ассоциация между нарушением ДФ ЛЖ и изменениями коронарного кровотока [51].

Связь гиперактивации симпатического звена ВНС с риском развития АГ известна давно [20]. Это подтверждается рядом фактов, в частности, ростом уровня КА плазмы, увеличением плотности адренергических рецепторов и особенностью структуры лимфоцитов и тромбоцитов у больных АГ [20,33]. Увеличение плотности α - и β -адренорецепторов было отмечено у SHR [58] еще на стадии нормального АД [83]. На основании результатов ряда исследований можно предположить, что одним из ранних триггерных механизмов развития АГ служит повышение плотности α_1 и/или α_2 -рецепторов почек, которое приводит к задержке Na^+ . В условиях гиперсекреции норадреналина (НА) это вызывает гипертрофию кардиомиоцитов *in vitro* [20]. В экспериментальных работах также установлено, что гипертрофия миокарда, развивающаяся вслед-

ствие введения тирозина и НА, сопровождается увеличением плотности β -рецепторов сердца, и оно предшествует этому процессу [13]. В целом гиперсимпатикотония прямо и опосредованно вызывает трофические изменения в миокарде и сосудистой стенке. Не без основания КА рассматривают как гормоны «миокардальной гипертрофии» [20]. Недавними исследованиями доказан факт наличия у больных АГ корреляции уровня экскреции гормонов и медиаторов симпатического отдела ВНС с различными вариантами ремоделирования миокарда ЛЖ и характера нарушения его архитектоники [11,16]. По мере появления структурных изменений в миокарде происходит снижение чувствительности адренергических рецепторов; генерализированное нарушение функции β -рецепторов обусловлено в большей степени поражением органов мишеней (ПОМ), чем величиной АД. По-видимому, рост числа β -рецепторов у больных ЭАГ является вторичным феноменом [20]. На контингенте молодых больных АГ было доказано наличие отрицательной ассоциации индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по мере снижения плотности β_2 -рецепторов [34]. Несколько ранее было установлено, что у пациентов с АГ и ГЛЖ имеют место нарушения симпатической иннервации в нижних и боковых областях ЛЖ [59]. Позднее у больных умеренной и тяжелой АГ был констатирован феномен ассоциации ГЛЖ с дисфункцией симпатического звена ВНС [55].

По мере прогрессирования болезни, наряду с развитием при АГ геометрического ремоделирования сердца, происходят процессы «электрического ремоделирования» миокарда, под которым подразумевают изменения распространения электрического поля сердца и перестройку его электрической, механической и метаболической составляющих. Патологическими последствиями этого процесса являются, прежде всего, аритмогенные эффекты, ведущие к формированию сердечных аритмий при АГ [15]. Структурные изменения в сосудистой стенке при гиперсимпатикотонии известны давно, продемонстрированы они во многих экспериментальных работах [20]. В их число входят ремоделирование с ростом жесткости сосудов крупного калибра и нарушением вазодилаторной реакции, а также дисфункция эндотелия (ДЭ). Все это способствует росту и стабилизации устойчиво высокого АД.

Эндотелин синтезируется в эндотелиальной клетке в условиях активации эндотелий-превращающего фермента [6]. Большая часть его трансформируется к ГМК сосудов, где происходит взаимодействие со специфическими рецепторами, вызывая сокращение и пролиферацию. Часть эндотелина, попадая в кровяное русло, стимулирует синтез вазодилатирующих оксида азота (NO) и простаглицлина (PGI_2). Недавними исследованиями на SHR показано, что при развитии ГЛЖ при АГ, эндотелин-1 вносит существенный вклад в реализацию эффекта

Франка-Старлинга [77], а уровни лептина и инсулина плазмы имеют независимую связь с толщиной стенки миокарда ЛЖ [76]; факторы, связанные с предсердным натрийуретическим пептидом, усиливают реализацию развития ГЛЖ при АГ и вызывают синтез протеина [28]. В исследованиях последних лет доказано, что в эндотелии синтезируется промежуточный продукт метаболизма арахидоновой кислоты – простаглицлин (PGH_2) и водород (H_2), которые посредством воздействия тромбоксана потенцируют сократимость ГМК сосудов [6].

Роль ионов Ca^{2+} и Na^+ в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ заключается в воздействии на обмен Na^+/H^+ . Оно проявляется в увеличении поступления Na^+ в клетки, повышении их чувствительности к влиянию факторов роста и способствует пролиферации ГМК сосудов [71]. У больных ЭАГ отмечено увеличение уровня активных и латентных трансформированных факторов роста β_1 плазмы крови [41]. Они, в свою очередь, вносят вклад в формирование ПОМ, таких, как микроальбуминурия (МАУ), ГЛЖ, независимо от уровня АД, играют существенную роль в ремоделировании миокарда ЛЖ и его дисфункции [60].

Ингибирующий эффект на процесс сердечно-сосудистого ремоделирования оказывают брадикинин, NO, PCl_2 , глюкокортикоиды, трансформированный TGF- β_1 [20]. Центральное место среди них занимают простаглицлины (ПГ), относящиеся к группе «эйкозаноидов». Они образуются в процессе окисления арахидоновой кислоты и представлены, в основном, простааноидами, жирными кислотами (ЖК) и лейкотриенами [79]. Синтезируются ПГ в почках; клеточные механизмы их действия обусловлены способностью тормозить активность аденилатциклазы с образованием, в конечном итоге, циклического аденозинмонофасфата, обладающего натрийуретическим, диуретическим и вазодилатирующим эффектами. Использование позитронно-эмиссионной томографии позволило установить, что снижение метаболизма ЖК в миокарде является независимым предиктором увеличения ММ ЛЖ при АГ и риском развития дисфункции сердца [44]. Депрессорная калликреин-кининовая система представлена плазматическим и железистым калликреином [36]; депрессорный эффект калликреинов опосредован эйкозаноидами клетки и сопровождается антигипертрофическим и антигиперпластическим эффектами [6].

Тормозящий эффект глюкокортикоидов в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования при ЭАГ обусловлен определенными взаимоотношениями уровней кортизола и альдостерона. При высокой продукции кортизола метаболизм альдостерона ускоряется вследствие вытеснения его из конгломерата с белками плазмы крови [20]. Функционирование и взаимосвязь компонентов гипофизарно-надпочечниковой системы основано на принципах

обратной связи. У людей с наследственной предрасположенностью к развитию ЭАГ ослаблена описанная связь [29].

Одним из наиболее существенных ФР развития сердечно-сосудистого ремоделирования при ЭАГ в настоящее время признается отягощенная семейная наследственная предрасположенность (ОСНП). Накоплены убедительные данные о вкладе в развитие ГЛЖ генов ангиотензиновых и адренергических рецепторов, ответственных за контроль гемодинамики и чувствительность клеток к Na^+ ; генов, регулирующих состояние структуры миокарда; генов, ответственных за синтез гормонов, и факторов роста и генов, регулирующих транспорт Ca^{2+} [7,8,12]. Особого внимания заслуживают гены, ответственные за активность РААС, связанные с трансформацией АГ и ее осложнениями [8]. В настоящее время активно изучается полиморфизм генов АПФ, ангиотензиногена, рецепторов АТ (АТ-1b,2), генов рецепторов дофамина (Д 1,2,3), генов рецепторов эндотелина. Показано, что в фенотипической изменчивости уровня АД на долю генетических мутаций приходится ~ 50% всех разновидностей, определяющих вариабельность АД. В настоящее время выделено несколько генов-кандидатов, ответственных за развитие ЭАГ [14,91]. К ним относятся: гены ангиотензиногена, гены АТ-1b,2, гены рецепторов предсердного натрийуретического пептида (гуанитилциклазы А), гены рецепторов глюкокортикоидных рецепторов, гены рецепторов дофамина (1,2,3), гены адренергических рецепторов ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$), гены рецепторов инсулина и гены рецепторов лептина. Недавно установлено [32], что полиморфизм гена рецепторов ангиотензиногена ассоциирован с адренергической дисфункцией, проявляющейся снижением уровня внутриклеточной аденилатциклазы и нарушением транспорта Ca^{2+} . Экспрессия этого гена служит серьезным ФР развития ранних функциональных нарушений в гипертрофированном миокарде.

Обнаружена связь сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ с возрастом и полом [22,39]. Установлено, что различия в величине систолического АД (САД) начинают проследиваться уже в раннем детском возрасте у девочек, в подростковом возрасте — у мальчиков [40]. Основными ФР ЭАГ на Ямайке в возрасте > 15 лет, с частотой 30,8%, явились женский пол, возраст, ожирение, сахарный диабет (СД) и ОСНП к ССЗ [80]. Частота АГ с признаками ГЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) среди мужчин Шанхая составила 25,4%, женщин — 34,5%, которая увеличивалась с возрастом [96]. По данным Фремингемского исследования с участием за период 1978-1994 гг, 4200 мужчин и 5645 женщин среднего возраста (52 года), частота прогрессирования АГ на протяжении 4 лет составила 5,3% при оптимальном АД; у 17,6% — при нормальном АД; 37,3% — с высоким нормальным АД [94]. После 65 лет эти показатели увеличились до 16,0%; 25,5% и

49,5% соответственно.

Не менее важное значение для диагностики сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ имеет определение индекса массы тела (ИМТ). Foucan L, et al. 2002 [49] в качестве скринингового метода оценки сердечно-сосудистого риска у женщин, наряду с расчетом ИМТ, предложили использовать измерение окружности талии (ОТ). Этот показатель обладает чувствительностью 52% и специфичностью — 80%. Согласно результатам сравнительно недавно выполненного исследования (1988-1994) с анализом данных 1911 афроамериканских женщин и 1657 мужчин в возрасте 25-84 лет, в качестве ведущих ФР развития АГ оказались избыточная МТ и ожирение [37]. Такая же связь обнаружена у детей [89]. При обследовании взрослой популяции жителей Колумбии установлено, что рост ИМТ на единицу сопровождается увеличением частоты выявления АГ на 3% [27]. Подобная ассоциация отмечена при проспективном наблюдении в течение 6 лет мужчин среднего возраста Швеции с избыточной МТ и чрезмерным потреблением алкоголя [56]. Nirmala A 2001, используя многофакторный регрессионный анализ, показал, что урбанизация и злоупотребление алкоголем повышают риск развития АГ у мужчин [73]. У женщин риск АГ более значимо связан с возрастом (>45 лет) и ожирением (ИМТ>25 кг/м²) [72]. Изучая механизмы описанного явления, было высказано предположение, что лептин, свободные ЖК и инсулин, содержание которых увеличивается при ожирении, стимулируют симпатикотонию и способствуют развитию вазоконстрикции. Индуцированные ожирением инсулинрезистентность (ИР) и ДЭ усиливают вазоконстрикторную реакцию сосудистой стенки [70]. Как показали эксперименты на животных, гиперинсулинемия (ГИ) и ИР в большей степени ассоциированы с развитием АГ [52], ГЛЖ и активацией РААС и САС, чем с повышенным САД [57].

Роль потребления соли в развитии АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования детально проанализирована в недавно опубликованной работе [45]. Известно, что человеческий организм генетически запрограммирован на потребление соли < 1 г в сутки. Современный режим питания предусматривает поступление с продуктами от 6 до 12 г поваренной соли. Высокосолевая диета, независимо от роста АД, способствует увеличению ММ ЛЖ, соединительнотканного каркаса стенок артерий и повышению их резистентности, а также увеличивает частоту развития инсультов (МИ) [45]. В экспериментах на крысах было доказано, что увеличение ММ ЛЖ начинается через 4 недели высокосолевой диеты, носит временный характер, темп развития гипертрофии снижается после 6 недели. В дальнейшем происходит формирование концентрического варианта ремоделирования миокарда ЛЖ за счет утолщения стенки миокарда без увеличения массы. Длительное умеренное потребление соли также

сопровождается концентрическим вариантом ремоделирования миокарда [65]. Результаты эпидемиологического Испанского исследования с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа был доказан факт прямой связи солевой диеты с уровнем АД [87].

До настоящего времени отсутствует целостное представление о «вкладе» стресс-факторов в формирование ЭАГ, взаимосвязи стресс-реактивности с другими ФР развития болезни. Среди методов оценки стресс-реактивности в настоящее время используют прямые методы — оценку уровня стрессорных гормонов плазмы крови и косвенные, основанные на мониторинге регионального тонуса симпатического звена ВНС [47]. Также используются методы моделирования стрессорных ситуаций [23], эпидемиологические исследования по оценке «вклада» в развитие АГ различных, конкретных факторов стресса. Хорошо известна ассоциация субмаксимальных динамических нагрузок при АГ с ростом уровня НА плазмы [9]. У здоровых людей при стрессорных нагрузках реакции ЦНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы могут быть различными [17]. Установлено, что на высоте динамической нагрузки у здоровых людей и больных АГ увеличиваются уровни адреналина и НА. Уровень нейтропептида Y плазмы существенно повышается при нагрузке у больных АГ и не ассоциирует с ГЛЖ. Увеличение концентрации КА в крови у больных АГ не отличается от такового у здоровых людей и не имеет связи с ГЛЖ; различные стадии АГ сопровождаются разным уровнем активации САС [78]. Ранее было показано, что у больных АГ без ГЛЖ имеет место ассоциация с высоким уровнем вазопрессина в покое, на высоте динамической нагрузки и низким — активности ренина плазмы. ГЛЖ коррелировала с повышением активности ренина плазмы и снижением уровня вазопрессина [69]. Недавно установлено, что у больных АГ величина АД при стрессе ассоциирована с высокой активностью альдостерона и ренина [66], а также с толщиной стенки ЛЖ и его ММ [67]. Ремоделирование миокарда ЛЖ у больных мягкой и умеренной АГ в условиях изометрической нагрузки сопровождается пропорциональным увеличением сердечного выброса, но при этом существенно повышается потребление кислорода и снижается работа миокарда. Индексы ремоделирования сердца зависят от прироста АД, зарегистрированного в процессе дозированной изометрической нагрузки и параметров суточного мониторинга АД (СМАД) [4]. Реакция САД и диастолического АД (ДАД) во время стресс-теста оказалась ассоциированной с соотношением толщины интима-медиа в сонной артерии, а уровень кортизола был в большей степени связан с ростом систолической реактивности АД [53]. Больным АГ без явных признаков ПОМ в качестве раннего предиктора глобального сердечно-сосудистого

риска в настоящее время в клинической практике рекомендовано использовать каротидную ультрасонографию [38]. Добутаминальный стресс-тест с цветным доплером позволил установить ассоциацию степени нарушения ДФ ЛЖ при стрессе с миокардиальной перфузией, независимо от наличия или отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС) или ГЛЖ [50]. Установлено, что нарушение ДФ ЛЖ, выявленное при нагрузочном стресс-тесте у больных АГ, является предиктором гипертрофии миокарда [21] и обусловлено снижением толерантности к нагрузке [72].

Дозированная психоэмоциональная нагрузка у здоровых людей сопровождается, как правило, увеличением симпатикотонии, экскреции 17-кортикостероидов с последующей перестройкой гемодинамики, чаще всего, по гиперкинетическому типу [1,3]. У больных АГ при психоэмоциональном стрессе нередко происходит значительное увеличение симпатической активности, но разнонаправленные в зависимости от стадии «сдвига» реакции синтеза кортикостероидов [1] с ослаблением механизма обратной связи между уровнями кортизола и АКТГ. У больных АГ реакция АД в ответ на психоэмоциональный стресс в значительной степени коррелирована с увеличением толщины стенки ЛЖ, при этом существует связь изменения ДАД с ИММ ЛЖ [23]. Установлено, что концентрическое ремоделирование ЛЖ коррелирует со сниженной сократимостью миокарда [92], связанной с нарушением ДФ и систолической функции, перегрузкой левого предсердия и гипертрофией правого желудочка [5,24,25]. У больных АГ с избыточной МТ изменения гемодинамики в ответ на стресс коррелируют с ММ ЛЖ [88]. Установлен перечень перспективных направлений в изучении сердечно-сосудистых эффектов в ответ на стресс, в число которых входят физиологические исследования, оценка гемодинамики, диагностика АГ «белого халата», стресс-индуцированной АГ и определение эффективности антигипертензивной терапии [30].

Проблеме АГ «белого халата» было посвящено в последние годы большое количество работ. По данным разных авторов распространенность АГ «белого халата» составляет в среднем от 20% до 54% [26]. Ее наличие ассоциировано с повышением влияния стресса [30] и увеличением риска развития ПОМ [93]. В патогенезе феномена существенную роль играет гиперчувствительность гипоталамо-питуи-

тарно-адреналовой системы в ответ на стресс [90]. Это проявляется увеличением уровня кортизола плазмы, ренина, эндотелина [74] и расстройством ДФ ЛЖ, увеличением ММ ЛЖ [35] и рядом неблагоприятных метаболических нарушений [31]. На основании результатов эпидемиологических исследований последних лет установлено, что повышенное АД является характерной чертой современного индустриального общества, а неадекватная реакция АД в ответ на психоэмоциональный стресс, наряду с урбанизацией, вносят весомый вклад в развитие АГ [61,73]. Проспективное наблюдение в течение 9 лет за лицами с высокими психоэмоциональными нагрузками обнаружило существенную ассоциацию таких факторов, как депрессия, гнев и низкая социальная поддержка с риском развития АГ [82]. Была апробирована модель профессиональной нагрузки «требование-контроль», которая предусматривает определение качества, степени психологических нагрузок и степени свободы принятия решений. Люди с высокими значениями предлагаемой нагрузки, «Job strain», отличались трехкратным увеличением риска развития АГ по сравнению с нормальными значениями теста [84]. При СМАД у таких пациентов прослежены существенное увеличение САД и ДАД в период выполнения работы, а также ассоциация фактора высокой профессиональной нагрузки с ММ ЛЖ [85]. Значения АД в период выполнения работы тесно коррелировали с фактом ПОМ при АГ. Была получена также связь средних значений АД в период выполнения работы с фактами развития осложнений АГ, что подтверждает прогностическое значение предлагаемого теста для стратификации сердечно-сосудистого риска [43].

В последние годы появилась обширная информация о способности антигипертензивных препаратов различных классов вызывать регресс ГЛЖ у больных АГ. При этом показано, что психологический статус пациента четко коррелирует с характером ответа АД на антигипертензивную терапию [68]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что уменьшение степени ГЛЖ у больных АГ сопровождается снижением риска ИМ, ВСС и общей сердечно-сосудистой смертности [48]. Такие данные дают основание на оптимистический прогноз по проблеме выживаемости больных АГ при адекватной антигипертензивной терапии.

Литература

1. Белова Е.В. Участие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в повышении АД под воздействием эмоциональной нагрузки при артериальной гипертензии. Кардиология 1993; 3: 37-9.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997.
3. Горнаев Б.И., Дорничев В.М. Реакция системы кровообращения при психоэмоциональном напряжении. Кровообращение 1986; 5: 7-11.
4. Грачев А.В., Аляви А.Л., Рузметова И.А. и др. 24-часовое мониторирование артериального давления, дозированная изометрическая и динамическая физические нагрузки, внутрисердечная гемодинамика и ремоделирование сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Вест аритмол 2000; 19: 6-16.
5. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диасто-

- лическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. Кардиология 2000; 3: 31-8.
6. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии. Пат физиол эксперим тер 2000; 2: 26-30.
 7. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. Кардиология 2001; 6: 25-30.
 8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А. и др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология 2001; 7: 39-44.
 9. Кузьмин А.И., Фоменко Г.В., Медведев О.С. и др. Гемодинамические и нейрогумфальные реакции, вызванные субмаксимальными динамической и изометрической нагрузками у больных гипертонической болезнью. Бюлл ВКНЦ АМН СССР 1989; 2: 42-6.
 10. Мартынов А.И., Степура О.Б., Иванова С.В. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с артериальной гипертензией (по материалам XVII-XXI конгрессов Европейского общества кардиологов). Кардиология 2001; 7: 67-70.
 11. Минушина Л.О., Затеищикова А.А., Хотченкова Н.В. и др. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2000; 9: 23-7.
 12. Никитин Ю.П., Малютина С.К., Долгих М.М. и др. Гипертрофия левого желудочка: популяционное и молекулярно-генетическое исследование. Кардиология 1999; 6: 27-30.
 13. Парфенов Е.В., Красникова Т.Л., Арипова Н.А. и др. Состояние бета 2-адренорецепторной системы лимфоцитов у больных гипертонической болезнью левого желудочка различной степени. Кардиология 1991; 12: 33-5.
 14. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). Клин мед 2003; 1: 12-8.
 15. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы. Клин мед 2003; 6: 15-8.
 16. Терентьев В.П., Белолова Е.В., Зонис Б.Я. Особенности функционирования симпатго-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии. РКЖ. 2001; 4: 39-42.
 17. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. Москва 1990; 286.
 18. Туев А.В., Хоаева Я.Б. Особенности структурно-функциональных показателей сердца у лиц с разным уровнем артериального давления. РКЖ 2002; 5: 38-41.
 19. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. Кардиология 1997; 5: 63-70.
 20. Шулуток Б.И. Артериальная гипертензия. Санкт-Петербург 2001: 382.
 21. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. Am J Hypertens 2001; 4(2): 106-13.
 22. Akers WS, Cross A, Speth R, et al. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279(6): 2797-806.
 23. Armario P, Hernandez del Rey R, Torres G, et al. Relationship in cardiovascular reactivity to mental stress and early involvement of target organs in non-treated mild arterial hypertension. Hospital Study. Med Clin 1999; 113(11): 401-16.
 24. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, et al. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. Am J Cardiol 2002; 89(5): 536-40.
 25. Aurigemma GP, Devereux RB, De Simone G, et al. Myocardial function and geometry in hypertensive subjects with low levels of afterload. Am Heart J 2002; 143(3): 546-51.
 26. Aguirre-Ramos R, Trujillo-Hernandez B, Huerta M, et al. White-coat hyper tension and risk factors in recently diagnosed hypertensive Patients. Gac Med 2002; 138(4): 319-24.
 27. Bautista LE, Vera-Cala LM, Villamil LT, et al. Risk factors associated with the prevalence of arterial hypertension in adults in Bucaramanga, Colombia. Salud Publica Mex 2002; 44(5): 399-405.
 28. Bell D, Allen AR, Kelso EJ, et al. Induction of hypertrophic responsiveness of cardiomyocytes to neuropeptide Y in response to pressure overload. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303(2): 581-91.
 29. Beretta-Picoli C, Pusterlac, Stadle P, et al. Blunted aldosterone responsiveness to angiotensin II in normotensive subjects with familial predisposition to essential hypertension. J Hypertens 1988; 6: 57-61.
 30. Berger R, Paran E. Stress and hypertension. Harefuah 2002; 141(7): 626-65.
 31. Bjorklund K, Lind L, Vessby B, et al. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men. Circulation 2002; 106(1): 63-8.
 32. Bohlender J, Hildenbrand U, Wagner KD, et al. Myocardial adrenergic dysfunction in rats with transgenic, human renin-dependent hypertension. J Hypertens 2001; 19(8): 1453-63.
 33. Boon NA, Elliot JM, Davies CL, et al. Platelet alpha - adrenoreceptors in borderline and established essential hypertension. Clin Sci 1983; 65: 265-72.
 34. Calls J, Cases A, Lario S, et al. Beta-adrenergic receptor density and function in left ventricular hypertrophy in young essential hypertensives. J Hum Hypertens 2000; 14(1): 17-21.
 35. Lacour C, Consoli SM. Psychological and behavior characteristics predicting blood pressure reactivity to mental stress. Arch Mal Coeur Vaiss 1993; 86(8): 1177-80.
 36. Carretero OA, Scicli AG. Text book of Hypertension. Oxford 1994; 328-40.
 37. Collins R, Winkleby M.A. African American women and men at high and low risk for hypertension: a signal detection analysis of NHANES III, 1988-1994. Prev Med 2002; 35(4): 303-12.
 38. Fagard RH, Van Den Enden M, Leeman M, et al. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. J Hypertens 2002; 20(7): 1297-302.
 39. Dang A, Zheng D, Wang B, et al. The role of the rennin-angiotensin and cardiac sympathetic nervous systems in the development of hypertension and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res 1999; 22(3): 217-21.
 40. Dekkers JC, Snieder H, Van Den Oord EJ, et al. Moderators of blood pressure development from childhood to adulthood: a 10-year longitudinal study. J Pediatr 2002; 141(6): 770-9.
 41. Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta 1 in essential hypertension. Am J Hypertens 2002; 15(3): 207-11.
 42. Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy: stimuli, patterns and consequences. Hypertens Res 1999; 22(1): 1-9.
 43. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly stress. Circulation 1983; 68: 470-6.
 44. De las Fuentes L, Herrero P, Peterson L, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease. Hypertension 2003; 41(1): 83-7.
 45. De Warden HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. Curr Opin Cardiol 2002; 17(4): 360-7.
 46. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulat-

- ion 2002; 105(21): 2512-7.
47. Fauvel JP. Cardiovascular impact of psychological stress. *Ann Cardiol Angeiol* 2002; 51(2): 76-80.
 48. Franz HM. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens* 1999; 12(12): 181-7.
 49. Foucan L, Hanley J, Deloumeaux J, et al. Body mass index (BMI) and waist circumference (WC) as screening tools for cardiovascular risk factors in Guadeloupean women. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(10): 990-6.
 50. Galderisi M, Cicala S, De Simone L, et al. Impact of myocardial diastolic dysfunction on coronary flow reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Ital Heart J* 2001; 2(9): 677-84.
 51. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90(8): 860-4.
 52. Galipeau DM, Yao L, McNeill J. H. Relationship among hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension is dependent on sex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(2): 562-7.
 53. Gianaros PJ, Bleil ME, Muldoon MF, et al. Is cardiovascular reactivity associated with atherosclerosis among hypertensives? *Hypertension* 2002; 40(5): 742-7.
 54. Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, et al. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II. *Hypertension* 2002; 39(1): 75-80.
 55. Greenwood JP, Scott EM, Stoker J, et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *JACC* 2001; 38(6): 1711-7.
 56. Henriksson KM, Lindblad U, Gullberg B, et al. Development of hypertension over 6 years in a birth cohort of young middle-aged men: the Cardiovascular Risk Factor Study in southern Sweden (CRISS). *J Intern Med* 2002; 252(1): 21-6.
 57. Kamide K, Rakugi H, Higaki J, et al. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2002; 15(1): 66-71.
 58. Kanezik R, Michel MC, Khamssi M, et al. Alfa – and beta – adrenozeptoren bei Hypertonie: Kardiale and renale Adrenzeptoren in tiermodellen der erworbenen Hypertonie (Abstract). *Hochdruck* 1987; 7: 40-2.
 59. Kuwahara T, Hamada M, Hiwada K. Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Nucl Med* 1998; 39(9): 1486-91.
 60. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation* 2002; 106(1): 130-5.
 61. Krzesinski JM. Epidemiology of arterial hypertension. *Rev Med Liege* 2002; 57(3): 142-7.
 62. Lantelme P, Custaud MA, Vincent M, et al. Clinical implications of blood pressure variability. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95(9): 787-92.
 63. Li W, Sun N, Liu W, et al. Influence of Valsartan on myocardial apoptosis in spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J* 2002; 115(3): 364-6.
 64. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40(2): 36-41.
 65. Leenen FH, Yuan B. Dietary-sodium-induced cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rat versus Wistar-Kyoto rat. *J Hypertens* 1998; 6(6): 885-92.
 66. Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. Aldosterone to renin ratio as a determinant of exercise blood pressure response in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2001; 15(2): 119-23.
 67. Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. Blood pressure determinants of left ventricular wall thickness and mass index in hypertension: comparing office, ambulatory and exercise blood pressure. *J Hum Hypertens* 2001; 15(9): 627-33.
 68. Mann SJ, Gerber LM. Psychological characteristics and responses to antihypertensive drug therapy. *J Clin Hypertens* 2002; 4(1): 25-34.
 69. Manolis A, Athanasopoulos G, Karatasakis G, et al. Pressor hormone profile during stress in hypertension: does vasopressin interfere with left ventricular hypertrophy? *Clin Exp Hypertens* 1993; 15(3): 539-55.
 70. Montani JP, Antic V, Yang Z, et al. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(2): 28-38.
 71. Murphy R. *Textbook of Hypertension*. Oxford 1994; 139-45.
 72. Nair VM, Tekin UN, Khan IA. Worsening of left ventricular diastolic dysfunction during exercise causes decreased exercise tolerance in hypertension. *Clin Cardiol* 2000; 23(9): 660-4.
 73. Nirmala A. Age variation in blood pressure: effect of sex and urbanization in a genetically homogeneous caste population of Andhra Pradesh. *Am J Human Biol* 2001; 13(6): 744-52.
 74. Nyström F, Aardal E, Ohman KP. A population – based study of the white-coat blood pressure effect: positive correlation with plasma cortisol. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20(1): 95-104.
 75. Pausehinger M, Lentz S, Dorner A, et al. Gene expression of collagen type I and type III in SHR (Abstract). *Eur Heart J* 1994; 15: 566.
 76. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 2001; 14(2): 114-20.
 77. Piuhola J, Szokodi I, Kinnunen P, et al. Endothelin-1 contributes to the Frank-Starling response in hypertrophic rat hearts. *Hypertension* 2003; 41(1): 93-8.
 78. Pruszczyk P, Chlebus M. Plasma neuropeptide Y during dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17(5): 769-85.
 79. Quilley J, Mc Giff JC. *Textbook of Hypertension*. Oxford 1994; 314-27.
 80. Ragoobirsingh D, McGrowder D, Morrison EY, et al. The Jamaican hypertension prevalence study. *J Natl Med Assoc* 2002; 94(7): 561-5.
 81. Richard BD, Giovanni de S, Jhomas GP, et al. Relation of left ventricular midwall function to cardiovascular risk factors and arterial structure and function. *Hypertension* 1998; 31: 929-36.
 82. Rutledge T, Hogan BE. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med* 2002; 64(5): 758-66.
 83. Sanchez A, Vidal MJ, Martinez-Sierra R, et al. Ontogeny of renal alpha - 1 and alpha – 2 adrenoceptors in the spontaneously hypertensive rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237: 972-9.
 84. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, et al. The relationship between job strain, workplace, diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. *JAMA* 1990; 263: 1929-35.
 85. Schnall PL, Schwarz JE, Landsbergis PA, et al. Relation between job strain, alcohol and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1992; 19: 488-94.
 86. Schwartz GL, Strong CG. Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Medical clinics of North America* 1987; 71: 843-58.
 87. Schroder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative Mediterranean population. *Eur J Nutr* 2002; 40(4): 161-7.
 88. Sherwood A, Gullette EC, Hinderliter AL, et al. Relationship of clinic, ambulatory, and laboratory stress blood pressure to left ventricular mass in overweight men and women with high blood pressure. *Psychosom Med* 2002; 64(2): 247-57.
 89. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic Proportions. *Hypertension* 2002; 40(4): 441-7.

90. Tabeta I, Ueshiba H, Ichijo T, et al. Comment: the corticotropin-releasing hormone stimulation test in white coat hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3672-5.
91. Tiago AD, Samani NJ, Candy GP, et al. Angiotensinogen gene promoter region variant modifies body size-ambulatory blood pressure relations in hypertension. *Circulation* 2002; 106(12): 1483-7.
92. Jiang Y, Qu P, Ding Y. The relation between left ventricular geometric patterns and left ventricular midwall mechanics in hypertensive patients. *Hypertens* 2002; 25(2): 191-5.
93. Tsai PS. White coat hypertension: understanding the concept and examining the significance. *J Clin Nurs* 2002; 11(6): 715-22.
94. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358(9294): 1682-6.
95. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, et al. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc Res* 2002; 55(1): 76-82.
96. Zhan S, Liu M, Yao W, et al. Prevalence and relevant factors on echocardiographic left ventricular hypertrophy among community-based hypertensive patients in Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zh* 2002; 23(3): 182-5.

Поступила 17/05-2004

Кардиосайт — официальный сайт Всероссийского научного общества кардиологов

Cardiosite — official web site, Society of Cardiology of the Russian Federation

<http://www.cardiosite.ru>

Три года прошло с того времени, когда в сети Интернет появилось представительство Всероссийского научного общества кардиологов — Кардиосайт.ру. В настоящее время это наиболее посещаемый профессиональный кардиологический сайт на русском языке в мире. Кардиосайт объединяет кардиологов из самых удаленных уголков России, СНГ и всех стран, где работают медики, когда-то получившие образование на русском языке.

Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ВНОК) создавалась как добровольное, научное, творческое, общественное объединение, в состав которого входят специалисты здравоохранения, занятые научно-исследовательской, педагогической, практической работой в области кардиологии и смежных дисциплин, а также специалисты, участвующие в разработке новой медицинской техники и лекарственных препаратов, развивающие фундаментальные и прикладные основы экологической, в т.ч. радиологической кардиологии. ВНОК действует на основе принципов самоуправления, добровольности, равенства членов, гласности и законности, независимости науки, альтернативности решения научных проблем, связи науки, образования и практики.

Целями, которые ставит перед собой ВНОК, являются: содействие развитию отечественной научной и практической кардиологии; профессиональная консолидация, укрепление и развитие профессиональных связей и гуманитарных контактов между специалистами-кардиологами; создание условий для наиболее эффективной реализации творческого потенциала членов Общества в интересах развития теории и практики медицины; представление законных интересов, содействие защите профессиональных, гражданских, социальных, авторских и смежных прав членов Общества; установление и укрепление профессиональных и научных связей со специалистами и обществами других медицинских специальностей, развитие международных научных контактов.

В современном мире невозможно представить себе более эффективный инструмент для выполнения задач Общества, чем Интернет. Этот способ коммуникации становится все более доступным. В медицинских учреждениях появляется доступ в сеть Интернет для сотрудников; различные организации спонсируют доступ для медицинских специалистов. Врачи, работающие за рубежом, уже давно

оценили высокую оперативность обмена информацией посредством сети, неограниченные возможности для самообучения и общения с коллегами. В определенный момент сложилась ситуация, когда развитие информационных технологий стало идти вперед семимильными шагами, Интернет оказался доступен широкому кругу медицинских специалистов, но профессиональные, медицинские сайты на русском языке в Интернете отсутствовали.

Фармацевтическая компания Солвей Фарма, которая в своей работе придерживается лозунга «В стремлении к прогрессу», в 2001г развернула масштабный проект по созданию профессиональных медицинских Интернет-сайтов на русском языке. Накопленный опыт, знания, искреннее желание помочь медицинским работникам получать необходимую информацию в режиме реального времени, сотрудничество с авторитетными научными организациями позволили создать целое созвездие высокопрофессиональных русскоязычных Интернет-ресурсов. Среди них особое место занимает сайт для кардиологов — Кардиосайт.ру, за научную составляющую которого отвечает ВНОК, а Солвей Фарма обеспечивает техническую поддержку.

Что же в настоящее время представляет собой Кардиосайт.ру?

Это самый посещаемый кардиологический сайт на русском языке в сети Интернет — ежедневно его страницы просматривает > 500 посетителей. Каждый день публикуются несколько новостей кардиологии (~ 100 новостей в месяц), которые ежедневно получают > 20 тыс. подписчиков.

На сайте размещаются данные клинических исследований, рекомендации, монографии, статьи и доклады, отчеты о работе секций ВНОК и другая научная информация.

В последние два года с помощью Кардиосайта можно отправить тезисы и заявку на участие в Российском национальном конгрессе кардиологов. Одной из наиболее посещаемых страниц сайта является регулярно обновляющийся Календарь мероприятий ВНОК, российских и международных событий.

Найти коллег в других городах или отыскать координаты того или иного кардиологического центра можно с помощью разделов «Интернет-сообщество» и «Кардиологические центры России и СНГ».

В разделах «Полезные ресурсы» и «Поисковые

системы» размещены ссылки на основные русско- и англоязычные Интернет-страницы кардиологического и общемедицинского профиля.

Особого упоминания заслуживают медицинские дискуссии на сайте — Кардиофорум, Консилиум on-line, разбор сложных клинических случаев. Это высокопрофессиональные, независимые, актуальные беседы, особый интерес которым придает широкий круг участников и их порой весьма различающиеся клинические подходы. Как известно, в спорах рождается истина — или как минимум умение аргументировано отстаивать свою точку зрения и выслушивать оппонентов. В среднем каждый день на сайте открывается одна новая дискуссия и размещается до 30 комментариев в уже открытых темах.

Самая важная особенность Кардиосайта — то, что мы делаем его вместе с вами, уважаемые коллеги! Вы хотите рассказать о своем опыте, оповестить специалистов о предстоящей конференции, обсудить ту или иную профессиональную проблему? Разместите информацию на сайте или присылайте ее на адрес info@cardiosite.ru — и уже через короткое время вы получите отклик от кардиологов из самых разных городов России, ближнего и дальнего зарубежья.

Надеемся, что ваш интерес к Кардиосайту — о нем свидетельствует не только посещаемость сайта, но и ежедневный поток вопросов, комментариев, пожеланий — будет только расти! Оставайтесь с нами!

Отзыв газеты «Здоровье Украины»:

Кардиосайт (<http://www.cardiosite.ru>) — прекрасный российский сайт. Создан он при содействии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Здесь вы найдете и новости кардиологии, и информацию о конференциях и конгрессах (кстати, на этом сайте есть данные о будущих конференциях, которые регулярно обновляются), и рекомендации для практических врачей, и клинические лекции, и статьи видных российских ученых, и случаи из практики. Существует также раздел для пациентов. Хорошо организован форум для специалистов, но вход в него доступен только после регистрации, в процессе которой автоматически отсеиваются немедики. Именно это делает форум интересным и высокопрофессиональным при обсуждении насущных проблем кардиологии. Раздел «Консилиум on-line» представляет собой тот же форум, но здесь обсуждаются не абстрактные, проблемы кардиологии, а реальные случаи из практики, по поводу которых у врачей возникают затруднения или вопросы. Тех людей, для которых плата за Интернет высока, несомненно, порадует возможность бесплатного доступа к Кардиосайту, который организован совсем недавно. Теперь вы можете подключаться к данному ресурсу, не оплачивая услуг провайдера.

Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Москва «Универсум Пабблишинг» 2005; 104 с.

Д.В. Небиеридзе, Р.Г. Оганов.

Metabolic and vascular effects of antihypertensive therapy. Moscow. Universum Publishing 2005; 104 pp.

D.V.Nebieridze, R.G.Oganov.

В монографии академика РАМН профессора Р.Г. Оганова и профессора Д.В. Небиеридзе представлено оригинальное видение современной медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ). На основании обобщения опыта международных исследований и большого количества собственных данных авторы убедительно аргументируют необходимость оценки эффективности антигипертензивной терапии не только с точки зрения адекватного контроля артериального давления (АД), но и других качеств препаратов, связанных с их способностью влиять на метаболические и сосудистые нарушения. АГ довольно часто сочетается с нарушениями липидного обмена, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом (СД), дисфункцией эндотелия (ДЭ) и расстройствами в системе микроциркуляции. Недавно завершённые крупномасштабные исследования (ALLHAT, INVEST, LIFE) подтвердили значимость метаболических эффектов антигипертензивной терапии. У пациентов, принимавших диуретики и β-адреноблокаторы, которые известны негативными метаболическими влияниями, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и антагонистами рецепторов к ангиотензину II. Вместе с тем, авторы занимают взвешенную позицию при оценке значимости метаболических эффектов. В ряде клинических ситуаций, например, при сопутствующих недостаточности кровообращения или ишемической болезни сердца диуретики, и β-адреноблокаторы незаменимы, и клиническая польза от их назначения перевешивает риск отрицательных метаболических влияний. Более того, и среди диуретиков и β-адреноблокаторов есть метаболически нейтральные препараты.

Важное клиническое значение в настоящее время придается коррекции ДЭ, которая рассматривается в качестве раннего фактора риска (ФР) атеросклероза и атеротромбоза. Поэтому антигипертензивную терапию без коррекции ДЭ нельзя оценивать как выполненную клиническую задачу. Оптимальная

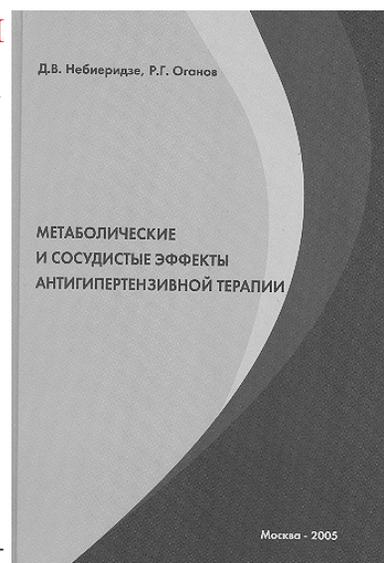
антигипертензивная терапия в долгосрочной перспективе должна быть направлена не только на адекватное снижение системного АД, но и коррекция расстройств микроциркуляции, являющейся важнейшим компонентом, определяющим адекватную перфузию тканей и, поддержания периферического сопротивления сосудов.

Достоинством монографии является большой личный опыт авторов в вопросах, касающихся метаболических и сосудистых эффектов практически всех классов антигипертензивных препаратов.

Монография поможет практическим врачам расширить знания о возможностях антигипертензивной терапии с целью правильного ее выбора в конкретных клинических ситуациях с учетом метаболических нарушений, состояния микроциркуляции и эндотелиальной функции. В работе подчеркивается, что невозможно добиться эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений только с помощью медикаментозной терапии АГ; необходима коррекция сопутствующих ФР. По мнению авторов, концепцию многофакторной профилактики, основанной на контроле традиционных ФР, целесообразно расширить с учетом собственных популяционных данных, свидетельствующих о тесной связи традиционных ФР с новыми – тревожно-депрессивными состояниями (ТДС) и ДЭ; необходим контроль не только хорошо известных модифицируемых ФР – курения, нарушения липидного обмена, АГ, но и коррекция ТДС и ДЭ.

Книга предназначена для научных работников и практических врачей, прежде всего терапевтов и кардиологов. С книгой можно ознакомиться в библиотеках ГУ ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ; РКНПК МЗ и СР РФ.

*Руководитель отдела системных гипертензий
РК НПК МЗ и СР РФ, руководитель секции
артериальной гипертензии ВНОК
профессор Чазова И. Е.*



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Научно-практический медицинский журнал

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город, страна.
3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и при наличии — адрес электронной почты.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен для обзоров и лекций.
5. Рукопись печатается на одной странице листа с двойным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. **ВНИМАНИЕ!** Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются на адрес редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на дискете или по электронной почте вложением (на адреса редакции и издательства: oganov@online.ru и nauka@rinet.ru). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе «MS Word». Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator» или «PowerPoint». Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним вставляются в текст, а не являются частью графики.
6. Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение.
7. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материалов таблиц. Название таблиц и рисунков, а также подписи к ним даются на отдельном листе.
9. Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на диссертации и неопубликованные работы не допускаются. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут авторы.
10. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: nauka@rinet.ru
11. В библиографическом описании достаточно привести фамилии трех авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать и др., для зарубежных публикаций — et. al. При описании статей из журналов указывают выходные данные в следующем порядке: фамилия, инициалы, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
Примеры ссылок отечественных и зарубежных авторов:
Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 4: 15-22.
Yu SM, Anderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1694-702.
12. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250 слов) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 2 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова — не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
14. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
15. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.
16. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
17. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению

Статьи следует направлять по адресам:

Адрес редакции:
110990, Москва, Петроверигский пер., 10
тел. (095) 927 93 02;
e-mail: oganov@online.ru

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