

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 6, 2005

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный научно-
исследовательский центр
профилактической медицины
МЗ и СР России

Адрес редакции:

110990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
тел./факс: (095) 921 00 93; (095) 921 93 02;
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

Подписной индекс Пресса России:

42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка. To enter subscription it is
necessary to address to one of the partners of JSC
«МК-Periodica» in your country or to JSC
«МК-Periodica» directly: Russia, 129110,
Moscow; 39, Gilyarovskiy 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 «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (095) 323 53 88; факс (095) 324 22 34;
e-mail: 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: 5000

Периодичность: раз в два месяца

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Том 4

6'2005, ч I

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

И.Е. Чазова (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

Л.И. Ольбинская (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Г. Фомина (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

А.А. Суханов (Москва)

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г.

Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА 2): два года наблюдения. Что в итоге?

Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В., Иванов В.М., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Лельчук И.Н., Деев А.Д.

Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, оценка общего сердечно-сосудистого риска

Маколкин В.И., Замбахидзе Ш.З., Напалков Д.А., Апанасенко Т.Н.

Оценка кислородного обеспечения физической нагрузки при лечении периндоприлом больных артериальной гипертензией

Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Криковцов А.С.

Возможности применения антагониста АТ₁ рецепторов, эпросартана, у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

Легочная гипертензия

Юрасова Е.С., Сахнова Т.А., Чазова И.Е., Царева Н.А., Авдеев С.Н., Атьков О.Ю.

Корригированная ортогональная векторкардиография в диагностике легочной гипертензии

Аритмии

Терещенко С.Н., Утешев Ю.А., Морозова М.Н., Чуич Н.Г., Кочетов А.Г.

Применение бисопролола и соталола для удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью

Метаболический синдром

Чазова И.Е., Мычка В.Б., Эриванцева Т.Н., Олимпиева С.П., Килюковский В.В.

Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

Трусов В.В., Филимонов М.А., Аксенов К.В.

Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом нолипрел у больных с метаболическим синдромом

Contents

Original articles

Arterial hypertension

4 Belenkov Yu. N., Chazova I.E., Ratova L.G.

Russian Study on Optimal Blood Pressure Reduction (ROSA 2). Two-year follow-up. What is the result?

15 Timofeeva T.N., Shalnova S.A., Konstantinov V.V., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Lelchuk I.N., Deev A.D.

Prevalence of factors affecting prognosis in arterial hypertension, and total cardiovascular risk assessment

25 Makolkin V.I., Zambakidze Sh.Z., Napalkov D.A., Apanasenko T.N.

Oxygen support of physical stress in perindopril-treated hypertensive patients

31 Shabalin A.V., Gulyaeva E.N., Krikovtsov A.S.

Angiotensin receptor-1 antagonist eprosartan in patients with mild to moderate arterial hypertension

Pulmonary hypertension

38 Yurasova E.S., Sakhnova T.A., Chazova I.E., Tsareva N.A., Avdeev S.N., At'kov O.Yu.

Corrected orthogonal vectorcardiography in pulmonary hypertension diagnostics

Cardiac arrhythmia

45 Tereshchenko S.N., Uteshev Yu.A., Morozova M.N., Chuich N.G., Kochetov A.G.

Bisoprolol and sotalol for maintaining sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronic heart failure

Metabolic syndrome

51 Chazova I.E., Mychka V.B., Erivanseva T.N., Oimpiyeva S.P., Kilikovskiy V.V.

Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with arterial hypertension and obesity

62 Trusov V.V., Filimonov M.A., Aksenov K.V.

Noliprel and endothelial dysfunction correction in metabolic syndrome patients

Галяви Р.А., Литвин А.Ю., Чазова И.Е.

Влияние терапии постоянным положительным давлением на показатели углеводного и липидного обменов у больных с синдромом Z

Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В.

Менопаузальный метаболический синдром после гистерэктомии

Обзоры литературы

Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Дюкова Г.М., Федотова А.В.

Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики

Мамедов М.Н.

Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить?

Жилов И.В., Терещенко С.Н.

Место внутривенных нитратов в современной кардиологии

Юбилей

Ефремушкин Г.Г

Эльгаров А.А

Информация

План мероприятий ВНОК на 2006г

Перечень материалов, опубликованных в 2005г

67 Galyavi R.A., Litvin A.Yu., Chazova I.E.

Continuous positive airway pressure therapy and carbohydrate and lipid metabolism in patients with Z syndrome

76 Podzolkov V.I., Mozharova L.G., Khomitskaya Yu.V.
Menopausal metabolic syndrome after hysterectomy

Review articles

82 Oganov R.G., Pogosova G.V., Dyukova G.M., Fedotova A.V.
Psychoemotional disorders in cardiovascular patients: problem scope and diagnostics

89 Mamedov M.N.
Impaired glucose tolerance: who and how treats it?

97 Zhilov I.V., Tereshchenko S.N.
Intravenous nitrates in modern cardiology

Anniversary

102 Efimushkin G.G

103 Elgarov A.A

Information

104 VNOK Events for 2006

105 Article published in 2005

Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА 2): два года наблюдения. Что в итоге?

От имени исследовательской группы: Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Russian Study on Optimal Blood Pressure Reduction (ROSA 2). Two-year follow-up. What is the result?

On behalf of the Research Group: Yu. N. Belenkov, I.E. Chazova, L.G. Ratova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

В исследовании РОСА 2 (продолжение исследования РОСА) приняли участие 20 центров из 19 городов России.

Цель. Сравнить эффективность, безопасность и влияние на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных артериальной гипертензией (АГ) двух тактик лечения: алгоритма интенсивного ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов – группа (гр.) А и нестандартизованной антигипертензивной терапии – гр. В, в течение 2 лет.

Материал и методы. Исследование является национальным, многоцентровым, открытым, последовательным, проспективным. В него включены 1355 пациентов с АГ, 697 из них рандомизированы в гр. А и 658 в гр. В. Полностью завершили исследование 87,2% пациентов. Среди больных 39,9% мужчин и 60,1% женщин; средний возраст на момент включения составил $53,6 \pm 9,1$ года; средняя продолжительность АГ $8,8 \pm 7,4$ лет. В гр. А пациенты в течение 4 недель получали монотерапию ретардной формой нифедипина, к которой последовательно присоединяли эналаприл, гидрохлоротиазид и метопролол с интервалом в 4 недели. После достижения целевого уровня АД, больные продолжали то лечение, на котором оно было достигнуто. Гр. В продолжила лечение антигипертензивными препаратами, которые они получали до включения в исследование. Полностью завершили исследование 634 пациента гр. А. В гр. В полностью закончили исследование 547 пациентов.

Результаты. На фоне применения алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов целевого уровня АД через 2 года достигли и сохранили 98,3% больных гр. А, и 53,9% пациентов гр. В ($p < 0,0001$). Среди больных сахарным диабетом 2 типа целевого уровня АД достигли 42,9% больных гр. А и 29,6% больных гр. В ($p = 0,005$). За 2 года наблюдения вторичной конечной точки достигли 6,3% пациентов: 0,9% в гр. А и 5,4% в гр. В ($p < 0,0001$). У больных гр. В достоверно чаще возникали: острый инфаркт миокарда ($p = 0,01$); острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,005$) и гипертонические кризы ($p < 0,0001$). Выбыли из исследования 12,8% пациентов – 4,6% из гр. А и 8,2% из гр. В ($p = 0,0001$). Среди выбывших больных отказались от продолжения лечения 2,7% в гр. А vs 4,4% в гр. В ($p = 0,006$); выбыли из-за развития нежелательных явлений 1,8% vs 2,6% ($p = 0,09$) и из-за достижения вторичной конечной точки 0,1% vs 1,2% ($p < 0,001$), соответственно.

Заключение. Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств по сравнению с нестандартизованной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать целевого уровня АД, что ведет к уменьшению риска развития ССО и не увеличивает число нежелательных явлений.

Ключевые слова: РОСА 2, артериальная гипертензия, Российское многоцентровое исследование.

Twenty centers from 19 Russian regions took part in ROSA 2, following the first ROSA study.

Aim. In arterial hypertension (AH) patients, to compare efficacy, safety, and impact on cardiovascular event (CVE) incidence for two treatment strategies: intensive stepwise therapy with four classes of antihypertensive agents (Group A), and non-standardized antihypertensive therapy (Group B), during two-year follow-up.

Material and methods. The study was national, multicenter, open, prospective, and included 1355 patients with

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 414-61-86

Факс: (095) 414-61-86

e-mail: Lratova@mail.ru

AH, randomized into Groups A (n=697) and B (n=658). In total, 87.2% of the participants completed the study: 634 individuals from Group A, and 547 patients from Group B. There were 39.9% of males and 60.1% of females; mean age at baseline was 53.6 ± 9.1 years, mean AH duration – 8.8 ± 7.4 years. In Group A, patients received nifedipine retard monotherapy for 4 weeks, with 4-week intervals before adding enalapril, hydrochlorothiazide, and metoprolol. After target blood pressure (BP) level achievement, patients received the therapy at which this level was reached. Group B continued the same antihypertensive treatment that was administered before study recruitment.

Results. After two years of stepwise therapy with 4 classes of antihypertensive agents, target BP level was achieved and maintained in 98.3% of Group A patients, and 53.9% of Group B participants ($p < 0.0001$). In Type 2 diabetes mellitus (DM) patients, these figures were 42.9% and 29.6%, respectively ($p = 0.05$). During two-year follow-up, secondary endpoint was registered in 6.3% of participants: 0.9% in Group A, 5.4% in Group B ($p < 0.0001$). In Group B, acute myocardial infarction ($p = 0.01$), acute stroke or transitory ischemic attack ($p = 0.005$), and hypertensive crises ($p < 0.0001$) were significantly more frequent than in Group A. Drop-out rates were 12.8% for the whole group, 4.6% for Group A, and 8.2% for Group B ($p = 0.0001$). Among drop-outs in Groups A and B, there were 2.7% and 4.4% refusals to continue the treatment ($p = 0.006$); 1.8% vs 2.6% adverse effects ($p = 0.09$); 0.1% and 1.2% secondary endpoint registration, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion. Stepwise antihypertensive treatment, comparing with non-standardized antihypertensive therapy, was more effective in achieving target BP level and CVE risk reduction, without increasing adverse effect rates.

Key words: ROSA 2, arterial hypertension, Russian multicenter study.

Основная цель лечения больных артериальной гипертензией (АГ) состоит в снижении и длительном, практически пожизненном, поддержании артериального давления (АД) на целевом уровне: для всех пациентов АД $\leq 140/90$ мм рт.ст., а для пациентов с сахарным диабетом (СД) и поражением почек $\leq 130/80$ мм рт.ст. [1]. Необходимость нормализации АД не вызывает сомнений, поскольку доказано, что только «жесткий» контроль АД в течение длительного времени может достоверно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — острого инфаркта миокарда (ОИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности у пациентов с АГ. Это наглядно продемонстрировали завершившиеся в последние годы клинические исследования, как зарубежные, например НОТ (Hypertension Optimal Treatment) [2], так и национальные — РОСА (Российское исследование по Оптимальному Снижению Артериального давления) [3]; очередной анализ Фремингемского исследования показал значительное нарастание риска при переходе от нормального к оптимальному и высокому нормальному АД [4]. Поэтому сегодня при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует руководствоваться только достижением целевого уровня АД, а не ссылаться на его снижение относительно исходных цифр, если целевое АД не достигнуто.

Достижение целевых уровней АД с помощью одного антигипертензивного препарата, как показала клиническая практика, возможно, менее чем у 50% больных мягкой и умеренной

АГ, а у пациентов с тяжелой АГ и при наличии поражения органов-мишеней, СД, признаков ССО монотерапия эффективна лишь в единичных случаях. Стратегия комбинированной терапии с использованием препаратов с различным механизмом действия дает значительно больше шансов на успешный контроль АД, поэтому сегодня в подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается назначению комбинации антигипертензивных препаратов.

Первым крупным многоцентровым исследованием среди больных АГ в России стало РОСА [3,5]. Исследование длилось один год, и его полностью завершили 1769 пациентов. В исследовании РОСА было показано, что применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств по сравнению с произвольно подбираемой антигипертензивной терапией позволяет больным достоверно чаще достигать целевого АД ($97,6\%$ vs $57,6\%$ больных); при этом достигнутый антигипертензивный эффект остается более стабильным. Пациенты с СД также чаще достигают более низкого целевого АД ($32,2\%$ vs $22,0\%$ больных). Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств не ведет к увеличению числа нежелательных проявлений и не приводит к более частому прекращению приема антигипертензивных препаратов, чем при произвольно подбираемой антигипертензивной терапии. Адекватная антигипертензивная терапия, обеспечивающая более частое достижение целевого уровня АД, позволяет уменьшить частоту развития ССО у больных АГ [3].

Исследование РОСА однозначно показало, что по «ответу» на антигипертензивную терапию больные в России не отличаются от больных, проживающих в других странах, и при адекватном лечении также часто достигают целевого уровня АД. Низкий процент эффективно леченных больных в стране, возможно, обусловлен: недостаточно активной диагностикой АГ; плохой осведомленностью больных об имеющемся у них заболевании; незнанием о возможности осложнений, которые могут развиваться при АГ; длительным сроком подбора антигипертензивной терапии; использованием нерациональных комбинаций лекарственных средств или увеличением дозы принимаемого препарата до максимально допустимой вместо добавления другого лекарственного средства; также социально-экономическими причинами.

Исследование РОСА длилось 1 год; в нем приняли участие 32 центра из 30 городов России. Уже через 6 месяцев после старта исследования полученные предварительные результаты привели к принятию решения о продлении наблюдения за больными в части центров еще на 1 год. Продолжение исследования получило название РОСА 2; в него вошли 20 центров из 32. Результаты исследования РОСА 2 представлены в данной публикации.

Цель исследования РОСА 2 — сравнение эффективности, безопасности и влияния на частоту развития ССО у больных АГ двух тактик лечения: алгоритма интенсивного ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов (группа А) и нестандартизованной антигипертензивной терапии (группа В) в течение 2 лет.

Задачи исследования:

- Изучить возможность достижения целевого уровня АД $\leq 140/90$ мм рт.ст., у пациентов с СД $\leq 130/80$ мм рт.ст. и стабильность антигипертензивного эффекта на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии в течение 2 лет наблюдения у больных АГ.
- Оценить значение адекватной антигипертензивной терапии, обеспечивающей целевой уровень АД, для предотвращения ССО у больных АГ.
- Сравнить эффективность, безопасность и влияние на частоту развития ССО антигипертензивной терапии в группах интенсивного и нестандартизованного лечения больных АГ.

Критерии включения — участие в исследовании РОСА. Критериями исключения служили возможные сопутствующие заболевания и т.д.; они соответствуют исследованию РОСА [3,5].

Первичная конечная точка — достижение и сохранение целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст., при наличии СД $\leq 130/80$ мм рт.ст.

Вторичные конечные точки:

- развитие ССО АГ — ОНМК, ОИМ, сердечная недостаточность, почечная недостаточность;
- любые состояния, требующие немедленной госпитализации, связанные как с основным заболеванием, так и с диагностикой скрытых сопутствующих заболеваний;
- смерть больного.

Материалы и методы

В исследовании РОСА 2 приняли участие 20 центров из 19 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Калининграда, Рязани, Кемерово, Пензы, Нижнего Новгорода, Волгограда, Тамбова, Тюмени, Владивостока, Саратова, Ростова-на-Дону, Краснодара, Новосибирска, Московской области, Ярославля, Барнаула, Воронежа (рисунок 1).

Дизайн исследования. Исследование является национальным, многоцентровым, открытым, последовательным и проспективным.

Объект исследования. Пациенты с АГ, обратившиеся к терапевтам и кардиологам поликлиник, диагностических и консультативных центров, диспансеров, стационаров, НИИ и других медицинских учреждений, участвовавшие в исследовании РОСА. Пациенты принимали участие в исследовании добровольно и анонимно.

Исходно пациентов рандомизировали на две равные группы (гр.), первая из которых (гр. А) в течение 4 недель получала лечение фиксированной дозой (40 мг) нифедипина с модифицированным высвобождением (Кордипин XL). У больных, не достигших целевого уровня АД, последовательно спустя каждые 4 недели присоединяли 20 мг эналаприла, затем Энап 20 мг — 25 мг гидрохлотиозида в виде фиксированной комбинации (Энап Н) и 25–100 мг метопролола. После достижения целевого уровня АД, больные продолжали то лечение, на котором оно было достигнуто. В случае ускользания антигипертензивного эффекта терапии к лечению последовательно добавлялись вышеуказанные препараты. Вторая гр. больных — гр. нестандартизованного лечения (гр. В), продолжила лечение антигипертензивными препаратами, которые они получали до включения в исследование (рисунок 2). У этих пациентов лечащий врач по своему усмотрению мог изменить антигипертензивную терапию неоднократно на любом плановом визите пациента. На повторных визитах, через 4, 8, 12, 16, 24, 52, 64, 76, 88, 104 недели от начала лечения контролировали АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали жалобы пациентов, отмечали побочные эффекты, если таковые имелись. Контрольные исследования анализов крови, мочи и электрокардиограммы (ЭКГ) выполняли через 12, 16, 52 и 104 недели терапии.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение ДАД клинического (кл.), на 10% или ≥ 10 мм рт.ст. и САД кл. на 10% или



Рис. 1 География исследования РОСА 2.

15 мм рт.ст. для по сравнению с исходным уровнем. За целевой уровень АДкл. на фоне терапии принимали достижение АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. для всех категорий пациентов, за исключением больных СД, у которых целевым считалось АДкл. $\leq 130/80$ мм рт.ст. [1].

При статистическом анализе использовался пакет компьютерных программ Statistica 5.5, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При обработке исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm std$, а при описании количественных величин указывался их доверительный интервал (ДИ).

Характеристика больных. В исследование РОСА 2 были включены 1355 пациентов с АГ, 697 из них рандомизированы в гр. А и 658 в гр. В. Полностью завершил исследование

1181 (87,2%) и выбыл из исследования 174 (12,8%) пациента. В гр. А осталось 634 и в гр. В 547 больных.

В исследовании участвовали 39,9% мужчин и 60,1% женщин; средний возраст на момент включения составил $53,6 \pm 9,1$ года (ДИ 53,1-54,1 лет); средняя продолжительность АГ $8,8 \pm 7,4$ лет (ДИ 8,4-9,2 лет). По величине АД согласно классификации ВНОК 2004 АГ I степени (ст.) [1] была у 32,1%, II ст. у 59,9% и III ст. у 8,0% больных; изолированная систолическая АГ (ИСАГ) у 13,4% больных. Среднее по группе АДкл. составило $162,3 \pm 12,0/97,2 \pm 7,1$ мм рт.ст. (ДИ 161,7-162,9/96,8-97,6 мм рт.ст.), ЧСС $71,8 \pm 8,1$ ударов (уд.) в минуту (ДИ 71,3-72,3). Индекс массы тела (ИМТ) — $28,2 \pm 4,2$ кг/м², при этом нормальная МТ была только у 21,2% больных, избыточная МТ у 49,4% и ожирение у 29,4% больных.

Курили 19,9% больных, из них 87,0% мужчин, в среднем по $12,6 \pm 5,8$ (2-30) сигарет в день; длительность куре-

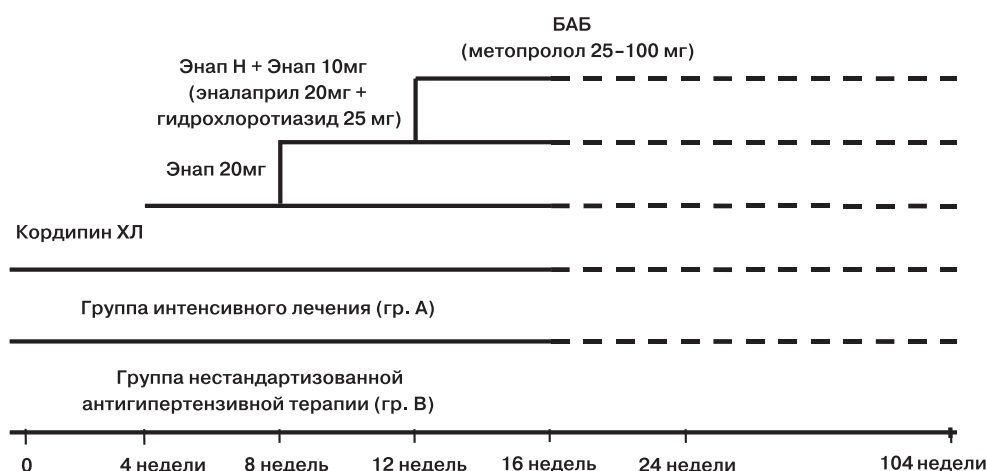


Рис. 2 Дизайн исследования.

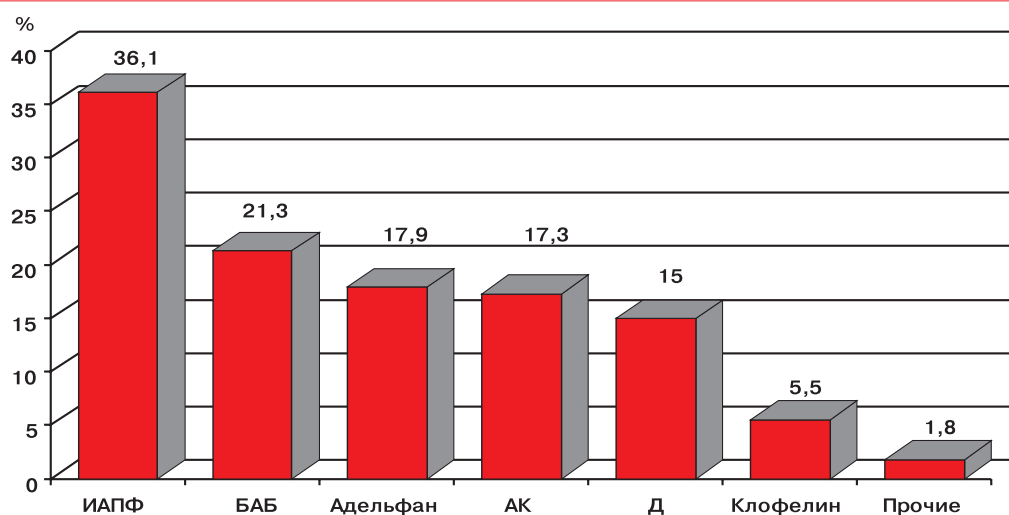


Рис. 3 Предшествующая антигипертензивная терапия.

ния $21,7 \pm 10,1$ (1-50) лет. Алкоголь употребляли 39,0% человек, из них пиво – 17,4%, вино – 30,3%, водку – 28,8%, более 2 видов спиртных напитков – 23,5% больных.

Ранее лечились по поводу АГ 74,5% пациентов, из них ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) принимали 36,1%; β -адреноблокаторы (БАБ) 21,3%; антагонисты кальция (АК) 17,3%; адельфан и комбинированные препараты с раувольфией 17,9%; диуретики (Д) 15,0%; клофелин 5,5% и остальные препараты 1,8% больных (рисунок 3).

Сопутствующие заболевания отмечены у 50,1% пациентов: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 11,1%, другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – у 2,9%; СД 2 типа (СД-2) – у 5,4%; заболевания щитовидной железы – у 2,4%; болезни почек – у 6,2%; дисциркуляторная энцефалопатия – у 3,9%; патология желудочно-кишечного тракта – у 18,5%; заболевания легких – у 7,7%; болезни позвоночника и суставов – у 7,2%; прочие – у 1,9% больных.

Осложнения АГ наблюдались у 7,5%, из них одно осложнение имели 90% больных: у 26,7% ОНМК, у 55,4% ОИМ и у 7,9% перемежающаяся хромота; более одного осложнения обнаружено у 10% больных: ОИМ + ОНМК – 5%; перемежающаяся хромота + ОИМ у 5%.

Результаты и обсуждение

Обе группы были исходно сопоставимы по количеству включенных больных, возрасту, полу, показателям АД, ЧСС и другим параметрам. Однако, у больных гр. А была достоверно больше продолжительность АГ – $9,3 \pm 7,7$ vs $8,2 \pm 7,1$ ($p < 0,01$) и большее количество больных с умеренной и тяжелой АГ (таблица 1).

В гр. А исходно АД_{кл.} в среднем составило $163,1 \pm 11,6/97,5 \pm 7,4$ ($135-208/60,0-126,7$) мм рт.ст.; ЧСС – $71,1 \pm 7,6$ (50-98,7) уд. в минуту. Через 4 недели лечения Кордипином XL в целом по группе произошло снижение АД_{кл.} до $147,5 \pm 12,5/90,3 \pm 7,8$ мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{0-4} = 15,6 \pm 11,3/-7,2 \pm 6,8$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и при-

рост ЧСС до $73,1 \pm 6,4$ уд. в минуту – $\Delta\text{ЧСС}_{0-4} = 2,0 \pm 6,0$ уд. в минуту ($p < 0,0001$). На фоне монотерапии Кордипином XL в дозе 40 мг/сут. целевого уровня АД достигли 28,2% больных. Эти пациенты продолжили лечение Кордипином XL. Остальные пациенты были переведены на комбинированную терапию, им добавляли Энап в дозе 20 мг/сут.

В гр. В АД_{кл.} исходно составило $161,4 \pm 12,6/97,0 \pm 6,8$ ($120-260/70-121,3$) мм рт.ст.; ЧСС $72,4 \pm 8,4$ (45-102) уд. в минуту. За первые 4 недели лечения произошло снижение АД_{кл.} до $145,4 \pm 13,7/89,5 \pm 8,2$ мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{0-4} = 16,0 \pm 11,2/-7,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и уменьшение ЧСС до $69,6 \pm 6,6$ уд. в минуту – $\Delta\text{ЧСС}_{0-4} = 2,8 \pm 7,4$ уд. в минуту ($p < 0,0001$). Целевого уровня АД достигли 32,2% больных.

Таким образом, через 4 недели лечения в обеих группах произошло одинаковое снижение АД ($p = 0,8$). Необходимо учитывать, что в первые 4 недели лечения все больные гр. А находились на монотерапии, в то время как 40% больных гр. В получали комбинированную антигипертензивную терапию.

От 4 к 8 неделе лечения в гр. А произошло снижение АД_{кл.} до $137,9 \pm 11,1/85,2 \pm 7,5$ мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{4-8} = -9,6 \pm 8,6/-5,1 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$); ЧСС $72,1 \pm 5,5$ уд. в минуту – $\Delta\text{ЧСС}_{4-8} = 1,0 \pm 4,8$ уд. в минуту ($p < 0,0001$). При соединении к проводимому лечению эналаприла (Энап®, КРКА, Словения) в дозе 20 мг/сут. позволило увеличить количество больных, достигших целевого уровня АД до 64,7%. Тем пациентам, которые не достигли целевого уровня АД, к двухкомпонентной терапии был добавлен

Таблица 1

Характеристика больных исследования РОСА 2

Группа	M ± std	
	A	B
Общее количество пациентов (n)	697	658
Совершили все визиты/выбыли	634/63	547/111**
Возраст, лет	53,8±9,1	53,3±9,0
Длительность АГ, лет	9,3±7,7	8,2±7,1**
ИМТ, кг/м ²	28,2±4,1	28,3±4,2
САД, мм рт.ст.	163,1±11,6	161,4±12,6
ДАД, мм рт.ст.	97,5±7,4	97,0±6,8
ЧСС, уд/мин	71,1±7,6	72,4±8,4
Пол (муж/жен), %	39,7/60,3	40,0/60,0
Курят (мужчины), %	19,2 (85,8)	20,7 (88,2)
Длительность курения, лет	21,4±10,2	22,0±10,0
Употребляют алкоголь, %	38,2	39,8
Имеют опыт лечения, %	73,6	75,4
Имеют сопутствующие заболевания, %	51,6	48,5
Степени тяжести АГ (I/II/III), %	29,0/63,3/7,7	35,9/55,0/9,1**

Примечание: ** p < 0,01 – степень достоверности различий.

гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут. Эти пациенты получали фиксированную комбинацию эналаприла 10 мг с гидрохлоротиазидом 25 мг (Энап® Н, КРКА, Словения) утром и эналаприл 10 мг (Энап®) вечером.

В гр. В АДкл. снизилось до 138,8±12,8/86,1±8,0 мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{4-8} = -6,6\pm8,5/-3,4\pm6,3$ мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС 68,3±6,2 уд. в минуту – $\Delta\text{ЧСС}_{4-8} = 1,3\pm4,7$ уд. в минуту (p<0,0001). Количество больных, достигших целевого уровня АД, увеличилось до 53,7%. От 4 к 8 неделе лечения в гр. А наблюдалось большее снижение АД, чем в гр. В (p=0,001), что привело к тому, что больные гр. А достоверно чаще достигали его целевого уровня (p=0,0001).

От 8 к 12 неделе лечения АДкл. продолжало снижаться и в гр. А достигло 131,7±8,6/81,9±6,1 мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{8-12} = -6,2\pm7,7/-3,3\pm5,4$ мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС составила 71,9±5,6 уд. в минуту – $\Delta\text{ЧСС}_{8-12} = -0,2\pm4,2$ уд. в минуту (p=нд). Однако даже трехкомпонентная терапия не позволила добиться достижения целевого АД у 10,9% больных, которым в итоге был добавлен метопролол в дозе 25-100 мг/сут. В гр. В АДкл. снизилось до 136,3±12,2/84,7±7,8 мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{8-12} = -2,5\pm5,7/-1,4\pm4,3$ мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС составила 68,0±6,1 уд. в минуту – $\Delta\text{ЧСС}_{8-12} =$

-0,3±3,8 уд. в минуту (p=0,02). Целевого уровня АД к этому визиту достигли 62,1% больных.

Через 16 недель лечения закончилась фаза подбора терапии. За это время АДкл. в гр. А снизилось со 163,1±11,6/97,5±7,4 мм рт.ст. до 129,3±7,3/80,8±5,3 мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{0-16} = -33,8\pm11,8/-16,7\pm7,2$ мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС достоверно не изменилась – $\Delta\text{ЧСС}_{0-16} = 0,1\pm7,5$ уд. в минуту (p=нд). На этом визите целевого уровня АД достигли 97,2% пациентов. В это же время больные гр. В продемонстрировали снижение АДкл. со 161,4±12,6/97,0±6,8 до 134,9±11,4/84,1±7,8 мм рт.ст. – $\Delta\text{АД}_{0-16} = -26,5\pm14,0/-12,9\pm8,3$ мм рт.ст. (p<0,0001); ЧСС уменьшилась до 67,8±5,8 уд. в минуту – $\Delta\text{ЧСС}_{0-16} = -4,6\pm8,8$ уд. в минуту (p<0,0001). На этом визите целевого уровня АД достигли 65,8% пациентов. Необходимо отметить, что у пациентов гр. В антигипертензивная терапия менялась за это время неоднократно.

По окончании фазы подбора терапии на монотерапии находились 27,9% пациентов гр. А и 35,1% гр. В; 2 препарата одновременно принимали 36,3% и 42,8%, 3 препарата 25,2% и 18,1%; 4 препарата 10,6% и 4,0% больных, соответственно (рисунок 4). Несомненно, что основные причины, по которым пациенты гр. В реже достигали целевого уровня АД: недостаточное на-

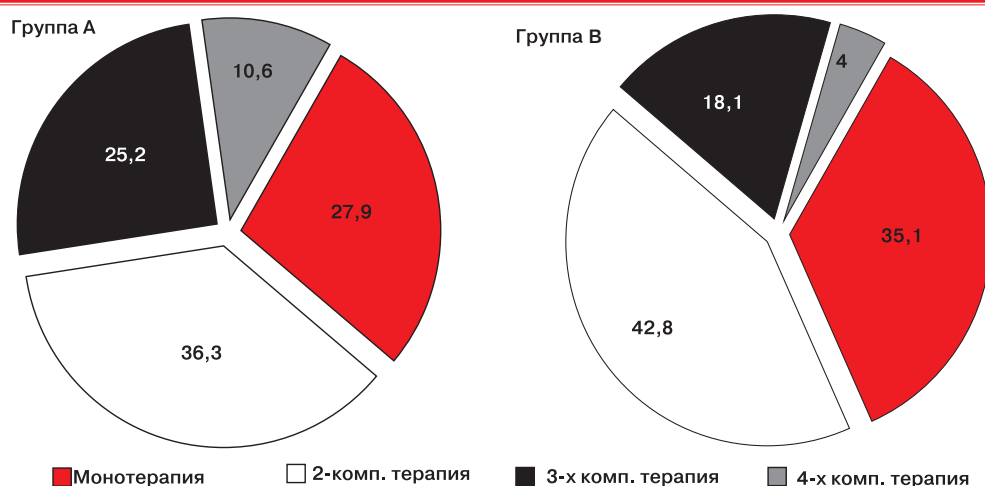


Рис. 4 Распределение больных по количеству одновременно применяемых препаратов через 16 недель лечения.

значение комбинаций лекарственных средств или использование нерациональных комбинаций; увеличение дозы принимаемого препарата до максимально допустимой вместо добавления другого препарата; не всегда обоснованная смена лекарства и многие другие.

На последующих визитах у больных гр. А в случае ускользания антигипертензивного эффекта терапия усиливалась за счет перевода пациентов на следующую ступень. От 16 к 52 неделе лечения АДкл. продолжало снижаться до $128,6 \pm 7,3 / 80,4 \pm 5,5$ мм рт.ст. — $\Delta \text{САД}_{16-52} = -0,7 \pm 6,9$ мм рт.ст. ($p=0,01$) и $\Delta \text{ДАД}_{16-52} = -0,4 \pm 5,3$ мм рт.ст. ($p=0,05$); ЧСС $71,0 \pm 5,7$ уд. в минуту — $\Delta \text{ЧСС}_{16-52} = -0,2 \pm 5,4$ уд. в минуту ($p=\text{нд}$). Таким образом, к окончанию первого года наблюдения целевого уровня АД достигли и сохранили 99% пациентов гр. А.

У пациентов гр. В, антигипертензивная терапия тоже менялась значительно реже, чем в первые 5 месяцев лечения, однако к окончанию 52 недели лечения АДкл. повысилось до $136,6 \pm 11,7 / 85,1 \pm 8,1$ мм рт.ст. — $\Delta \text{АД}_{16-52} = 1,7 \pm 6,3 / 1,0 \pm 4,6$ мм рт.ст. ($p=0,0001$), а ЧСС увеличилась до $68,1 \pm 5,9$ уд. в минуту — $\Delta \text{ЧСС}_{16-56} = 0,3 \pm 3,8$ уд. в минуту ($p=0,04$). На этом визите целевой уровень АД был достигнут у 55,9% больных. К сожалению, небольшое (на $1,7/1$ мм рт.ст.) повышение АД, привело к тому, что у 10% пациентов, достигших целевого уровня АД на предыдущих визитах, оно стало выше целевого уровня, в то время как 99% пациентов гр. А имели нормальное АД.

У пациентов гр. А в течение второго года наблюдения АД оставалось стабильным. За все

время наблюдения ускользание антигипертензивного эффекта было только у 4,9% пациентов, однако даже у них удавалось нормализовать АД переводом на следующую ступень лечения. К окончанию исследования АДкл. у пациентов гр. А составило $128,5 \pm 7,4 / 80,1 \pm 5,7$ мм рт.ст. За 2 года лечения гр. А продемонстрировала снижение АДкл. на $-34,6 \pm 12,0 / -17,4 \pm 8,5$ мм рт.ст. ($p<0,0001$). Положительным моментом являлось отсутствие динамики исходно нормальной ЧСС — $\Delta \text{ЧСС}_{0-104} = -0,2 \pm 4,4$ уд. в минуту ($p=\text{нд}$).

В течение второго года наблюдения у пациентов гр. В на фоне практически неизменной терапии также отсутствовала динамика АД. При оценке 2-летнего наблюдения в гр. В произошло снижение АДкл. до $136,5 \pm 11,7 / 84,9 \pm 8,5$ — $\Delta \text{АД}_{0-104} = -24,9 \pm 14,8 / -12,1 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p<0,0001$), ЧСС также уменьшилась до $68,5 \pm 5,9$ — $\Delta \text{ЧСС}_{0-104} = -3,9 \pm 9,4$ уд. в минуту ($p<0,0001$).

Полностью завершили исследование 634 пациента гр. А, из которых на терапии Кордипином XL остались 173 (27,3%); на терапии Кодипином XL + Энапом 215 (33,9%); на терапии Кодипином XL + Энапом + Гидрохлоротиазидом 174 (27,4%) и на терапии Кодипином XL + Энапом + Гидрохлоротиазидом + Метапрололом 72 (11,4%) больных (рисунок 5).

В гр. В полностью закончили исследование 547 больных. Через 2 года наблюдения анализ антигипертензивной терапии показал, что монотерапию использовали 190 (34,7%) пациентов; 2-компонентную терапию 234 (43,3%); 3-компонентную терапию — 96 (17,6%) и

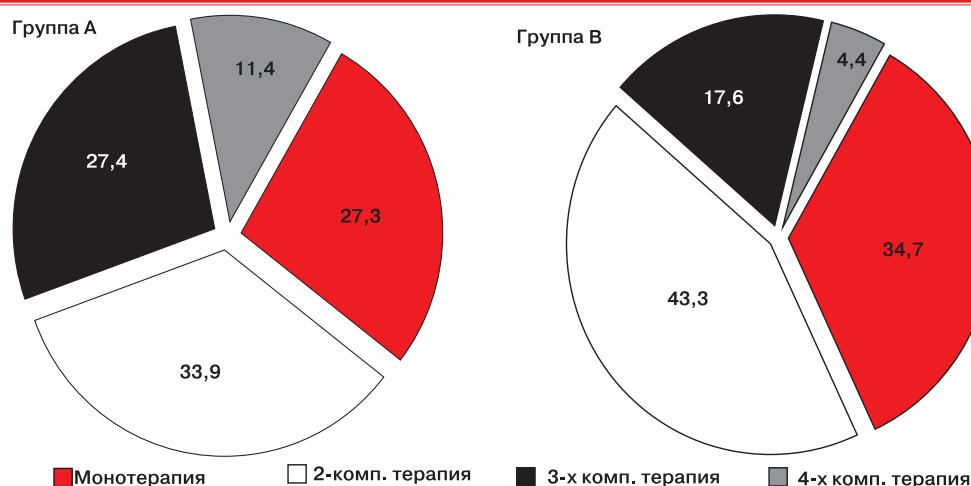


Рис. 5 Распределение больных по количеству одновременно применяемых препаратов через 2 года лечения.

4-компонентную терапию – 24 (4,4%) пациента (рисунок 5). Монотерапию ИАПФ получали 13,5%; БАБ 9,3%; Д 5,1%; АК 5,5%; блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) 1,3% (рису-

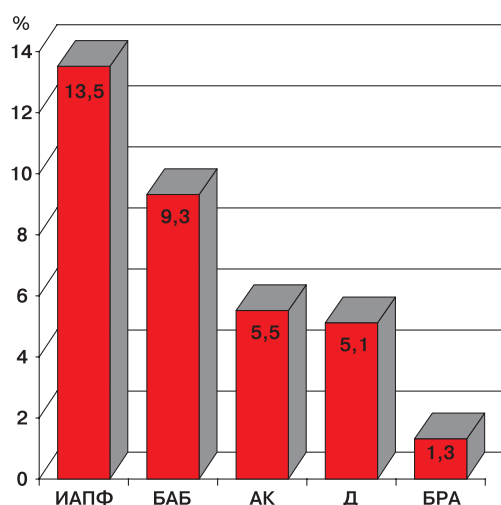


Рис. 6 Монотерапия в группе В через 2 года лечения.

нок 6). Комбинированная терапия была представлена в виде 26 комбинаций, состоящих из 2, 3 и 4 лекарственных средств: 2-компонентная терапия – в виде 12 комбинаций, из которых чаще использовались комбинации ИАПФ + Д (14,4%); Д + БАБ (8,4%); ИАПФ + БАБ (6,8%); ИАПФ + АК (6,2%) (рисунок 7); 3-компонентная терапия – в виде 8 комбинаций, из которых наиболее часто используемыми были: ИАПФ + Д + БАБ (9,0%), адельфан (2,7%) и ИАПФ + Д + АК (2,7%) (рисунок 8); 4-компонентная терапия – в виде 3 комбинаций: ИАПФ + Д + БАБ +

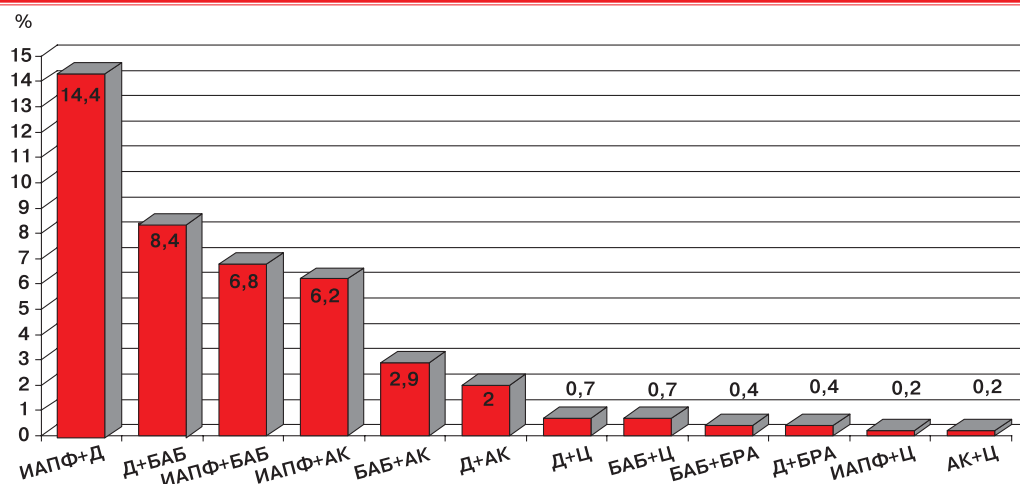
АК (1,5%), ИАПФ + Д + БАБ + препарат центрального действия (0,2%), и адельфан + другой препарат (2,7%).

На фоне применения алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов целевого уровня АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. через 2 года достигли и сохранили 98,3% больных гр. А, в т.ч. по САД 98,3% и по ДАД 98,6% больных. Среди пациентов гр. В, находящихся на нестандартизованной терапии, целевого АД достигли только 53,9% ($p < 0,0001$).

Среди больных СД-2 целевого уровня АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. достигли 42,9% больных гр. А и 29,6% больных гр. В ($p = 0,005$), что соответствует результатам, полученным в масштабных, международных исследованиях.

Через 2 года наблюдения вторичной конечной точки добились 86 (6,3%) пациентов: 12 (0,9%) в гр. А и 74 (5,4%) в гр. В ($p < 0,0001$). У больных гр. В достоверно чаще возникали: ОИМ – 0,6% vs 0,07% ($p = 0,01$); ОНМК – 0,7% vs 0,07% ($p = 0,005$) и тяжелые гипертонические кризы, требовавшие госпитализации – 4,0% vs 0,7% ($p < 0,0001$) (рисунок 9). В гр. В было 2 случая смерти: 1 – из-за сердечно-сосудистых причин и 1 – из-за несчастного случая. В гр. А умерших пациентов не было, однако различия между группами остались недостоверны. Не все больные, достигшие вторичной конечной точки, выбыли из исследования.

За 2 года наблюдения из исследования по разным причинам выбыли 174 (12,8%) пациента, 63 (4,6%) из гр. А и 111 (8,2%) из гр. В ($p = 0,0001$). Среди выбывших больных отказались от продолжения лечения 2,7% в гр. А vs 4,4% в гр. В



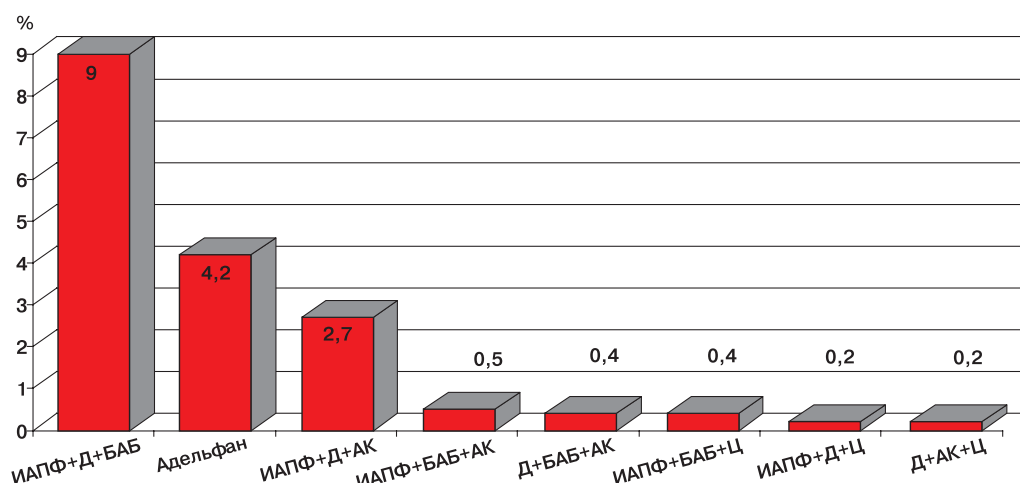
Примечание: Ц – препарат центрального действия.

Рис. 7 Двухкомпонентная терапия в группе В через 2 года лечения.

($p=0,006$); выбыли из-за развития нежелательных явлений 1,8% vs 2,6% ($p=0,09$) и из-за достижения вторичной конечной точки 0,1% vs 1,2% ($p<0,001$), соответственно (рисунок 10).

Результаты 2-летнего наблюдения в целом совпадают с результатами исследования РОСА. Однако продление исследования еще на 1 год наглядно продемонстрировало возможность не только достижения, но и длительного поддержания целевого уровня АД практически у всех больных. Применение алгоритма ступенчатого назначения 4 классов антигипертензивных препаратов по сравнению с нестандартизованной антигипертензивной терапией позволило не только быстрее достигать целевого уровня АД, но и добиться более стабильного антигипертен-

зивного эффекта. Более адекватный контроль АД у больных гр. А, чем у больных гр. В, привел к тому, что у первых достоверно реже возникали тяжелые гипертонические кризы, требующие госпитализации, и ССО АГ. Эти различия между группами появились уже через 1 год наблюдения и стали более выраженными в течение второго года. В исследовании РОСА вторичной конечной точки достигли 0,5% больных гр. А vs 2,2% в гр. В, а через 2 года наблюдения только 0,9% в гр. А vs 5,4% в гр. В. Неадекватный контроль АД у больных гр. В привел к росту частоты развития у них вторичных конечных точек в 2,5 раза за 1 год, в то время как стабильная нормализация АД у пациентов гр. А позволила избежать этого. Результаты исследования РОСА и его продол-



Примечание: Ц – препарат центрального действия.

Рис. 8 Трехкомпонентная терапия в группе В.

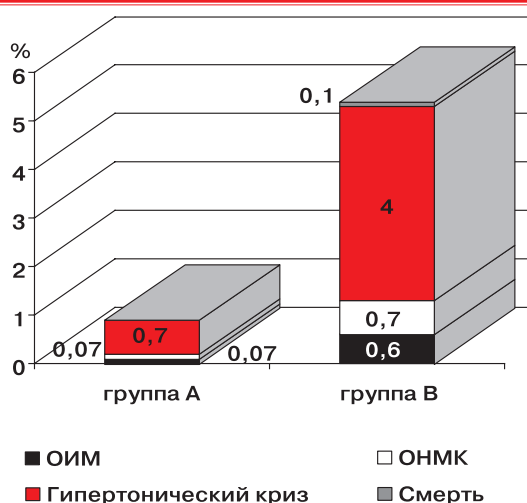


Рис. 9 Достижение вторичной конечной точки в исследовании РОСА 2.

жения РОСА 2 позволяют предложить использовать алгоритм интенсивного ступенчатого назначения антигипертензивных препаратов для широкого использования. При этом применяемые лекарственные средства не обязательно должны быть новыми или дорогостоящими, т.к. даже давно известные лекарства из основных семи классов антигипертензивных препаратов при правильном алгоритме назначения позволяют добиться достижения целевого уровня АД, длительно его удерживать и снизить риск развития ССО АГ.

Заключение

Лечение больных АГ в России характеризуется частой и не всегда обоснованной сменой лекарственных препаратов и более редким, чем необходимо, применением рациональных комбинаций лекарственных средств, что уменьшает возможности достижения целевого уровня АД и приверженность больных лечению.

Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств, по сравнению с нестандартизированной антигипертензивной терапией, позволяет больным достоверно чаще достигать целевого уровня АД, при этом антигипертензивный эффект остается более стабиль-

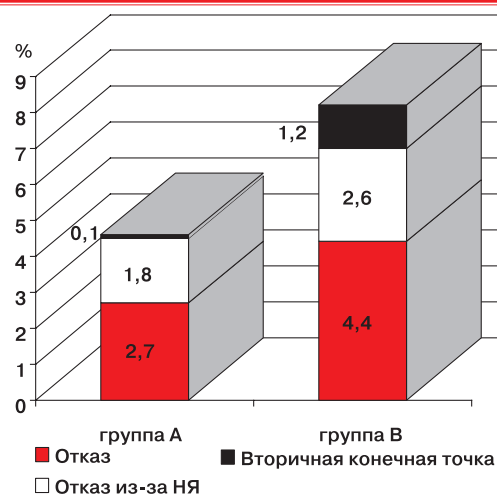


Рис. 10 Выбывание из исследования РОСА 2.

ным. Пациенты с СД также чаще достигают более низкого целевого АД.

У большинства больных АГ для достижения целевого уровня АД необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии, включающей в себя 2 и более препарата, что позволяет добиться большего антигипертензивного эффекта, чем увеличение дозы принимаемого в виде монотерапии препарата до максимальной.

Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств не ведет к увеличению числа нежелательных явлений по сравнению с нестандартизированной подбираемой антигипертензивной терапией ($p=0,09$), но достоверно уменьшает число больных, отказавшихся от продолжения антигипертензивной терапии без объяснения причин ($p=0,006$), тем самым повышая приверженность больных лечению.

Адекватная антигипертензивная терапия, обеспечивающая более частое достижение целевого уровня АД, позволяет значительно уменьшить частоту развития ССО у больных АГ. В то время как неадекватная антигипертензивная терапия приводит к более чем двукратному росту ССО в течение одного года.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
3. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н.. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). Систем гипертен 2004; 2: 18-23.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345(18): 1291-7.
5. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления). Артер гипертен 2003; 5: 151-4.

Авторы выражают глубокую благодарность всем соисполнителям, принявшим участие в исследовании РОСА 2: Г.П. Арутюнову (Москва), В.Н. Абросимову (Рязань), О.Л. Барбараш (Кемерово), Л.Ф. Бартошу (Пенза), И.М. Воронину (Тамбов), Л.И. Гапон (Тюмень), Б.И. Гельцеру (Владивосток), А.Ф. Дембицкой (Калининград), П.Я. Довгалеvскому (Саратов), Л.И. Кательницкой (Ростов-на-Дону), Е.Д. Космачевой Ю.М. (Краснодар), Ю.М. Лопатину (Волгоград), Ю.П. Никитину (Новосибирск), М.Е. Уринскому (Воскресенск, Московская область), И.В. Фомину (Нижний Новгород), Г.И. Фурменко (Воронеж), А.Л. Хохлову (Ярославль), О.А. Хрусталеvу (Ярославль), Г.А. Чумаковой (Барнаул), Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург), а также всем врачам, принимавшим участие в исследовании.

Национальный координатор исследования академик РАМН, член-корр. РАН Юрий Никитич Беленков, главный исследователь Ирина Евгеньевна Чазова, ответственный исполнитель Людмила Геннадьевна Ратова.

Поступила 26/09-2005

Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией, оценка общего сердечно-сосудистого риска

Т.Н. Тимофеева, С.А. Шальнова, В.В. Константинов, В.М. Иванов, А.В. Капустина, Ю.А. Баланова, И.Н. Лельчук, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва. Россия

Prevalence of factors affecting prognosis in arterial hypertension, and total cardiovascular risk assessment

T.N. Timofeeva, S.A. Shalnova, V.V. Konstantinov, V.M. Ivanov, A.V. Kapustina, Yu.A. Balanova, I.N. Lelchuk, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить распространенность факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) среди больных артериальной гипертонией (АГ) для оценки общего сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы. Представлены результаты эпидемиологического обследования лиц с АГ — 3661 мужчины и 6334 женщины, из представительной выборки населения России в возрасте > 15 лет в рамках программы «Профилактика и лечение АГ в РФ».

Результаты. Больные АГ мужчины сравнительно с женщинами имели более низкое образование, чаще курили (48,3% vs 7,9%) и злоупотребляли алкоголем (6,8% vs 1,9%); больные женщины чаще страдали ожирением (34,9% vs 18,1%). Пятая часть больных обоего пола имела гипертоническую ретинопатию, 41% — гипертрофию левого желудочка. Больные мужчины чаще страдали ишемической болезнью сердца (22,3% vs 17,6%), распространенность других сопутствующих заболеваний среди больных АГ была одинаковой. Доля лиц с АГ III степени оказалась выше среди женщин (6,3% vs 4,2%). Антигипертензивную терапию получали 59,5% больных мужчин и 73,8% женщин, однако эффективность лечения была невысокой — 12,9% и 13,5% соответственно. Среди больных АГ без лечения доля лиц с очень высоким риском была выше у женщин (6,0% vs 3,9%), а среди лечившихся больных ~ 80% оставались в группах высокого и очень высокого риска.

Заключение. Среди больных АГ выявлены высокая распространенность ФР, ПОМ и АКС, а также неэффективный контроль артериального давления, что привело большинство из них в группу высокого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертония, факторы риска, поражения органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния, общий риск.

Aim. To study prevalence of risk factors (RF), target organ damage (TOD), and associated clinical conditions (ACC) in arterial hypertension (AH) patients, for total cardiovascular risk assessment.

Material and methods. Epidemiological AH survey including 3661 males and 6334 females, aged 15+ years, from a representative national sample, was performed as part of the Program «AH Prevention and Treatment in the Russian Federation».

Results. AH males, comparing to hypertensive females, had lower education level, smoked and drunk alcohol excessively more often (48.3% vs 7.9%; 6.8% vs 1.9%, respectively). In females, obesity prevalence was higher: 34.9% vs 18.1% in males. One-fifth of hypertensive patients had hypertensive retinopathy, 41% - left ventricular hypertrophy. Coronary heart disease (CHD) prevalence was higher in males - 22.3% vs 17.6% in females; the prevalence of other ACC was similar in both genders. In females, Stage III AH was diagnosed more often: 6.3% vs 4.2% in males. Antihypertensive therapy was administered to 59.5% of males and 73.8% of females, but treatment

effectiveness was low — 12.9% and 13.5%, respectively. In untreated hypertensive patients, very high risk was typical for women (6.0% vs 3.9% in men); in treated patients, more than 80% remained in high and very high risk groups. **Conclusion.** In AH individuals, RF, TOD, and ACC, as well as poor BP control, are prevalent, that explained high risk level for the majority of patients.

Key words: Arterial hypertension, risk factors, target organ damage, associated clinical conditions, total risk.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами смерти населения экономически развитых стран, в т.ч. России. В 2002г среди населения в возрасте 25–64 лет ССЗ составляли у мужчин 36%, у женщин — 41% всех причин смерти; это в 3–4 раза превышает показатели смертности от ССЗ в странах Западной Европы [1].

Одним из наиболее значимых для России факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, является артериальная гипертензия (АГ). По данным проспективных наблюдений, АГ увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза, от инсульта — в 6 раз [2,3]. Вклад АГ в смертность лиц среднего возраста от ССЗ составляет 40%, а в смертность от мозгового инсульта — 70–80% [4].

Распространенность АГ в России велика и составляет 40% как среди мужчин, так и среди женщин [4,5]. Ситуация осложняется недостаточным контролем АГ среди населения. Если в США в настоящее время адекватно контролируют АГ 34% взрослых, то в России эти показатели остаются на уровне конца 90-х годов прошлого века — 17,5% женщин и 5,7% мужчин [6,7]. В то же время известно, что эффективный контроль повышенного АД уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных АГ [8]. Другие факторы также оказывают влияние на прогноз заболевания, что нашло отражение в классификации АГ [9].

Цель настоящей работы — изучить распространенность факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС) и сахарного диабета (СД); оценить общий сердечно-сосудистый риск у больных АГ в выборке населения России.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ». В ходе ее выполнения создана и функционирует система мониторинга за эпидемиологической ситуацией, связанной с АГ, среди населения. В течение 2003–2004гг. силами специально подготовленных медицинских работников

лечебно-профилактических учреждений во всех Федеральных округах проведено обследование случайной гнездовой выборки. Из 7 Федеральных округов в мониторинге приняли участие 29 территорий. При формировании выборки за единицу отбора были приняты последовательно территориальная поликлиника, врачебный участок и домохозяйство (семья). Обследованы 28963 человека ≥ 15 лет с откликом $> 70\%$. Проводился контроль качества полученной информации. В анализ были отобраны только представительные данные. В работе отражены результаты обследования лиц с АГ из представительной выборки населения РФ в возрасте ≥ 15 лет: 3661 мужчина и 6334 женщины. Данные стандартизованы по возрастной структуре населения Европы.

Обследование включало: опрос по стандартной анкете для выяснения паспортных данных, уровня образования, профессии, сведений о физической активности, наличии вредных привычек, хронических неинфекционных заболеваний и их лечении, измерение артериального давления (АД), определение антропометрических параметров. Предварительно все его участники были информированы сотрудниками Центра о методике опроса, измерения АД, антропометрии.

АД измерялось дважды на правой руке в положении сидя после 5 минут отдыха. Среднее из 2 измерений анализировалось в качестве уровня систолического и диастолического АД (САД и ДАД). При этом использовались следующие критерии АГ: САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., или больной получает антигипертензивную терапию (АГТ).

Риск у больных АГ стратифицировался в соответствии с Российскими рекомендациями 2001г и 2004г [9,10]. В список факторов, которые учитывались при оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ, входили: возраст > 55 лет для мужчин и > 65 — для женщин, курение, гиперхолестеринемия (ГХС) с уровнем ХС $> 6,5$ ммоль/л, ожирение — индекс Кетле (ИК) > 30 кг/м², низкая физическая активность (НФА), образование ниже среднего, ассоциирующееся с низким социальным статусом.

К ПОМ относили гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и гипертоническую ретинопатию (ГР); к АКС — цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), поражения почек — хроническую почечную недостаточность (ХПН), заболевания периферических артерий. Уровни общего ХС (ОХС) и креатинина в крови, а также наличие ПОМ заимствовали из амбулаторных карт.

При статистическом анализе результатов использовали систему статистического анализа информации — SAS (Statistical Analysis System); вычисляли средние, стандартные ошибки, а также критерии значимости: χ^2 , t — критерий Стьюдента, F — критерий Фишера.

Результаты

В таблице 1 представлены данные о распространенности ФР среди больных АГ. Мужчины

Таблица 1

Распространенность ФР среди больных АГ

Факторы риска	Возрастные группы					
	15-34	35-44	45-54	55-64	65-75+	15-75o+
	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Мужчины						
Курение	372 60,0***	572 57,7***	1417 52,6***	937 38,5***	257 23,7***	3555 48,1***
ГХС	205 5,8	343 10,5**	908 14,5	654 18,6	152 20,4***	2262 11,6
Ожирение	365 15,9***	560 20,0***	1392 23,3***	913 23,3***	255 24,3***	3485 18,6***
НФА	372 62,1**	572 61,2	1417 61,0**	937 64,9	257 63,8***	3555 64,0
ОНС	372 7,3***	572 3,5***	1417 7,4***	937 12,5***	257 27,6**	3555 11,4*
Женщины						
Курение	258 13,6	922 7,0	2640 3,8	1684 2,3	584 1,5	6088 7,9
ГХС	149 6,7	577 8,0	1733 13,7	1154 18,5	342 25,1	3955 11,1
Ожирение	252 32,9	908 38,8	2593 44,3	1646 41,8	574 32,9	5973 34,9
НФА	258 58,9	922 63,2	2640 64,2	1684 66,7	584 70,0	6088 64,7
ОНС	258 2,3	922 1,9	2640 4,5	1684 9,3	584 34,1	6088 8,4

Примечание: ОНС- образование ниже среднего; о - стандартизованный по возрасту показатель; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин.

больные АГ чаще имели низкий образовательный статус: лица с образованием ниже среднего среди них составляли 11,4% по сравнению с 8,6% у женщин больных АГ. Однако в возрасте ≥ 65 лет преобладали лица с образованием ниже среднего среди больных АГ женщин — 34,1% vs 27,6% соответственно.

Среди больных АГ мужчин трудоспособного возраста имела место очень высокая распространенность курения. В возрасте 15-54 лет курили 52-60% больных и, только начиная с 55 лет, число курящих снизилось до 38,5%, а с 65 лет — до 24%. Среди больных АГ женщин распространенность курения была значительно ниже: в 4,5-15 раз в младшей и старшей возрастных группах, соответственно. Самая высокая частота распространения курения отмечена у молодых женщин — 13,6%; в каждом последующем десятилетии она снижалась почти в 2 раза, достигая в возрасте ≥ 65 лет — 1,5%. В целом по выборке больные АГ женщины курили в 6 раз реже, чем мужчины — 7,9% и 48,3% соответственно.

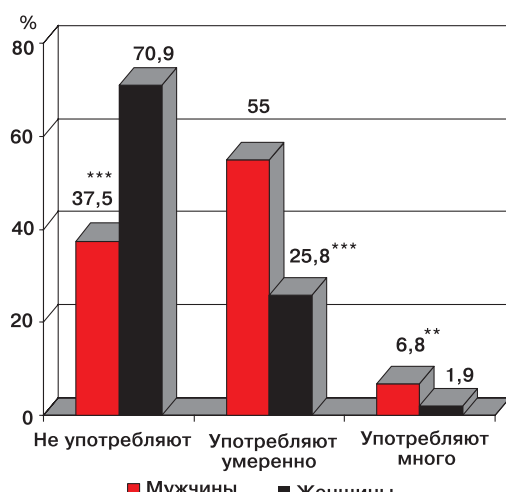
Распространенность НФА почти не менялась с возрастом среди пациентов с АГ мужского пола и увеличивалась среди женщин, страдающих АГ. Две трети мужчин с АГ во всех возрастных категориях были физически малоактивными; среди больных женщин число таких лиц увеличивалось с возрастом с 58,9% в младшей группе до 70% — в старшей. Стандартизованная по возрасту распространенность НФА была одинаковой среди больных АГ обоего пола — 64%.

Распространенность ожирения увеличивалась с возрастом у больных АГ обоего пола, но более стремительно у женщин. Среди больных АГ мужчин частота ожирения увеличивалась с 15,9% среди молодых до 24,3% среди лиц пенсионного возраста. Среди больных женщин этот показатель возрастал с 32,9% в молодом возрасте до 44,3% в возрасте 45-54 лет, затем снова снижался до 32,9% в последующем десятилетии. Стандартизованная по возрасту распространенность ожирения среди женщин с АГ почти в два раза выше, чем среди мужчин: 34,9% vs 18,6% соответственно.

С возрастом увеличивалась частота ГХС у больных АГ: у мужчин — с 5,8% в младшей возрастной группе до 20,4% в старшей, у женщин — с 6,7% до 25,1% соответственно. В целом по выборке отсутствовали различия в распространенности этого ФР среди больных АГ мужчин и женщин — 11,6% и 11,1% соответственно, кроме возрастной группы ≥ 65 лет, где распространенность ГХС была выше среди женщин — 25,1% и 20,4% соответственно.

Несмотря на то, что потребление алкоголя не включено в систему стратификации риска у больных АГ, считали важным изучить этот фактор из-за его высокой распространенности в российской популяции и негативной роли в становлении и лечении АГ (рисунок 1). Оказалось, что две трети больных АГ мужчин продолжали употреблять алкоголь: 55% — умеренно, ~7% — много. Не употребляли алкоголь чуть

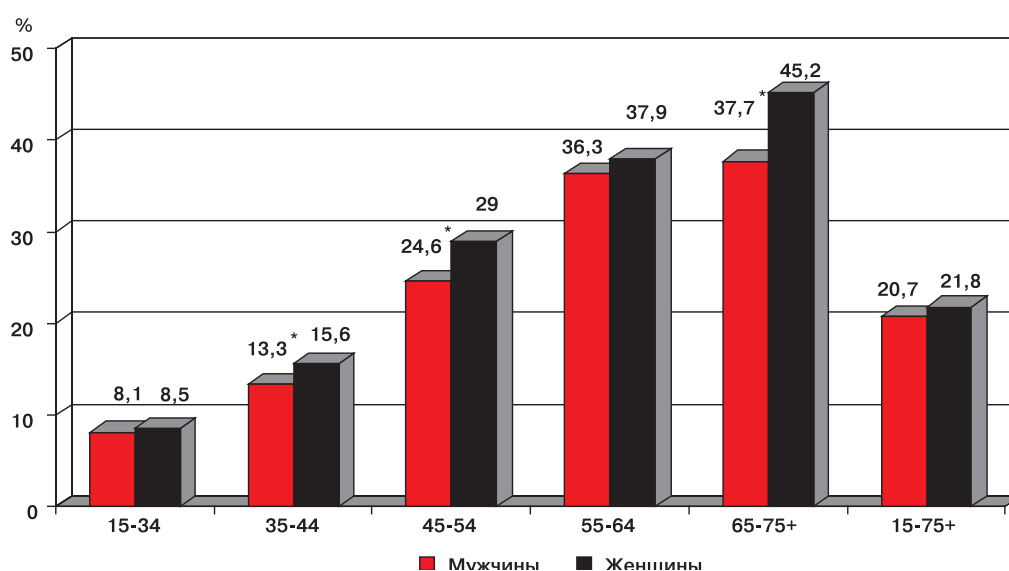
больше трети больных мужчин. Среди больных АГ женщин более двух третей не употребляли алкоголь, употребляли умеренно – четверть, а много – только 1,9%.



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

Рис. 1 Распространенность потребления алкоголя среди больных АГ (мужчин-3661; женщин-6334)

Распространенность ГР (рисунок 2) среди больных АГ обоего пола увеличивалась с возрастом, более значительно у женщин. В младших возрастных группах и в выборке в целом не было различий в распространенности этого ПОМ среди мужчин и женщин; ГР имела место у пятой части больных. Однако среди лиц > 65 лет частота ГР становится выше у женщин – 45,2% vs 37,7% у мужчин.



Примечание: * $p < 0,05$.

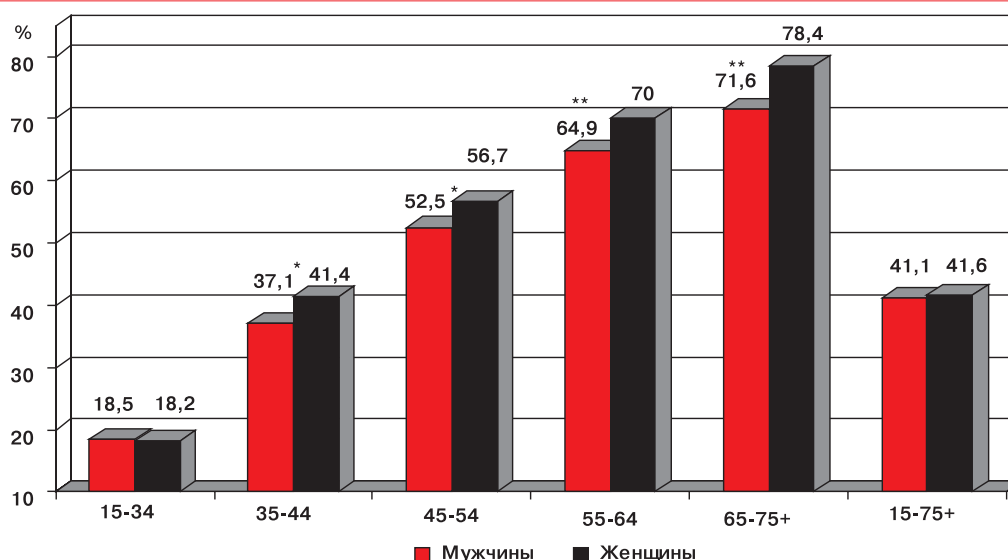
Рис. 2 Распространенность ГР среди больных АГ (мужчин - 3555; женщин - 6088).

Распространенность ГЛЖ (рисунок 3) среди больных АГ оказалась весьма высокой: в младшей группе она отмечена почти у каждого пятого пациента – 18,5% мужчин и 18,1% женщин; в седьмом десятилетии ее частота возросла до 71,6% у мужчин и 78,4% у женщин. В целом по выборке распространенность ГЛЖ оказалась одинаковой среди больных обоего пола – 41%.

В таблице 2 представлена распространенность АКС, влияющих на прогноз больных АГ и учитывающихся при оценке общего сердечно-сосудистого риска. У мужчин и женщин, больных АГ, отмечается отчетливое увеличение с возрастом распространенности ИБС. Во всех возрастных категориях ИБС преобладает среди мужчин по сравнению с женщинами: 10,0% vs 4,8% – в четвертом десятилетии; 23,6% vs 17,3% – в пятом; 42,0% vs 33% – в шестом десятилетии, соответственно. В целом по выборке частота ИБС остается выше среди мужчин: 22,3% vs 17,6% соответственно.

Распространенность ЦВЗ у больных АГ мужчин и женщин в целом по выборке была одинаковой: 14,6% и 14,3% соответственно. В возрасте до 35 лет ЦВЗ несколько чаще наблюдались у больных АГ мужчин, а после 45 лет – у женщин. С возрастом частота ЦВЗ удваивалась в каждом последующем десятилетии у лиц обоего пола.

Болезни почек чаще встречались у больных АГ женщин – 13,6% vs 10,5% среди мужчин, однако распространенность ХПН среди них была



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

Рис. 3 Распространенность ГЛЖ среди больных АГ (мужчин - 3555; женщин - 6088).

одинаковой: 1,2% и 1,1% соответственно, за исключением средней и старшей возрастных групп, где преобладали лица с ХПН среди женщин.

Отсутствовали различия в распространенности СД среди больных АГ женщин и мужчин: 5,1% и 4,4% соответственно, несмотря на большее число лиц с этим заболеванием среди больных АГ женщин в возрасте > 55 лет.

Каждый десятый больной АГ имел заболевания периферических артерий, и только в воз-

растной группе 55-64 года отмечалась их большая частота у больных АГ мужчин.

В оценке общего сердечно-сосудистого риска у больных АГ важно определять не только уровни АД, но и наличие или отсутствие ФР, ПОМ и АКС. Представляло интерес изучить распределение больных АГ на группы по этим критериям (таблица 3). Анализ был проведен отдельно для больных, принимающих и не принимающих АГТ, т.к. наиболее точно степень АГ

Таблица 2

Распространенность АКС среди больных АГ

		Ассоциированные клинические состояния					
Возраст	Число обслед.	ЦВЗ	ИБС	Болезни почек	ХПН	Сахарный диабет	Заболев.периферических артерий
Мужчины							
15-34	372	3,5	1,9	9,1**	0,8	1,3	3,8
35-44	572	6,3	10,0***	7,3***	0,5*	2,3	6,8
45-54	1417	11,7	23,6**	11,0**	1,2	5,6	11,1
55-64	937	22,4*	42,8***	12,1*	1,5	7,6*	19,1*
65-75+	257	45,1*	62,6*	9,7**	0,8*	8,9**	21,0
15-75о +	3555	14,6	22,3**	10,5*	1,1	4,4	10,7
Женщины							
15-34	258	2,3	1,5	14,7	1,2	1,2	4,3
35-44	922	5,9	4,8	12,3	1,1	2,9	7,0
45-54	2640	12,7	17,3	15,6	1,2	6,1	10,4
55-64	1684	24,4	33,1	15,5	2,1	10,4	15,7
65-75+	584	47,8	57,9	14,2	1,7	13,9	20,4
15-75о +	6088	14,3	17,6	13,6	1,2	5,1	9,7

Примечание: о - стандартизованный по возрасту показатель; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин.

Таблица 3

Распределение больных АГ, не получающих и получающих АГТ, на группы с отсутствием и наличием ФР, ПОМ и АКС

Пол	Группы с отсутствием и наличием ФР, ПОМ, АКС				Всего абс. %
	Нет ФР абс. %	1-2 ФР абс. %	3 и ФР и/или ПОМ абс. %	АКС и/или СД абс. %	
Не получающие АГТ					
Мужчины	15 10,5	628 42,4	280 18,9	418 28,2	1482 100
Женщины	356 21,5*	440 26,5*	350 21,1	511 30,8	1657 100
Получающие АГТ					
Мужчины	88 4,0	294 13,5	554 25,4	1243 57,0	2179 100
Женщины	357 7,6*	554 11,8*	1310 28,0*	2456 52,5*	4677 100

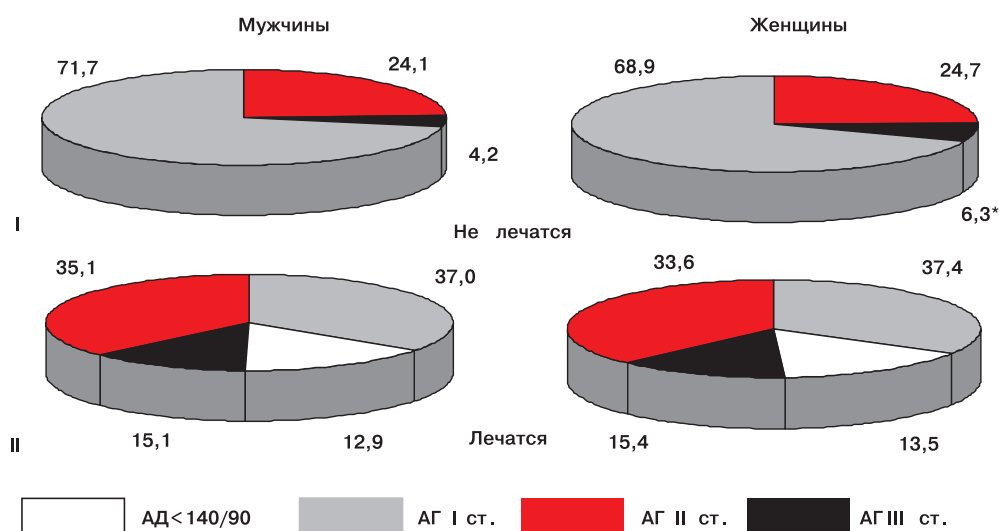
Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (достоверность различий указана внутри групп, получающих и не получающих АГТ).

может быть установлена у лиц, не получающих антигипертензивные препараты (АГП). АГТ получали 59,5% мужчин и 73,8% женщин. Среди больных АГ мужчин, не использующих АГП, всего 10,5% не имеют ФР, в то время как почти 90% имеют 1 или несколько ФР и/или ПОМ, АКС, СД. Среди аналогичной группы женщин доля лиц с отсутствием ФР в два раза выше, чем среди мужчин – 21,5% и, соответственно, меньше доля лиц с 1-2 ФР.

Среди пациентов с АГ мужчин, пользующихся АГТ, отмечается более высокая доля лиц с наличием ФР как в отдельности, так и в сочетании с АКС и/или СД, по сравнению с аналогичной группой больных женщин. В то же время, среди последних оказалась выше доля лиц с 3 и

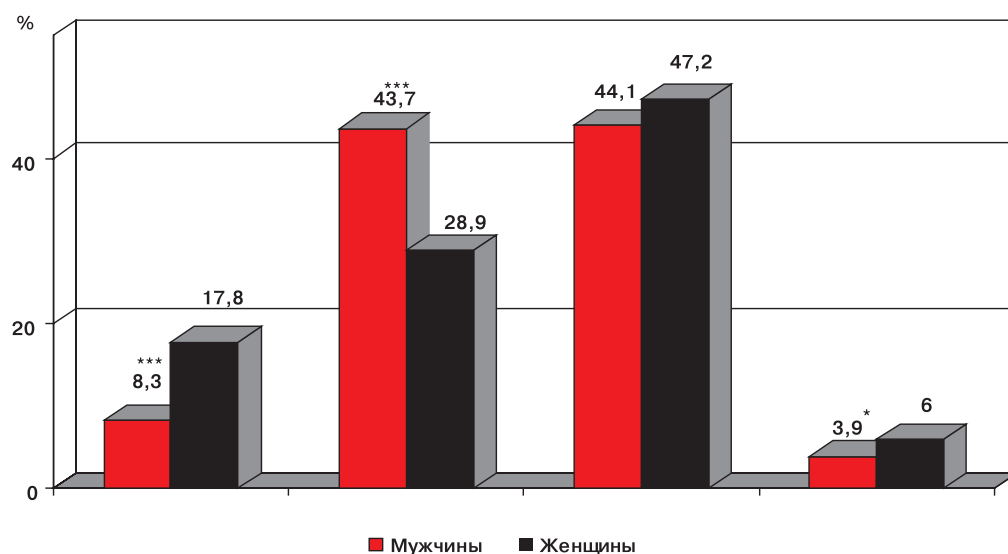
более ФР и/или ПОМ. Таким образом, больные АГ мужчины в целом более отягощены ФР в отдельности, а лечась мужчины – чаще имеют АКС и/или СД, в то время как среди принимающих АГП женщин выше доля лиц с 3 и более ФР и/или ПОМ. Следовательно, лечась по поводу АГ мужчины имеют более тяжелую стадию заболевания по сравнению с аналогичной группой женщин.

На рисунке 4 представлена информация об уровнях АД у больных АГ обоего пола, в т.ч. получающих АГТ. Более двух третей нелечящихся мужчин с АГ (71,7%) имели АГ I степени (ст.), около четверти – II ст. и только 4,2% – АГ III ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Среди нелечящихся больных АГ женщины доли лиц с



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 4 Доля лиц с различными уровнями АД среди больных, не принимающих (I) и принимающих (II) АГП.



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

Рис. 5 Стратификация риска у больных АГ, не получающих АГТ (мужчин - 1482; женщин - 1657).

АГ I и II ст. не отличались от таковых у мужчин, а доля лиц с АГ III ст. больше: 6,3% vs 4,2% среди больных АГ мужчин. Таким образом, больные АГ женщины чаще имели более тяжелую степень АГ, чем мужчины. Следует отметить, что, даже принимая АГП, только 12,9% мужчин и 13,5% женщин контролировали АГ, т.е. имели АД < 140/90 мм рт.ст. Более чем у трети больных, пользующихся АГТ, обоего пола наблюдается АГ I ст., а у половины – II и III ст.

При расчете риска у больных АГ учитывали величину АД, начиная с высокого нормального, наличие ФР, ПОМ и/или АКС, СД. Риск рассчитывался отдельно для больных АГ, принимающих и не принимающих АГТ. В группе больных АГ без АГТ (рисунок 5) доля лиц с низким риском, была в два раза выше среди женщин – 17,8% vs 8,3% среди мужчин. Доля же лиц с умеренным риском, была в полтора раза выше среди больных АГ мужчин – 43,7% vs 28,9% соответственно. Однако число лиц с очень высоким риском оказалось выше среди больных АГ женщин – 6% vs 3,9% среди мужчин. Это согласуется с большей долей у больных женщин АГ III ст.

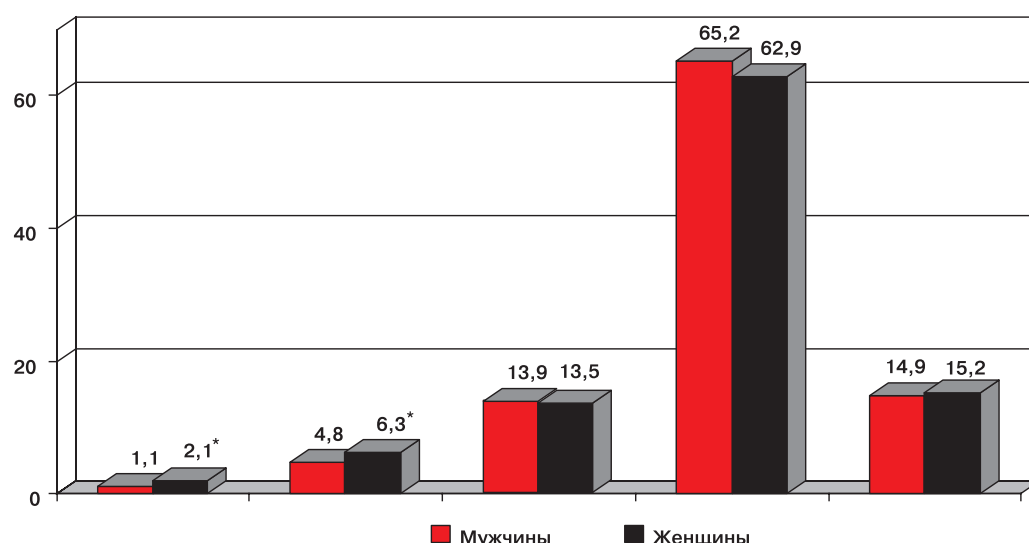
В группе больных АГ, получающих АГТ (рисунок 6) только 1,1% мужчин и 2,1% женщин имели незначимый риск. Лиц с низким риском было больше среди больных женщин – 6,3% vs 4,8% среди мужчин. В то же время, среди них не отмечены различия в числе лиц с умеренным, высоким и очень высоким риском.

Обсуждение

Изложенные выше материалы являются результатом первого этапа мониторинга эпидемиологической обстановки, связанной с АГ, в РФ. Они отражают реальную ситуацию с выявлением и лечением АГ в условиях территориальной поликлиники. Проведенная работа с объединенным массивом данных позволила получить представительную информацию, касающуюся распространенности АГ, ФР, сопутствующих заболеваний и оценить общий сердечно-сосудистый риск у больных АГ в популяции.

Наряду с учетом величин АД, больные АГ обоего пола были разделены на несколько категорий в зависимости от вероятности развития ССО, которые определяются наличием или отсутствием ФР, ПОМ и/или АКС. Очевидно, что выделение четырех категорий общего сердечно-сосудистого риска носит условный характер, поскольку зависит от полноты обследования, которое нереально в условиях территориальной поликлиники. Кроме того, трудно точно определить риск у больных АГ, получающих АГТ.

При оценке распространенности ФР среди лиц с АГ отмечено, что самым частым ФР была НФА (64%), на втором месте у больных мужчин находилось курение (48,1%), а у женщин – ожирение (34,9%). Большая распространенность среди больных АГ мужчин курения, а среди больных женщин ожирения отмечены при обследовании больных АГ в Хабаровске, Надыме



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис. 6 Стратификация риска у больных АГ, получающих АГТ (мужчин - 2175, женщин - 4657).

и Москве [11-13]. В настоящем исследовании больные АГ мужчины имели более низкий уровень образования и чаще употребляли алкоголь по сравнению с женщинами. Ассоциация повышенного АД с низким образовательным статусом, частым потреблением алкоголя и курением была установлена в ряде эпидемиологических исследований [14,15]. Необходимо отметить, что образование в России является самостоятельным фактором, влияющим на прогноз: низкое образование существенно его ухудшает [16].

Полученные результаты в целом соответствуют особенностям распространенности этих ФР среди мужчин и женщин в российской популяции [17]. Однако, среди больных АГ сравнительно с населением России выше распространенность таких ФР как ожирение, ГХС и ниже — курения и потребления алкоголя [11,12,18].

Среди обследованных больных АГ выявлена высокая частота ПОМ: пятая часть пациентов имели ГР, ГЛЖ $> 40\%$, что в значительной степени увеличивает вероятность развития тяжелых осложнений и относит этих больных в группу высокого риска. Известно, что частота распространения ГЛЖ у больных АГ при регистрации ЭКГ колеблется от 46% до 63% в зависимости от критериев, а при ЭхоКГ диагностике — от 13% до 62% [19].

Среди сопутствующих заболеваний у больных АГ обоего пола наиболее часто наблюдаются ССЗ, что согласуется с результатами многих

эпидемиологических исследований, продемонстрировавших сильную и непрерывную зависимость между уровнем АД и риском развития ССЗ [20,21].

Обращает на себя внимание небольшая частота СД у больных АГ обоего пола — около 5%, в то время как в Хабаровске частота СД у больных АГ мужчин составила 7,5%, а у женщин — 12,7% [11]. При исследовании по схеме случай-контроль показано, что распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа (СД-2) у больных АГ, лечившихся и не лечившихся АГП, колеблется от 20% до 30% [22]. В России распространенность СД-2 составляет 6% среди мужчин и 6,9% среди женщин, а НТГ — 5,6% и 13,3% соответственно [23]. Относительно невысокая распространенность СД среди больных АГ в России, очевидно, связана с низким уровнем диагностики, составляющим ~ 50% случаев заболеваний в индустриальных странах. С целью более точно оценить общий сердечно-сосудистый риск у больных АГ, были проанализированы группы лечившихся и нелечившихся пациентов с АГ. Оказалось, что среди нелечившихся мужчин почти в 1,5 раза выше доля лиц с ФР по сравнению с аналогичной группой женщин, а среди получающих АГТ, дополнительно и доля сочетаний ФР с АКС и/или СД. Среди лечившихся женщин было больше лиц с ФР в сочетании с ПОМ. Следовательно, больные АГ мужчины по отягощенности ФР и АКС представляют собой группу с более высоким риском, чем женщины

с АГ. Больные обоего пола, использующие АГТ, по этим же признакам имеют более высокий общий риск по сравнению с больными без лечения. Это отражает неудовлетворительный контроль АГ в первую очередь.

Полученные данные о более высокой частоте АГ III ст. среди женщин совпадают с результатами обследования больных АГ в Хабаровске [11]. В то же время, среди населения Каунаса и Москвы АГ II и III ст. чаще имели место у мужчин [24,25]. Необходимо отметить, что у женщин Москвы частота распространения АГ III ст. была выше среди лиц с низким уровнем образования [25]. Это обстоятельство отмечено среди больных АГ женщин в настоящем исследовании, т.к. в старших возрастных группах большинство лиц с АГ представлено женщинами с низким уровнем образования. Согласно данным обследования российской национальной выборки, с возрастом у женщин снижается эффективность лечения АГ [5].

По результатам крупных эпидемиологических исследований вклад повышенного АД в риск развития ССО считается одним из наиболее значимых [26,27]. Очевидно, что большая доля нелечившихся женщин с АГ среди лиц с очень высоким риском обусловлена большей частотой у них АГ III ст. Целесообразно отметить, что среди тех, кто получал АГТ доля лиц с АГ III ст. становится одинаковой среди мужчин и женщин — ~ 15%; их больше почти в 3 раза аналогичной доли у больных без лечения. Очевидно, что АГП используют только самые тяжелые больные. Это подтверждается и большей долей среди лечатых лиц с АКС и/или СД среди мужчин и с ПОМ — среди женщин. Таким образом, больные АГ обоего пола поздно начинают принимать АГП, при этом мужчины, использующие АГП, чаще имеют III ст. АГ по сравнению с женщинами. Полученные данные близки к результатам обследования больных АГ трудоспособного возраста в г. Нижнем Новгороде, у 50% которых в возрасте до 50-59 лет отсутствовала АГТ, что является основным фак-

тором утяжеления степени АГ, роста числа ПОМ и повышения смертности этих больных [28].

Несмотря на то, что больные женщины лечились чаще чем мужчины (73,8% vs 59,5%), число эффективно леченных среди них почти не отличалось от такового среди мужчин — 13,5% и 12,9% соответственно. Эти данные совпадают с результатами обследования больных АГ в поликлиниках Хабаровска, где не получено различий в эффективности лечения мужчин и женщин — 23,9% и 23,4% соответственно, а также в городских популяциях Томска — 20% среди больных обоего пола и Каунаса — 19,7% и 17,8% среди мужчин и женщин [11,29,24]. При сравнении данных с результатами обследования Российской национальной выборки в конце 90-х годов следует отметить, что мужчины стали в 3 раза чаще лечиться и более чем в 2 раза эффективнее (5,7% vs 12,9%). Женщины, хотя и стали лечиться чаще более чем в 1,5 раза, однако эффективность лечения снизилась с 17,5% до 13,5%. Аналогичные данные о снижении эффективности АГТ у женщин получены в исследовании в Подмоскowie [30]. В целом, эффективность АГТ в России остается низкой: почти 80% лечатых по поводу АГ мужчин и женщин продолжают оставаться в группах высокого и очень высокого риска. Это зависит, очевидно, от неадекватного и позднего начала АГТ. Следует отметить несколько большую эффективность АГТ у больных АГ женщин. Несмотря на большую частоту среди женщин без лечения АГ III ст. и большую долю лиц с очень высоким риском, на фоне АГТ эти показатели соизмеряются с таковыми у мужчин.

Таким образом, АГ в России характеризуется неблагоприятным прогнозом, который обусловлен высокой распространенностью ФР, ПОМ и АКС, а также неэффективной АГТ, что, к сожалению, приводит большинство больных в группу высокого риска и требует не только улучшения выявления и лечения лиц с АГ, но и усиления мероприятий по первичной профилактике ФР.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер проф 2002; 3: 4-8.
2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5(9): 551-8.
3. Kannel WB. Артериальное давление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. JAMA 1996; 275(24): 1571-6.
4. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Проф забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
6. 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: 2560-71.
7. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваск тер проф 2003; 2(3): 17-21.
8. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи. РМЖ 1997; 5(9): 571-6.
9. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Артериальная гипертония, Санкт-Петербург 2001; 7(1), приложение.
11. Шапиро И.А. Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. Кардиоваск тер проф 2002; 1: 16-21.
12. Попов А.И., Токарев С.А., Уманская Е.Л., Буганов А.А. Распространенность артериальной гипертонии и факторов сердечно-сосудистого риска среди населения Крайнего севера. Проф забол укреп здор 2005; 1: 40-3.
13. Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Назаренко И.В. и др. Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертонией в Москве. РКЖ 2003; 5(43): 5-10.
14. Александри А.Л. Связь потребления алкоголя с уровнем артериального давления и ишемической болезнью сердца у мужчин 20-59 лет (эпидемиологическое исследование). Автореф дисс канд мед наук. Москва 1997.
15. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. Кардиология 2001; 4: 39-43.
16. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваск тер проф 2004; 4: 4-11.
17. Константинова О.С. Эпидемиология основных факторов риска ишемической болезни сердца среди мужского и женского населения в возрасте 20-69 лет. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1984.
18. Глезер М.Г. Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж., Соболев К.Э. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертонией. РКЖ 2002; 6: medi.ru/doc/6620603.htm.
19. 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.
20. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. Am J Cardiol 1971; 27: 336-46.
21. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. Arch Intern Med 1993; 153: 598-615.
22. Nilsson P, Lindholm L, Schersten B. Hyperinsulinemia and other metabolic disturbances in well-controlled hypertensive men and women: an epidemiological study of the Dalby population. J Hypertens 1990; 8: 953-9.
23. Cockram CS, Tong PCY. Бремя сахарного диабета 2 типа: эпидемиологическая оценка. Медикография 2004; 26(1): 8-18.
24. Блужас Й., Тамошюнас А. Домаркене С. и др. Динамика основных факторов риска ишемической болезни сердца среди населения Каунаса за 20 лет (по данным программы МОНИКА). Кардиология 2004; 10: 25-31.
25. Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Баланова Ю.А. и др. Динамика распространенности артериальной гипертонии среди мужского и женского населения Москвы с 1984 по 2001 г. Проф забол укреп здор 2002; 4: 15-9.
26. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертонии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России, стран СНГ и Прибалтийских государств (кооперативное исследование). Тер архив 1994; 1: 54-7.
27. Wilson PWF, Kannel WB. Hypertension, other risk factors and the risk of cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 1.2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1995: 99-114.
28. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Васин С.В. Эффективна ли терапия пациентов с артериальной гипертонией в Нижегородской области? Готовы ли мы перейти к современным гипотензивным средствам? РМЖ 2001; 9(18): 747-9.
29. Карпов Р.С., Трубачева И.А., Перминова О.А. Популяционные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения Томска. Кардиоваск тер проф 2004; 3, ч.1: 15-23.
30. Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д. Социально-экономический статус и сердечно-сосудистая система. Популяционное 5-летнее проспективное исследование. Росс нац конгр кардиол. Томск 2004; 73-4.

В работе мониторинга АД принимали участие медицинские работники следующих Федеральных округов (ФО) Российской Федерации:

Центральный ФО: Руководитель Константинов В.В., ответственный исполнитель Иванов В.М. Данные представили: Белгородская область (отв. Алферов П.К.); Брянская область (отв. Серков В.К.); Смоленская область (отв. Милягин В.А.); Воронежская область (отв. Фурменко Г.И.); Калужская область (отв. Босанько О.Б.); Курская область (отв. Калесникова О.Е.); Орловская область (отв. Григорьева Т.В.); Тульская область (отв. Макарова В.П.). Северо-Западный ФО: Руководитель Шляхто Е.В., ответственные исполнители Карпенко М.А., Андреянова Е.А. Данные представили: Архангельская область (отв. Галашевская Л.А.); Калининградская область (отв. Дембицкая А.Ф.); Мурманская область (отв. Паничев Д.В.); Республика Карелия (отв. Татарко Н.И. и Швеи М.П.); Новгородская область (отв. Бачманов А.А.); Ненецкий АО (отв. Нечаева Е.Г.). Южный ФО: Руководитель Катальническая А.И. Данные представили: Ростовская область и Республика Северная Осетия-Алания. Приволжский ФО: Руководитель Довголевский П.Я., ответственный исполнитель Шамьонов М.Р. Данные представили: Республика Башкортостан (отв. Карамова И.М.); Республика Удмуртия (отв. Чернышова Н.Ю.); Республика Чувашия (отв. Винокур Т.Ю.); Кировская область (отв. Ведерников В.А.). Уральский ФО: Руководитель Волкова Э.Г.; ответственный исполнитель Левашов С.Ю. Данные представили: Курганская область (отв. Спирина И.Д.); Свердловская область (отв. Строкин А.А.); Тюменская область (отв. Кузнецов В.А.). Сибирский ФО: Руководитель Карпов Р.С., ответственный исполнитель Волкова Т.Г. Данные представили: Красноярский край (отв. Шульман В.А.); Омская область (отв. Гусаров А. И.); Читинская область (отв. Баженов Е.А.). Дальневосточный ФО: Руководитель Сулейманов С.Н. Ответственный исполнитель Ушакова О.В. Данные представил: Хабаровский край.

Поступила 01/07-2005

Оценка кислородного обеспечения физической нагрузки при лечении периндоприлом больных артериальной гипертензией

В.И. Маколкин, Ш.З. Замбахидзе, Д.А. Напалков, Т.Н. Апанасенко

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Oxygen support of physical stress in perindopril-treated hypertensive patients

V.I. Makolkin, Sh.Z. Zambakhidze, D.A. Napalkov, T.N. Apanasenko

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить и оценить с помощью метода спироэргометрии основные показатели кислородного обеспечения физической нагрузки (ФН) у больных артериальной гипертензией и их динамику под действием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла в составе моно- и комбинированной терапии.

Материал и методы. 30 больных (17 женщин и 13 мужчин, средний возраст $55,1 \pm 8,4$ года) с уровнем систолического артериального давления (САД) 140-180 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) 90-110 мм рт.ст. Длительность заболевания — $5,4 \pm 2,2$ лет. В связи с наличием поражения органов-мишеней все больные имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты. Монотерапия периндоприлом в течение 12 недель приводит к нормализации АД в покое и при ФН, достоверному увеличению анаэробного порога и кислородного пульса при незначительной положительной динамике максимального поглощения кислорода, максимальной минутной вентиляции легких и дыхательного резерва. Комбинированная терапия периндоприла в сочетании с небивололом и индапамидом сопровождается достоверной положительной динамикой всех показателей кислородного обеспечения ФН. При выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать выполненный больным объем ФН: если максимальные значения кислородного ее обеспечения достигаются при величинах $< 50\%$ от должных величин, то более предпочтительной является комбинированная терапия с добавлением диуретика и β -адреноблокатора.

Заключение. Периндоприл в моно- и комбинированной терапии у больных гипертонической болезнью обеспечивает достоверное улучшение показателей кислородного обеспечения ФН.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, спироэргометрия, периндоприл.

Aim. To study and assess, with spiroergometry method, main parameters of physical stress (PS) oxygen (O_2) support in arterial hypertension (AH) patients receiving combined and monotherapy with an ACE inhibitor perindopril.

Material and methods. The study included 30 patients (17 females, 13 males; mean age 55.1 ± 8.4 years) with systolic blood pressure (SBP) 140-180 mm Hg, and diastolic blood pressure (DBP) 90-110 mm Hg. Mean AH duration was 5.4 ± 2.2 years. Due to target organ damage, all participants had high cardiovascular event risk.

Results. Twelve-week perindopril monotherapy resulted in BP normalization at rest and in PS, significant increase of anaerobic threshold and O_2 pulse, as well as in non-significant improvement of peak O_2 consumption, maximal minute lung ventilation, and breath reserve. Combination of perindopril and nebivolol or indapamide resulted in improving of all PS O_2 support parameters. Choosing antihypertensive therapy, individually achieved PS level should be taken into account: if maximal O_2 support levels are achieved in $>50\%$ of predicted PS, combined therapy with diuretics and beta-blockers is optimal.

Conclusion. Perindopril as combined and monotherapy significantly improved PS O_2 support parameters in patients with essential arterial hypertension.

Key words: Essential arterial hypertension, spiroergometry, perindopril.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 248-77-15

e-mail: bokuchava_shor@mail.ru

Согласно международным и отечественным рекомендациям целью лечения эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) — гипертонической болезни (ГБ), является не только нормализация артериального давления (АД), но и предотвращение или хотя бы замедление прогрессирования поражения органов-мишеней (ПОМ), а также возникновения сердечно-сосудистых и почечных осложнений, т.к. в большом числе многоцентровых исследований убедительно доказано существование тесной связи между риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и величиной АД [1-3,5]. Нагрузочные тесты в течение многих лет применяются у больных кардиологического профиля в упрощенном варианте (велоэргометрия) для определения толерантности к физической нагрузке (ФН) сердечно-сосудистой системы, выявления скрытой коронарной патологии, определения функционального класса (ФК) стенокардии и сердечной недостаточности (СН) [6-11].

Уменьшение гипертензивной реакции со стороны АД при ФН является одним из показателей эффективности лечения АГ. Вместе с тем прогностически важным показателем высокой вероятности возникновения ССО и увеличения смертности у больных АГ является также низкое максимальное потребление кислорода (VO_{2max}) и невысокая субмаксимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) на высоте ФН [4,14]. У больных АГ снижение VO_{2max} и низкая толерантность к ФН связаны с уменьшением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) и отсутствием существенного снижения периферического сосудистого сопротивления (ПСС) при ФН [12,13]. Фармакологическое воздействие должно быть направлено на то, чтобы увеличить сосудистый кровоток и аэробный метаболизм в сочетании со стратегией на удержание или увеличение сократительной функции ЛЖ [12].

Известно немного работ о влиянии антигипертензивных препаратов и дозированной ФН на показатели кислородного обеспечения у больных АГ. При регулярных аэробных ФН у больных АГ наблюдаются достоверное снижение АД в покое и при достижении анаэробного порога (АТ), а также увеличение VO_{2max} , кислородного пульса (O_2 -pulse) и уменьшение повышенного содержания фибриногена в плазме крови [15,16]. Влияние β -адреноблокаторов зависит от их селективности и назначенной дозы препарата. У физически активных лиц одно-

кратный прием β -адреноблокатора достоверно снижает максимальное систолическое АД (САД_{макс.}) на высоте ФН (время наступления крайней усталости). При этом в зависимости от селективности β -адреноблокаторов на 15-20% уменьшается ЧСС и на 5-25% — поглощение кислорода, как в покое, так и при ФН [12,17,18]. Практически отсутствуют данные о влиянии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) на VO_{2max} и другие показатели кислородного обеспечения ФН. Учитывая тенденцию к проведению комбинированной терапии ГБ, представляет интерес сравнение влияния монотерапии и сочетания ИАПФ с другими препаратами не только на АД, но и на показатели кислородного обеспечения ФН [19-21].

Цель данного исследования — оценка с помощью метода спироэргометрии основных показателей кислородного обеспечения ФН у больных АГ и их динамики под действием ИАПФ периндоприла в составе моно- и комбинированной терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных, 17 женщин и 13 мужчин, средний возраст $55,1 \pm 8,4$ года с ГБ II стадии согласно классификации экспертов ВОЗ/МОАГ, 1999, и уровнем САД 140-180 мм рт.ст. и/или ДАД 90-110 мм рт.ст. Длительность заболевания — $5,4 \pm 2,2$ лет. В связи с наличием ПОМ все больные имели высокий риск ССО. В исследование не были включены лица с симптоматической и злокачественной АГ и другими хроническими заболеваниями, требующими соответствующего постоянного лечения. За несколько дней до исследования отменялась предшествующая антигипертензивная терапия. При подъемах АД по необходимости назначался нифедипин (10 мг) или клофелин (0,00015 мг).

Всем больным выполняли спирографию, используя компьютерный спироанализатор (Пневмотахометр — ЭТОН-22 фирмы «Интер-Этон»), с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$), индекса Тиффно, объемных максимальных скоростей потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ — 75%, 50% и 25% ($МОС_{75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{25}$). Далее анализировались отношения полученных фактических значений к должным, выраженным в процентах, и определения степени выраженности патологических изменений. Таким образом, у больных исключались нарушения вентиляционной функции легких и вычислялась максимально произвольная вентиляция легких (МВЛ) на основе эмпирического отношения — $МВЛ = ОФВ_1 \times 35$ для расчета дыхательного резерва (ДР), который определялся по формуле:

$$ДР = \frac{МВЛ - V_{e\max}}{МВЛ} \times 100\%$$

Кардиопульмональный тест выполняли на эргоспирометре (CS-200, SCHILLER, Швейцария) со ступенчатой непрерывно-возрастающей велоэргометрической

ФН (каждая ступень = 25 Ватт) с постоянной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ), автоматизированным измерением АД; тест прекращали при резком повышении АД (САД — до 220 мм рт.ст. или ДАД — до 120 мм рт.ст.). Если АД не достигало указанных величин, нагрузочный тест прекращали при достижении субмаксимальных значений ЧСС — 85% от максимальной ЧС, вычисленной по формуле $210 - (\text{возраст} \cdot 0,65)$. При анализе полученных результатов оценивали максимальные значения выполненной ФН (W), величину ФН при достижении анаэробного порога W(AT), минутную вентиляцию легких (Ve), потребление кислорода (VO_2), O_2 -pulse, выраженные в процентах от должных величин с поправкой на пол, рост, вес и возраст, потребление кислорода на кг веса ($\text{VO}_2/\text{кг}$, мл/мин/кг), прирост потребления кислорода на прирост ЧСС ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{ЧСС}$, мл), работоспособность (W/кг), двойное произведение (ДП) = САД_{макс.} • ЧСС_{макс.}). По критериям, разработанным Wasserman K, et al 1994 [22], неинвазивным методом определялся респираторный АТ.

Всем 30 больным был назначен периндоприл (Престариум®; Лаборатории Сервье, Франция) 1 раз в сутки, утром между 8 и 10 часами; начальная доза препарата в зависимости от степени подъема АД колебалась от 4 до 8 мг/сут. 14 больных получали периндоприл в режиме монотерапии (1 подгруппа) и 16 больных (2 подгруппа) — в режиме комплексной терапии (в сочетании с диуретиком и β-адреноблокатором). Эффективность терапии контролировалась офисным измерением АД в дневное время. В промежутках между визитами к врачу пациенты осуществляли регулярный контроль самочувствия, АД и ЧСС с ведением дневников. Антигипертензивный эффект оценивался как достаточный при достижении оптимальных

величин АД (120-130/70-80 мм рт.ст.). Через 10 дней после начала лечения при неадекватном контроле АД к терапии периндоприлом добавляли комбинацию диуретика (индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут. Арифон ретард®, Лаборатории Сервье, Франция) и β-адреноблокатора (небиволола — 5 мг/сут.). К завершению исследования средняя доза периндоприла составила $5,7 \pm 2,0$ мг. Через 12 недель лечения контрольную спироэргометрию повторяли.

Результаты обрабатывались с использованием стандартных непараметрических методов статистического анализа с помощью программы SPSS 7.0. Данные представлены в виде перцентилей (25th-median-75th).

Результаты и обсуждение.

Больные, получавшие моно- и комбинированную терапию, достоверно не отличались по возрасту, антропометрическим данным и продолжительности АГ. Во 2 подгруппе преобладали больные с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 67% (80%) и II степенью АГ (50%). Среди пациентов 1 подгруппы преобладали dipper (70%), over-dipper (25%), non-dipper (5%); во 2 подгруппе — non-dipper (48%), dipper (33%), over-dipper (19%).

По исходным данным спироэргометрии больные обеих подгрупп достоверно не различались (таблица 1). Однако пациенты 2 подгруппы до начала лечения достигали своих максимальных значений кислородного обеспечения

Таблица 1

Спироэргометрические показатели у больных АГ в зависимости от проводимой терапии

Параметры	Монотерапия	Комбинированная
Рост (м)	1,64(1,58-1,76)	1,69(1,63-1,72)
Вес (кг)	74,0(67,0-79,0)	81,0(78,0-86,3)
Возраст (лет)	52,5(45,3-62,8)	54,0(52,8-61,0)
Длительность АД	1,2±0,4	1,5±0,5
АГ II ст.	42%	50%
ФВ<67%	17%	80%
W (Ватт, %)	63,0 (57,0-76,0)	48,5* (39,5-59,0)
VO_2max (мл/кг/мин)	15,3 (13,2-21,1)	13,1 (12,6-15,1)
VO_2max (%)	54,0 (43,8-70,3)	45,5 (42,0-51,2)
Ve max (%)	68,0 (60,0-78,0)	63,0 (44,7-70,7)
АТ (%)	47,5 (41,5-52,3)	46,0 (36,2-47,5)
W_{AT} , %	47,5 (37,0-52,5)	39,5 (31,3-50,0)
ДР (%)	42,0 (35,5-51,0)	41,0 (28,2-53,0)
O_2 -pulse (%)	51,0 (46,0-64,5)	54,5 (46,0-60,0)
ДП	329 (289-363)	318 (283-340)
САД покоя, мм рт.ст.	130 (130-140)	147 (1320-159)
ДАД покоя, мм рт.ст.	90 (90-100)	95 (82-100)
САД макс. нагрузки, мм рт.ст.	210 (200-220)	215 (202-239)
ДАД макс. нагрузки, мм рт.ст.	110 (100-115)	105 (100-108)
Работоспособность (W/кг)	1,6 (1,3-1,9)	1,7 (1,5-1,8)
$\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{ЧСС}$ (мл)	14,5 (10,8-18,2)	14,4 (12,5-22,1)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

ФН при выполнении достоверно более низкого объема работы ($p < 0,05$). Отсутствовали отличия по максимальным значениям САД и ДАД на высоте ФН, но пациенты 2 подгруппы достигали максимальных величин АД при более низких значениях ФН и таким образом имели более ранний патологический подъем АД.

Пациенты обеих подгрупп исходно характеризуются циркуляторно-метаболическим типом ограничения физической работоспособности. У них отмечалось раннее достижение АТ (49,0%), низкий АТ (47,5%) и индекс отношения прироста потребления кислорода к приросту ЧСС (15,6 мл) в сочетании с высоким ДР (41,0%).

Была отмечена динамика спироэргометрических данных на фоне антигипертензивной терапии (в режиме моно- и комбинированной терапии).

В обеих подгруппах больных после 12-недельного лечения отмечено достоверное снижение не только САД, ДАД в покое (к моменту начала контрольного спироэргометрического исследования), но и максимальных величин САД и ДАД при ФН, причем во 2 подгруппе этот показатель оказался < 100 мм рт.ст. (в среднем 95

мм рт.ст.), приближаясь к таковому у здоровых лиц (таблица 2). Это свидетельствует о более эффективном влиянии комбинации препаратов, несмотря на то, что больные 2 подгруппы были «тяжелее» по состоянию.

В 1 подгруппе были достигнуты достоверное повышение объема выполненной работы и работоспособности и статистически недостоверное увеличение некоторых показателей кислородного обеспечения ФН — VO_2max , $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{ЧСС}$ по сравнению с больными 2 подгруппы, получавшими комбинированную терапию. Отмечено достоверное увеличение АТ и $W_{\text{АТ}}$ в %, $\text{O}_2\text{-pulse}$ при незначительном увеличении ДР (таблица 2). Следовательно, повышение толерантности к ФН у больных 1 подгруппы было обусловлено, в первую очередь, более поздним переходом на анаэробный путь метаболизма без возрастания физиологической эффективности работы.

При комбинированной терапии у больных 2 подгруппы была достигнута достоверная положительная динамика по всем показателям кислородного обеспечения ФН, а также по показателю физиологической эффективности работы (таблица 2). Это свидетельствует о большей

Таблица 2

Спироэргометрические показатели, полученные в группе больных АГ на фоне ФН до начала лечения и через 12 недель моно- и комбинированной терапии периндоприлом

Параметры	Моноterapia		Комбинированная	
	До лечения	Через 12 недель	До лечения	Через 12 недель
W (Ватт, %)	63,0 (57,0-76,0)	71,0* (64,0-87,5)	48,5 (39,5-59,0)	79,5* (65,8-97,0)
VO_2max (мл/кг/мин)	15,3 (13,2-21,1)	17,3 (14,4-21,9)	13,1 (12,6-15,1)	18,3* (16,6-19,7)
VO_2max (%)	54,0 (43,8-70,3)	54,0 (44,5-68,2)	45,5 (42,0-51,2)	59,5* (55,5-71,8)
Ve max (л/мин)	40,9 (35,7-53,2)	44,0 (36,7-80,2)	48,2 (34,5-53,2)	72,3* (53,7-73,7)
Ve max (%)	68,0 (60,0-78,0)	67,0 (52,0-88,5)	63,0 (44,7-70,7)	94,0* (68,5-101,5)
АТ (%)	47,5 (41,5-52,3)	52,0* (45,0-64,5)	46,0 (36,2-47,5)	56,5* (55,3-67,5)
$W_{\text{АТ}}$, %	47,5 (37,0-52,5)	56,0* (42,5-60,5)	39,5 (31,3-50,0)	62,5* (57,3-70,8)
ДР (%)	42,0 (35,5-51,0)	46,0 (37,0-55,5)	41,0 (28,2-53,0)	56,5* (41,8-71,3)
$\text{O}_2\text{-pulse}$ (%)	51,0 (46,0-64,5)	60,0* (50,0-73,0)	54,5 (46,0-60,0)	65,5 (58,5-97,3)
ДП	329 (289-363)	310 (288-342)	318 (283-340)	254* (190-289)
САД покоя	130 (130-140)	110* (110-127)	147 (1320-159)	115* (103-120)
ДАД покоя	90 (90-100)	80* (76,2-80,0)	95 (82-100)	80 (80-80)
САД мак.	210 (200-220)	200* (195-205)	215 (202-239)	195* (168-200)
ДАД мак.	110 (100-115)	100* (90-100)	105 (100-108)	95* (90-100)
Работоспособность $W/\text{кг}$	1,63 (1,34-1,99)	2,01* (1,54-2,38)	1,7 (1,5-1,8)	2,6* (1,8-3,5)
$\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{ЧСС}$ (мл)	14,5 (10,8-18,2)	16,9 (14,5-20,7)	14,4 (12,5-22,1)	18,6 (14,3-26,0)

Примечание: * - $p < 0,05$.

эффективности комбинированной терапии в отношении устранения циркуляторно-метаболических расстройств, несмотря на большую выраженность этих расстройств у больных 2 подгруппы, нуждавшихся в комбинированной антигипертензивной терапии в силу большой стабильности АГ.

В таблице 3 представлены данные относительно прироста (или снижения) исследуемых показателей: АД, физической работоспособности, кислородного обеспечения у больных обследованных подгрупп. В обеих подгруппах был достигнут удовлетворительный антигипертензивный эффект. По результатам контрольных офисных измерений АД отмечено его достоверное снижение: САД — на 20,0 (10,0-20,0) мм рт.ст. и ДАД — на 12,5 (10,0-20,0) мм рт.ст. в 1 подгруппе; САД — на 30,0 (20,0-43,8) мм рт.ст. и ДАД — на 15,0 (2,5-20,0) мм рт.ст. во 2 подгруппе.

Хороший антигипертензивный эффект периндоприла у всех больных, только у пациентов 2 подгруппы, получавших комбинированную терапию, удалось существенно улучшить кислородное обеспечение нагрузки (таблица 3): у них достоверно возрастал объем выполненной ФН (ΔW % при $p < 0,001$), VO_2 max ($p < 0,001$), ДР ($p < 0,05$), O_2 -pulse ($p < 0,05$), большие величины АТ ($p < 0,001$) достигались при большем объеме выполненной работы, увеличивалась работоспособность ($p < 0,05$). Достоверное различие между больными обеих подгрупп отмечено так-

же и по степени уменьшения ДП ($p < 0,05$). Можно предположить, что при комбинированной терапии повышение работоспособности связано не только со снижением системного АД, но и с обеспечением наиболее адекватного взаимодействия между центральными и периферическими механизмами поддержания АД у относительно более тяжелой категории больных.

Полученные в работе результаты позволяют высказать предположение относительно нескольких аспектов комбинированной терапии АГ. Добавление к ИАПФ диуретика, как известно, способствует более выраженному антигипертензивному эффекту; добавление β -адреноблокатора к ИАПФ, как указывается в существующих международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ, не ведет к дополнительному антигипертензивному эффекту. Вместе с тем одновременное назначение β -адреноблокатора оказывает весьма благоприятное влияние на лучшую переносимость ФН у больных АГ с низким АТ, которым показана комбинированная антигипертензивная терапия.

Выводы

- У больных АГ I-II степеней монотерапия периндоприлом в течение 12 недель приводит к нормализации АД в покое и при ФН, что сопровождается достоверным увеличением

Таблица 3

Сравнение спирозэргометрических показателей при ФН у больных, получавших моно- и комбинированную терапию периндоприлом

Параметры	Монотерапия	Комбинированная
W (Ватт, %)	0 (0-13,0)	32,5** (20,0-42,8)
VO_2 max (%)	3,0 (1,0-5,0)	16,5** (7,0-24,5)
АТ (%)	1,0 (0-6,5)	17,0** (9,5-23,0)
W_{AT} , %	0 (0-14,0)	23,0** (7,25-39,5)
ДР (%)	0 (0-11,8)	16,5* (8,0-23,5)
O_2 -pulse (%)	2,0 (0-10,3)	13,5* (2,3-47,3)
САД покоя, мм рт.ст.	-20,0 (10,0-20,0)	-30,0 (20,0-43,8)
ДАД покоя, мм рт.ст.	-12,5 (10,0-20,0)	-15,0 (2,5-20,0)
САД макс., мм рт.ст.	-10,0 (0-30,0)	-30,0 (12,5-43,0)
ДАД макс., мм рт.ст.	-10,0 (0-12,5)	-10,0 (6,3-13,8)
ДП	-12,0 (0-38,0)	-19,5* (2,0-90,5)
Работоспособность W/кг	0,4 (0,1-0,5)	0,8* (0,1-1,9)
$\Delta O_2/\Delta ЧСС$ (мл)	1,0 (0-2,0)	2,4 (0,3-7,3)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

АТ и O_2 -pulse при незначительной положительной динамике VO_{2max} , Ve_{max} и ДР.

- Дополнительное назначение небиволола и индапамида ретарда сопровождается достоверной положительной динамикой всех показателей кислородного обеспечения ФН.
- При назначении антигипертензивной тера-

пии необходимо учитывать выполненный больным объем ФН: если максимальные значения ее кислородного обеспечения достигаются при величинах $< 50\%$ от должных, то более предпочтительна комбинированная терапия с добавлением диуретика и β -адреноблокатора.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 6: 4-8.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure. Arch Intern Med 1997 157: 2413-46.
4. Pardaens K, Reybrouck T, Thijs L, Fagard R. Prognostic significance of peak oxygen uptake in hypertension. Med Sci Sports Exerc 1996; 28(7): 794-800.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения. Москва 2001; 208 с.
6. Bruce RA, Fisher LD, Pettigrew M, Chaitman BR: ST segment elevation with exercise: A marker for poor ventricular function and poor prognosis. Circulation 1998; 77: 897-905.
7. Guidelines for exercise testing. A report of the Joint American of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing): Schlant RC, Blomqvist CG, Brandenburg RO, et al. Special report. Circulation 1986; 74: 653-67A.
8. Hochreiter C, Borer JS. Exercise testing in patients with aortic and mitral valve disease: Current applications. Cardiovasc Clin 1983; 13: 291-300.
9. Sox HC, Lichtenberg B, Garbar AM. The role of exercise testing in screening for coronary artery disease (see comments). Ann Intern Med 1989; 110: 456-69.
10. Vasek JL, Valentin-Stone P, Wolfe M, Davis WR. The value of standardized exercise testing in the noninvasive evaluation of mitral stenosis. Am J Med Sci 1986; 292: 335-43.
11. Zhang YY, Sietsema KE, Wasserman K. Kinetics of O_2 uptake and heart rate following maximal effort exercise in chronic heart failure. Am J Resp Crit Care Med 1994; 149(4): P11 A785.
12. Goodman JM, Holloway RM. Impaired cardiopulmonary response to exercise in moderate hypertension. Can J Cardiol 1992; 8(4): 363-71.
13. Modesti PA, Olivo G, Pestelli F. Anaerobic metabolism in hypertensive patients during exercise stress test. Am J Hypertens 1994; 7(5): 469-73.
14. Omiya K. Expired gas analysis – focused on VO_2 max and anaerobic threshold. J Rinsho Byori 1996; 44(7): 605-10.
15. Bettega D, Zanettini R, Ferretti M. Physical training exercise reduces the plasma levels of fibrinogen in subjects with mild hypertension. Ann Ital Med Int 1995; 10(3): 167-70.
16. Nakamura M, Itoh H, Ikeda C. The efficacy of aerobic exercise therapy on hypertensive patients. Ann Acad Med Singapore 1992; 21(1): 38-41.
17. Derman WE, Sims R, Noakes TD. The effects of antihypertensive medications on the physiological response to maximal exercise testing. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19(Suppl)5(1): S122-7.
18. Shah PK, Lakhota M, Chittora M. Cardiovascular response to dynamic treadmill exercise in patients with essential hypertension before and after therapy with atenolol or captopril. J Assoc Physicians Ind 1990; 38(10): 781-4.
19. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий. РМЖ 2003; 2: 5-11.
20. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carrutys SG. Effects of intensive blood pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the hypertensive Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
22. Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Pennsylvania. 2 издание 1994; В.

Поступила 30/09-2005

Возможности применения антагониста АТ₁ рецепторов, эпросартана, у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

А.В. Шабалин¹, Е.Н. Гуляева², А.С. Криковцов²

¹Новосибирская государственная медицинская академия. Новосибирск; ²Клиническая больница №1 ГУИН Минюста РФ по Кемеровской области. Кемерово, Россия

Angiotensin receptor-1 antagonist eprosartan in patients with mild to moderate arterial hypertension

A.V. Shabalin¹, E.N. Gulyaeva², A.S. Krikovtsov²

¹Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk; ²Clinical Hospital No.1, Central Administration for execution control, Ministry of Justice of the Russian Federation. Kemerovo, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность эпросартана мезилата при лечении больных артериальной гипертензией (АГ) I-II ст.

Материал и методы. Обследовали 28 больных АГ I-II ст., риском 2-3 (20 мужчин, 8 женщин) в возрасте 28-56 лет (средний возраст – 40,0±1,3). Всем пациентам в течение 8 недель проводили монотерапию эпросартаном в дозе 600 мг/сут однократно. Исходно и через 8 недель лечения оценивали показатели суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления, проводили стресс-эхокардиографию с использованием пробы «математический счет», исследовали когнитивные функции и качество жизни согласно шкале SF-36.

Результаты. Монотерапия эпросартаном ассоциировалась с умеренным антигипертензивным и симпатолитическим эффектами, со снижением выраженности диастолической дисфункции, выявляемой при психоэмоциональном стрессе и отсутствием отрицательного воздействия на когнитивные процессы у обследуемых пациентов.

Заключение. Эпросартан можно успешно использовать в качестве препарата выбора при терапии тех больных эссенциальной АГ I-II ст., чья профессиональная деятельность связана с особыми требованиями к высшим нейропсихическим функциям.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, психоэмоциональный стресс, когнитивные функции, эпросартан.

Aim. To study clinical effectiveness of eprosartan mesylate in treating patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 28 patients (20 males, 8 females) with Stage I-II AH, risk 2-3, aged 28-56 years (mean age 40.0±1.3), were examined. All participants received eprosartan monotherapy (600 mg once per day) for 8 weeks. At baseline and 8 weeks later, 24-hour ECG and blood pressure (BP) monitoring, stress echocardiography with counting test, cognitive functions and quality of life (SF-36 Questionnaire) assessments were performed.

Results. Eprosartan monotherapy was associated with moderate antihypertensive and sympatholytic effects, decreased diastolic dysfunction during psycho-emotional stress, and no negative influence on cognitive processes.

Conclusion. Eprosartan could be used for treating patients with Stage I-II essential AH, whose professional activity demands intact superior neuro-psychic functions.

Key words: Essential arterial hypertension, psycho-emotional stress, cognitive functions, eprosartan.

Согласно последним Европейским рекомендациям 2003 по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), антагонисты АТ₁ рецепторов сохраняют свое место среди анти-

гипертензивных препаратов [7]. Фармакодинамика, механизм действия и антигипертензивная эффективность этого класса препаратов достаточно изучена [13,15], однако ряд вопросов,

связанных с их применением, остается открытым. Антагонист AT_1 рецепторов, эпросартана мезилат (Теветен®, Солвей Фарма, Германия), обладает способностью блокады рецепторов AT_1 ангиотензина II (АТII) в сосудистой стенке, и поэтому оказывает дополнительное действие на общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Это позволило некоторым авторам предположить, что эпросартан может быть эффективным при лечении стресс-индуцированной АГ. В настоящее время по этой проблеме опубликовано ограниченное число исследований, однако их результаты нередко являются трудно сопоставимыми вследствие использования авторами различных маркеров стресс-реактивности. В связи с высокой распространенностью АГ среди трудоспособного населения, повышенное внимание исследователей в последние годы уделяется состоянию когнитивного статуса этих больных и его динамике, связанной с антигипертензивной терапией [8]. В литературе также отсутствуют данные по изменению психофизиологических процессов у работающих людей с АГ, получающих в качестве антигипертензивной терапии эпросартан.

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение клинической эффективности эпросартана (Теветена®), его воздействия на стресс-реактивность и когнитивные функции у больных I–II степенями (ст.) АГ в процессе терапии на протяжении 8 недель.

Материал и методы

До начала исследования все его участники дали письменное информированное согласие, содержание которого вместе с протоколом исследования было рассмотрено и утверждено локальным этическим комитетом. В исследование включили 28 больных АГ I–II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, риском 2–3, из которых 20 — мужчин и 8 — женщин в возрасте 28–56 лет (средний возраст — $40,0 \pm 1,3$), не получавших до этого регулярной антигипертензивной терапии. Среди включенных в исследование 16 (57%) больных имели I ст., 12 (43%) — II ст. АГ. Длительность заболевания составила в среднем $8,3 \pm 1,2$ лет. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у кровных родственников среди обследованных были выявлены у 13 (46%) пациентов. 15 (54%) больных имели вредную привычку курения, у 13 (46%) лиц, согласно данным стандартного обследования, обнаружены признаки поражения органов-мишеней (ПОМ). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $29,54 \pm 0,72$ кг/м². В исследование не включали больных с сопутствующими заболеваниями и/или ассоциированными состояниями, способными изменить вегетативный и гуморальный статус. К ним, в частности, относили больных с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки,

злокачественными новообразованиями, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, черепно-мозговыми травмами, с состояниями после острого нарушения мозгового кровообращения, наличием ишемической болезни сердца (ИБС) и постинфарктного кардиосклероза, глобальными и сегментарными нарушениями сократительной способности миокарда и клапанной регургитацией выше I ст., ритмом несинусового происхождения, по данным стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), тахикардией с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >100 ударов в 1 минуту.

Всем пациентам на протяжении 8 недель назначали монотерапию антагонистом AT_1 рецепторов эпросартана мезилатом в дозе 600 мг/сут. однократно. Динамические исследования были выполнены 22 (75,5%) больным. Верификацию диагноза АГ осуществляли в соответствие с рекомендациями ВОЗ/МОАГ 1999. Бифункциональное суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и артериального давления (СМАД) выполняли с использованием системы «Инкарт» (Россия) с оценкой параметров variability ритма сердца (ВРС) в исходном состоянии и после 8 недель лечения. Обследуемые пациенты придерживались при этом привычного режима дня. Длительность мониторинга составляла 24 часа, за период ночи принимали реальное время ночного сна. Запись и обработку сигнала осуществляли в соответствие с рекомендациями Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии 1996. Расчет ВРС производили посредством анализа последовательности RR интервалов синусового происхождения длительностью 300 секунд с шагом в 1 минуту. Рассчитывали следующие стандартные временные и спектральные параметры в дневные и ночные периоды: SDNN index (мс) — среднее 5-минутных стандартных отклонений всей записи, RMSSD (мс) — среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий, pNN50 — доля смежных RR интервалов, межинтервальные различия которых >50 мс.

Спектральный анализ осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с расчетом спектральной плотности мощности по следующим частотным диапазонам: очень низкие частоты (VLF) в диапазоне — 0,0033–0,04 Гц, низкие (LF) — 0,04–0,15 Гц, высокие (HF) — 0,15–0,4 Гц. Оценивали также общую мощность спектра (TP) и отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей (LF/HF). Вычисляли значения мощности низко- и высокочастотных компонентов спектра, выраженные в нормализованных единицах (LF н.е., HF н.е.) и отражающие относительный вклад каждого из компонентов в общую мощность спектра. В процессе амбулаторного СМ регистрацию АД производили с интервалом 15 минут в дневное время и 30 минут в ночное. Определяли среднее систолическое АД дневное (ср.САДд), среднее систолическое АД ночное (ср.САДн), среднее диастолическое АД дневное (ср.ДАДд), среднее диастолическое АД ночное (ср.ДАДн), суточный индекс (СИ) для систолического (СИ САД) и диастолического (СИ ДАД) АД, индекс времени гипертензии САД днем (ИВ САДд), индекс времени гипертензии САД ночью (ИВ САДн), индекс времени гипертензии ДАД днем (ИВ ДАДд), индекс времени гипертензии ДАД ночью (ИВ ДАДн), вариабельность САД днем (Var.САДд), вариабельность САД ночью (Var.САДн), вариабельность ДАД днем (Var.ДАДд), вариабельность ДАД ночью (Var.

ДАДн), учитывали также время и скорость утреннего подъема (УП) АД. Циркадный индекс АД (СИ) оценивали с учетом рекомендаций Международной согласительной конференции по непосредственному амбулаторному мониторингованию АД 1990 и интерпретации результатов исследования [6]. Всем пациентам выполняли эхокардиографическое доплеровское (доплерЭхоКГ) исследование на ультразвуковом сканере «Acuson»-128 XP/10с с расчетом основных структурно-функциональных параметров сердца согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии (ASE): ударного объема (УО), минутного объема кровообращения (МОК), ОПСС, конечного диастолического давления в полости левого желудочка (КДД ЛЖ), максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости предсердной систолы (А), отношения Е/А.

Математический анализ ритма сердца проводили ручным способом согласно методике Р.М.Баевского [1] с оценкой показателей: моды (Мо), ее амплитуды (АМо), размаха колебаний R-R интервалов (ΔX) и индекса напряжения регуляторных систем (ИНРС) как основных показателей, отражающих вагосимпатический баланс в регуляции сердечного ритма [1].

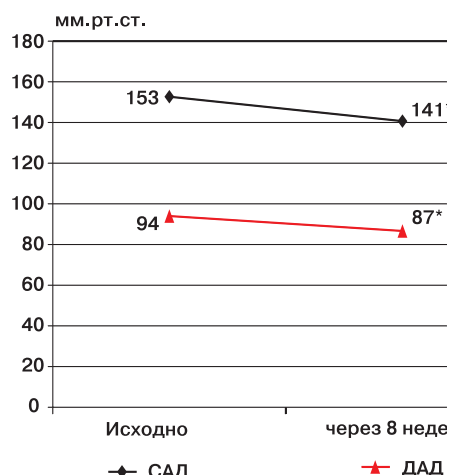
В качестве теста, имитирующего острый ментальный стресс, использовали психоэмоциональную нагрузочную пробу «математический счет» (МС). Тест представлял собой устное вычитание однозначного числа (7) из трехзначного (624) с переключением внимания в условиях дефицита времени, помех и критики работы исследуемого [17]. Комплексную оценку состояния гемодинамики и математический анализ ритма сердца производили всем пациентам, включенным в исследование, в исходном состоянии, на высоте нагрузки и на 5 минуте периода восстановления.

Функциональное состояние высших психических функций оценивали по следующим показателям: шкале уровня внимания — «корректирующей пробе», пробе Мюнстерберга [4], оценке состояния памяти — определению объема кратковременной памяти (ОКП) по количеству правильно заполненных и воспроизведенных двузначных цифр из 10, предъявляемых испытуемому на экране дисплея на протяжении 30 секунд [5]. Функцию восприятия и подвижности нервных процессов оценивали с учетом времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), используя при этом анализ реакции выбора из двух альтернатив. Зрительные стимулы применяли в случайном порядке с интервалом 2-5 секунды [3]. Анализировали также состояние координации движений в качестве показателей уравновешенности — стабильности реакций. Изучали реакцию на движущийся объект (РДО) с оценкой степени преобладания возбуждения или торможения и уравновешенности нервных процессов [2]. Во избежание влияния исследователя на результаты тестирования, использовали компьютерные варианты тестов, которые проводили в утренние часы исходно и по истечении 8 недель приема препарата. Качество жизни (КЖ) оценивали согласно данным анкеты SF-36.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и линейного корреляционного анализа с помощью программы STATISTICA, версия 5.5. Данные представлены в виде $M \pm m$, где m — среднеквадратическая ошибка.

Результаты и обсуждение

Монотерапия эпросартаном, начиная со 2 недели, сопровождалась стабильным снижением САД и ДАД (рисунок 1). Процент ответа на антигипертензивную терапию составил для САД — 48% и ДАД — 52%; САД снизилось на 7,1% ($p < 0,05$), ДАД — на 7,4% ($p < 0,05$).



Примечание: *, ** — значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно.

Рис. 1 Динамика офисного АД в процессе 8-недельной терапии эпросартаном.

Показатели СМАД у больных АГ в процессе терапии эпросартаном представлены в таблице 1. У больных АГ I-II ст., риском 2-3 монотерапия этим препаратом оказалась высоко эффективной: снизились среднесуточные значения АД и индексы АГ. Этот факт является важным в связи с доказанной значимостью метода СМАД в диагностике риска ПОМ при АГ [11] и прогнозе исхода заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что представленная динамика выявлена у работающих пациентов, чей уровень АД может быть связан с феноменом «job strain» [16].

В таблице 2 представлены данные по ВРС в процессе монотерапии эпросартаном. Применение эпросартана ассоциировано с достоверным уменьшением соотношения низко- и высокочастотных составляющих спектра, за счет увеличения мощности составляющих НФ. Как известно, НФ в большей степени отражает состояние тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и, таким образом, представленная динамика свидетельствует об усилении вагосимпатических характеристик в регуляции сердечного ритма в ответ на терапию.

Таблица 1

Показатели СМАД у больных АГ
в исходном состоянии и через 8 недель
терапии эпросартаном

Показатели	Исходно	Через 8 недель
	n=28	n=22
Ср.САДд	135,80±1,46	128,14***±1,52
Ср.САДн	119,50±1,52	112,58***±1,60
Ср.ДАДд	84,05±0,96	78,71***±1,01
Ср.ДАДн	71,14±0,94	68,82±0,99
ИВ САДд	47,10±1,54	31,16***±1,60
ИВ САДн	55,16±1,44	48,90***±1,40
ИВ САДд	38,55±2,12	30,16***±2,20
ИВ ДАДн	28,74±1,88	23,44*±1,90
Вар.САДд	15,04±0,42	14,16±0,58
Вар.САДн	15,60±0,30	15,10±0,50
Вар.ДАДд	11,13±0,41	10,40±0,52
Вар.ДАДн	9,43±0,40	9,10±0,46

Примечание: *, **, *** - значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

В ряде исследований показано, что блокаторы рецепторов АПГ обладают способностью модифицировать эффекты физического и психоэмоционального стресса, снижая уровень АД и сократительную функцию сердца [15]. Авторы при этом использовали различные определения стресс-реактивности, подразумевая под ней как «пиковые» значения показателей во время выполнения стресс-тестов, так и их динамику по сравнению с состоянием покоя.

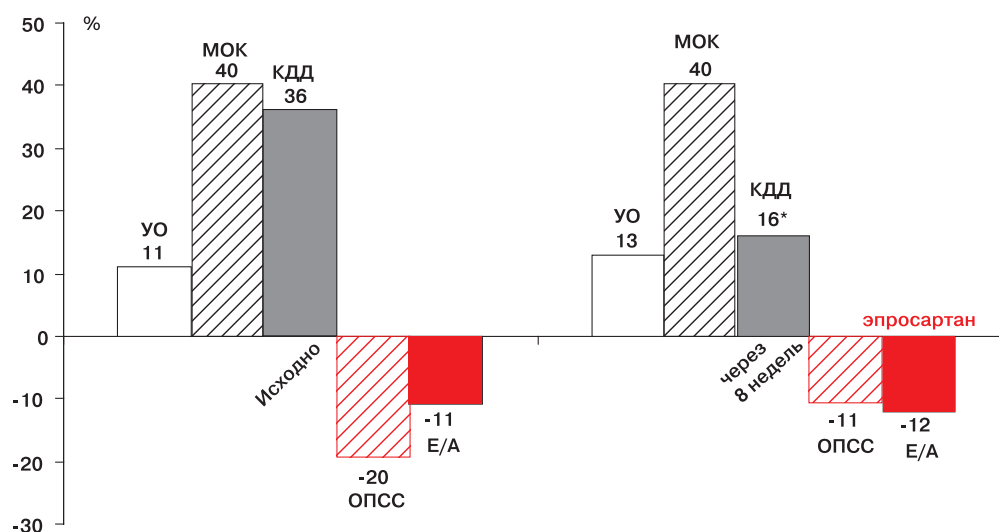
Таблица 2

Показатели суточной ВРС у больных АГ
исходно и через 8 недель монотерапии
эпросартаном

Показатели	Исходно	Через 8 недель
	n=28	n=22
VLF, мс ²	1164,15±124,50	1062,78±118,12
LF, мс ²	560,14±56,10	640,15±62,80
HF, мс ²	128,60±12,14	214,18***±28,60
LF/HF	5,71±0,65	2,98**±0,72
Тр, мс ²	1860,08±112,30	1928,83±112,46
VEh, количество	109,60±17,06	118,14±19,05

Примечание: **, *** - значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

В таблице 3 и на рисунке 2 представлены значения гемодинамических показателей и неинвазивных маркеров стресс-реактивности у больных АГ в процессе выполнения моделированного психоэмоционального стресса – пробы «МС» исходно и через 8 недель терапии эпросартаном. Оказалось, что монотерапия этим препаратом на протяжении 8 недель коррелировала с уменьшением показателей, отражающих гиперактивацию симпатического отдела ВНС – АМО, ИНРС, снижением САД и ДАД, оцененных при выполнении пробы «математический счет». Это является свидетельством значимого симпатолитического и стресс-лимитирующего эффекта препарата. Показатели гемодинами-



Примечание: * - значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$.

Рис. 2 Изменения показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных АГ I-II ст. при проведении пробы «МС» через 8 недель монотерапии эпросартаном.

Таблица 3

Показатели стресс-реактивности у больных АГ в процессе выполнения пробы «МС» через 8 недель лечения эпросартаном

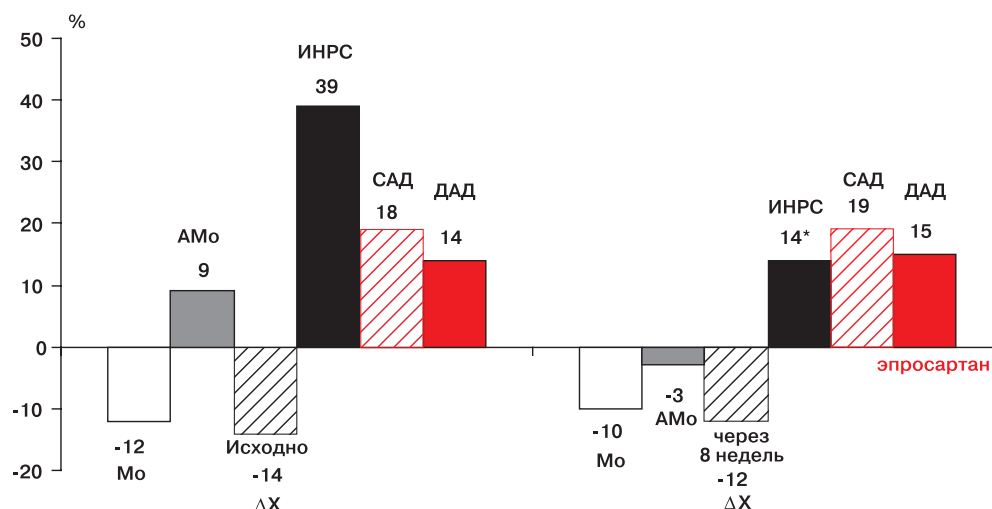
Показатели	До лечения		Через 8 недель лечения	
	n=22		n=22	
	Нагрузки			
	Покой	«МС»	Покой	«МС»
Мо, (%)	0,85±0,03	0,75±0,02	0,86±0,03	0,77±0,02
АМо, (%)	38,0±1,6	41,4±1,6	34,1±2,3	32,9**±2,8
ΔХ, (с)	0,12±0,01	0,10±0,01	0,12±0,02	0,11±0,01
ИНРС (у.е.)	188,2±23,2	261,3±19,4	165,0±58,5	188,3*±31,2
САД (мм рт.ст.)	146,2±1,9	172,1±1,5	138,6**±1,8	162,2**±1,6
ДАД (мм рт.ст.)	92,6±1,2	104,8±0,7	83,2***±1,4	95,6***±1,2
УО (мл)	94,12±2,90	104,50±3,10	94,30±2,55	106,10±3,20
МОК (у.е.)	6,55±0,28	9,20±0,35	6,40±0,30	8,96±0,42
ОПСС (дин•сек)	1,42±0,04	1,14±0,04	1,28±0,05	1,14±0,05
Е/А (у.е.)	0,99±0,05	0,88±0,04	1,02±0,05	0,90±0,06
КДД (мм рт.ст)	12,50±0,98	17,02±1,24	12,10±0,92	14,05*±0,74

Примечание: *, **, *** - значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p<0,05$; $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

ки продемонстрировали, что эпросартан в дозе 600 мг/сут. однократно достоверно снижает стресс-индуцированную, диастолическую дисфункцию ЛЖ. Рядом авторов доказано, что длительная терапия блокаторами АТ₁ рецепторов приводит к снижению уровня норадреналина в крови [14] и уменьшает симпатoadреналовый ответ на стресс [15].

На рисунке 3 отражена динамика стресс-реактивности у больных АГ в процессе терапии

эпросартаном на протяжении 8 недель. Оказалось, что степень стресс-индуцированного прироста САД и ДАД после этого периода лечения существенно не изменялась. Однако произошло существенное, более чем в 2 раза, снижение степени прироста ИНРС, что может быть расценено как уменьшение симпатoadреналовой реакции в ответ на стресс [1]. Заслуживает внимания факт ассоциации терапии эпросартаном со степенью снижения прироста КДД в процессе выполне-



Примечание: * - значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p<0,05$.

Рис. 3 Динамика стресс-реактивности у больных (в %) в процессе терапии эпросартаном.

Таблица 4

Когнитивные функции у больных АГ исходно и после 8-недельной монотерапии эпросартаном

Показатели		Исходно n=28	Через 8 недель n=21
ПЗМР (мс)		296,12±3,80	293,40±5,14
СЗМР (мс)		430,13±14,82	433,16±16,88
Координация		72,10±4,25	75,12±5,60
РДО	Объем опережений (%)	122,50±9,40	110,14±11,16
	Объем опаздываний (%)	77,83±7,09	88,50±9,30
Памяти	Коэффициент точности	99,02±0,20	98,12±0,40
	Объем информации	6,48±0,15	6,70±0,22
Проба Мюнстерберга, (сек)		7,10±0,55	6,80±0,64
Корректирующая проба, (сек)		297,45±5,56	291,40±6,14
Корректирующая проба, ошибки		4,80±0,91	4,90±1,12

Таблица 5

Динамика показателей КЖ у больных АГ исходно и после 8-недельного лечения эпросартаном

Показатели	Исходно n=28	Через 8 недель n=25
Физическое функционирование	79,9±4,5	86,3±2,6
Рольные ограничения вследствие физических проблем	54,5±3,8	58,9±2,8
Физические боли	51,1±3,6	60,2*±2,1
Восприятие общего состояния здоровья	42,1±2,6	47,6±1,9
Энергичность/жизнеспособность	55,5±2,9	63,4*±2,7
Социальное функционирование	68,6±2,9	72,3±2,6
Рольные ограничения вследствие эмоциональных проблем	74,5±3,5	78,3±2,9
Психическое здоровье	51,1±2,8	55,3±1,9

Примечание: * - значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$.

ния пробы «МС». В ряде исследований отмечено, что АТII, содержащийся в головном мозге, участвует в регуляции АД и когнитивных функций людей [9]. В этой связи была проанализирована связь 8-недельной терапии эпросартаном с динамикой психофизиологических процессов у наблюдаемых пациентов (таблица 4). Прием препарата не вызывал достоверного изменения когнитивных процессов. Это, с учетом умеренного стресс-лимитирующего эффекта, может служить основанием для выбора эпросартана в качестве лекарственного средства для терапии мягкой АГ у людей, чья профессиональная деятельность связана с особыми требованиями, предъявляемыми к высшим нейропсихическим функциям.

Научные обзоры последних лет уделяют серьезное внимание КЖ больных при антигипертензивной терапии [12]. В ряде исследований подтверждена валидность анкеты SF-36 [10],

которая была использована в настоящем исследовании (таблица 5). Оказалось, что монотерапия АГ эпросартаном, ассоциирована с уменьшением чувства восприятия физических болей и повышением энергичности. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности антагониста АТ₁ рецепторов эпросартана в терапии больных с I–II ст. АГ, риском 2–3. Препарат в терапевтических дозах обладал умеренным стресс-лимитирующим эффектом и не оказывал негативного воздействия на когнитивные процессы у обследуемых пациентов.

Выводы

- Монотерапия эпросартана мезилатом больных АГ I–II ст. в течение 8 недель в дозе 600 мг/сут. приводит к с умеренному антигипертензивному и симпатолитическому эффектами, о снижению степени выражен-

ности диастолической дисфункции, выявляемой при психоэмоциональном стрессе; отрицательного воздействия на когнитивные процессы у обследуемых пациентов не отмечается.

- Эпросартан может быть успешно использован в качестве препарата выбора при терапии тех больных АГ, чья профессиональная деятельность связана с особыми требованиями к высшим нейропсихическим функциям

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.Н., Клецкин С.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Москва 1984; 157 с.
2. Васильев А.В. Психофизиологические основы профотбора и профориентации. 1976; 100 с.
3. Горев А.С., Семенова О.А. Влияние индивидуальных особенностей ЦНС на эффективность формирования релаксационных навыков при использовании биологической обратной связи у детей 9-10 лет. Физиол чел 2003; 29(4): 61-4.
4. Дьякович М.П., Казакова П.В. Влияние условий производства полиэтиленовой пленки на некоторые психофизиологические показатели и состояние здоровья работающих. Физиол чел 2002; 28(5): 88-91.
5. Козак Л.М., Коробейникова Л.Г., Коробейников Г.В. Физическое развитие и состояние психофизиологических функций у детей младшего школьного возраста. Физиол чел 2002; 28(2):35-43.
6. Ольбинская Л.И., Ханаева Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий. Руководство для врачей и студентов старших курсов 1997; 35 с.
7. Guidelines for the management of AHESH ESC 2003. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
8. Alves de Moraes S, Szklo M, Knopman D, Sato R. The relationship between temporal changes in blood pressure and changes in cognitive function: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Prev Med 2002; 35(3): 258-63.
9. Armando I, Seltzer A, Bregonzio C, Saavedra JM. Stress and angiotensin II: novel therapeutic opportunities. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2003; 2(6): 413-9.
10. Bardage C, Jsacson D. Hypertension and health — related quality of life an epidemiological study in Sweden. J Clin Epidemiol 2001; 54 (2): 172-81.
11. He H, Sun Y, Zhou B. The relationship of variability of blood pressure with cardiac structure and functions in hypertension. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2001; 22(4): 296-9.
12. Rake EC, Breeze E, Flechter AE. Quality of life and cough on antihypertensive treatment: a randomized trial of eprosartan, enalapril and placebo. J Hum Hypertens 2001; 15(12): 863-7.
13. Rothermund L, Pinto YM, Vetter R, et al. Effects of angiotensin II sub-type 1 receptor blockade on cordial fibrosis and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} handling in hypertensive transgenic rats overexpressing the Ren 2 gene. J Hypertens 2001; 19(18):1465-72.
14. Ruiz-Gayo M, Somoza B, Bravo R, et al. Chronic losartan treatment decreases angiotensin II — mediated facilitation of noradrenaline release in the caudal artery of spontaneously hypertensive rats. Life Sci 2000; 17; 67(26): 3153-62.
15. Sakalyte G, Kavoliuniene A, Vainoras A, Jurkevicius R. Hypotensive effects of telmisartan on blood pressure during rest and exercise in patients with mild and moderate arterial hypertension. Medicina, Kaunas 2002; 38(9): 901-9.
16. 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.
17. Steptol A, Sawade Y, Vogege G. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. Circulation 1991; 83(Suppl. II): 14-24.

Поступила 12/01-2005

Корригированная ортогональная векторкардиография в диагностике легочной гипертензии

Е.С. Юрасова, Т.А. Сахнова, И.Е. Чазова, Н.А. Царева¹, С.Н. Авдеев¹, О.Ю. Атьков²

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава, ¹НИИ пульмонологии Росздрава, ²Департамент здравоохранения ОАО «РЖД». Москва, Россия

Corrected orthogonal vectorcardiography in pulmonary hypertension diagnostics

E.S. Yurasova, T.A. Sakhnova, I.E. Chazova, N.A. Tsareva¹, S.N. Avdeev¹, O.Yu. At'kov²

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, ¹Research Institute of Pulmonology, Russian Federal Agency of Health and Social Development; ²Health Care Department, Russian Railroad Service. Moscow, Russia

Цель. Определить возможности корригированной ортогональной векторкардиографии (ВКГ) в диагностике увеличения правых отделов сердца при различных формах легочной гипертензии (ЛГ).

Материал и методы. Проводилось ВКГ исследование с использованием корригированной ортогональной системы отведений Макфи-Парунгао у 77 пациентов в возрасте 14-77 лет: 35 больных первичной ЛГ (ПЛГ), 42 больных вторичной ЛГ (ВЛГ) на фоне врожденных (ВПС) и приобретенных (ППС) пороков сердца и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ).

Результаты. По данным ВКГ признаки увеличения правого предсердия у больных различными формами ЛГ наблюдались в 80,5%, а правого желудочка — в 90,9% случаев. Наиболее часто увеличение правых отделов сердца имело место у пациентов с ПЛГ — в 94,3%. Частота увеличения правых отделов сердца при ХОБЛ составляла 80%, при ВПС и ППС — 59,1%. Информативными ВКГ-критериями диагностики увеличения правых отделов сердца при ЛГ были пространственная площадь петли Р, диаметр петли Р в плоскости наилучшего приближения и суммарный показатель амплитуды зубцов R в отведении z и S в отведении x.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать метод ВКГ для оценки правых отделов сердца у больных различными формами ЛГ.

Ключевые слова: первичная и вторичная легочная гипертензия, векторкардиография, диагностика, гипертрофия правых отделов сердца

Aim. To assess potential of corrected orthogonal vectorcardiography (VCG) in diagnostics of right heart dilatation in various pulmonary hypertension (PH) forms.

Material and methods. VCG examination was performed with corrected orthogonal lead system by MacFee-Parungao, in 77 patients aged 14-77 years: 35 individuals with primary PH (PPH), 42 participants with secondary PH (CPH) due to congenital and acquired valve disease (CVD, AVD), or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Results. According to VCG results, right atrium dilatation was observed in 80.5% of PH patients, right ventriculum dilatation — in 90.9%. Prevalence of right heart dilatation was maximal in PPH — 94.3%, being lower in COPD (80%), CVD, and AVD (59.1%). VCG predictors of right heart dilatation in PH were: P loop spatial area, P loop diameter in optimal approach plane, and total R wave amplitude regarding z and S in lead x.

Conclusion. According to the results obtained, VCG method could be recommended for right heart size assessment in patients with various PH forms.

Key words: Primary and secondary pulmonary hypertension, vectorcardiography, diagnostics, right heart hypertrophy.

Введение

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является изучение функционального состояния сердца у больных с различными формами легочной гипертензии (ЛГ). Особый интерес представляет первичная легочная гипертензия (ПЛГ) — редкое, быстро прогрессирующее, сосудистое заболевание неизвестной этиологии [7-10]. Поражение мелких артерий легких при ПЛГ приводит к увеличению давления в легочной артерии (ЛА) и, следовательно, к расширению правых камер сердца.

Выявление признаков увеличения правых отделов сердца на ранних стадиях развития заболевания и оценка их состояния в динамике являются трудной диагностической задачей. В настоящее время существует единственный метод, позволяющий точно определить давление в ЛА — катетеризация правых отделов сердца. Однако тяжесть состояния больных ограничивает использование этого метода, особенно при повторных исследованиях.

Регистрация электрических процессов в миокарде с помощью традиционной электрокардиографии (ЭКГ) остается до сих пор одним из основных методов диагностики сердечной патологии. Ограниченность возможностей этого исследования в определении различных форм патологических изменений камер сердца привела к широкому применению векторкардиографии (ВКГ) как простого неинвазивного метода [5,6,12,13]. Следует отметить, что ЭКГ-признаки появляются только при достаточно выраженной гипертрофии правых отделов сердца; в то время как с помощью ВКГ можно диагностировать эти изменения на более ранних стадиях [1,3,4,11].

Целью данного исследования явилось определение возможности корригированной ортогональной ВКГ в диагностике увеличения правых отделов сердца при различных формах ЛГ.

Материал и методы

Под динамическим наблюдением находились 77 больных в возрасте 14-77 лет (средний возраст $43,7 \pm 14,1$). Среди больных ЛГ 44 (57,1%) — женщины и 33 (42,9%) — мужчины. Продолжительность заболевания на момент обращения в среднем составила $12,7 \pm 8,3$ года. В контрольную группу вошли 34 относительно здоровых лиц (25 женщин, 9 мужчин) в возрасте 21-58 лет (средний возраст $34,8 \pm 8,0$).

Все больные были разделены на следующие группы:

1 группа — 35 больных ПЛГ (22 женщины, 13 мужчин), среди которых выделены пациенты с летальным исходом заболевания — 15 больных;

2 группа — 22 больных вторичной ЛГ (ВЛГ) (18 женщин и 4 мужчины) — 16 пациентов с врожденными (ВПС) и 6 пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС). До обследования у 16 больных была проведена хирургическая коррекция пороков сердца.

3 группа — 20 больных ВЛГ (4 женщины и 16 мужчин) с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ).

Диагноз ЛГ устанавливали на основании данных общеклинического — анамнез, жалобы, физикальное обследование, и инструментальных исследований — рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, фонокардиография (ФКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и доплеровское исследование, перфузионная сцинтиграфия легких с ^{99m}Tc , радионуклидная флебография нижних конечностей, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и крупных сосудов, электронно-лучевая томография (ЭЛТ) грудной клетки, а также катетеризация правых отделов сердца и ЛА с помощью катетера Свана-Ганца. Диагноз ПЛГ выставляли после исключения всех вторичных причин развития ЛГ.

Всем пациентам была выполнена ВКГ с использованием корригированной ортогональной системы отведений Макфи-Парунгао [2]. ЭКГ сигналы регистрировались и вводились в компьютер с частотой дискретизации 500 Гц с использованием кардиорегистратора фирмы «Альфоника» (Россия-Швеция). При помощи пакета программ, разработанного в Отделе новых методов диагностики НИИК им. А.Л. Мясникова, из 10-секундной записи выбирали представительный комплекс QQRST, проводили его разметку в автоматическом режиме (при необходимости с ручной коррекцией), определяли границы зубца Р, комплекса QRS и конец зубца Т.

При анализе ВКГ оценивались следующие параметры пространственных петель Р, QRS: продолжительность, пространственная площадь, диаметр в плоскости наилучшего приближения и интегральный вектор петли Р; пространственная площадь, площадь в горизонтальной плоскости, суммарный показатель и максимальный вектор петли QRS.

Результаты и обсуждение

Критериями ВКГ для увеличения правого предсердия (ПП) служат различные характеристики петли Р — продолжительность (tr), диаметр в плоскости наилучшего приближения (Dp), интегральный вектор (Ap) и пространственная площадь (Sp). Было установлено, что наиболее часто у больных ЛГ изменялись Sp и Dp — в 61 (79,2%) из 77 случаев. Показатели tr и Ap были изменены несколько реже — в 38 (49,4%) и 53 (68,8%) случаев, соответственно.

Об увеличении правого желудочка (ПЖ) свидетельствовали отклонения таких показателей ВКГ как пространственная площадь петли QRS ($S_{QRS\ x y z}$), площадь петли QRS в горизонтальной плоскости ($S_{QRS\ x z}$), суммарный показатель амплитуды зубцов R в отведении z и S в отведении x ($R_z + S_x$) и максимальный вектор петли QRS ($M_{QRS\ x y z}$).

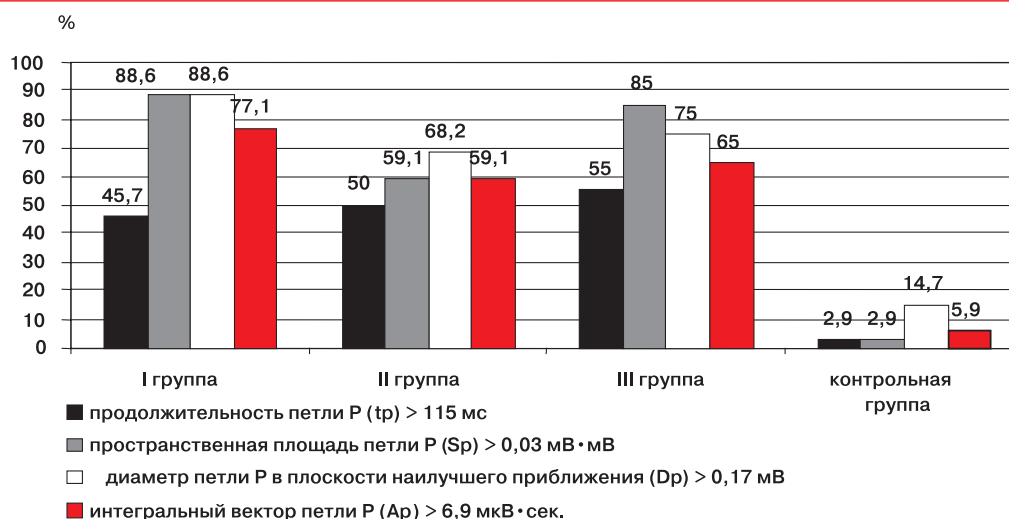


Рис. 1 Частота отклонений различных параметров петли P по результатам ВКГ у больных ЛГ.

Среди указанных характеристик наиболее часто — у 58 (75,3%) из 77 пациентов, имело место увеличение суммарного показателя $Rz+Sx$. $SQRS$ хуз и $MQRS$ хуз были увеличены у половины больных ЛГ — у 40 (51,9%) и у 39 (50,6%) пациентов, соответственно. Удельный вес пациентов с измененными показателями $SQRS$ хз составлял 41,6% (32 из 77 пациентов).

Расчеты показали, что при выбранных пороговых значениях у больных с ПЛГ и ВЛГ чувствительность ВКГ достигает 74,1%, специфичность — 72,7%, а диагностическая точность — 73,5%.

Таким образом, по данным ВКГ у 62 (80,5%) из 77 больных ЛГ были обнаружены признаки увеличения ПП и у 70 (90,9%) больных — признаки увеличения ПЖ.

В контрольной группе такие отклонения регистрировались в единичных случаях; средние значения этих показателей значительно

отличались от таковых у больных ЛГ, что далее представлено по группам наблюдения.

ПЛГ (1 группа)

Увеличение tp отмечалось у 16 (45,7%) из 35 больных ПЛГ (рисунок 1). Однако средние значения этого показателя в основном не превышали нормальные значения, составляя $111,9 \pm 11,2$ мс при норме < 115 мс (таблица 1). Только у больных ПЛГ с летальным исходом заболевания, tp была $>$ нормы — $117,6 \pm 7,4$ мс.

Sp была увеличена у 31 (88,6%) из 35 больных 1 группы. Следует отметить, что у всех умерших (в 100% случаев) имели место высокие значения Sp , в среднем $0,11 \pm 0,02$ мВ·мВ. У выживших больных ПЛГ также часто регистрировали увеличение данного показателя — в 80% случаев; средние показатели у них также оставались высокими — $0,058 \pm 0,006$ мВ·мВ, но достоверно меньше, чем у умерших ($p < 0,05$).

Таблица 1

Средние значения показателей ВКГ у больных ЛГ ($M \pm m$)				
Показатели	1 группа n=35	2 группа n=22	3 группа n=20	Контрольная группа n=34
tp , Мс	$111,3 \pm 12,3$	$114,4 \pm 11,3$	$110,3 \pm 8,3$	$100,4 \pm 7,5$
Sp , мВ·мВ	$0,080 \pm 0,011^*$	$0,041 \pm 0,004^*$	$0,044 \pm 0,005^*$	$0,019 \pm 0,002$
Dp , мкВ	$0,410 \pm 0,322^*$	$0,231 \pm 0,070^*$	$0,211 \pm 0,091^*$	$0,132 \pm 0,049$
Ap , мкВ·сек	$11,6 \pm 5,2^*$	$7,2 \pm 3,2^*$	$7,4 \pm 2,9^*$	$3,8 \pm 1,7$
$SQRS$ хуз, мВ·мВ	$7,1 \pm 3,8^*$	$2,9 \pm 1,5^*$	$2,0 \pm 1,8$	$1,8 \pm 0,5$
$SQRS$ хз, мВ·мВ	$4,8 \pm 1,6^*$	$2,0 \pm 0,7$	$4,0 \pm 1,2^*$	$1,2 \pm 0,3$
$Rz+Sx$, мВ	$3,4 \pm 0,5^*$	$2,1 \pm 0,5^*$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,6 \pm 0,05$
$MQRS$ хуз, мВ	$2,7 \pm 0,5^*$	$1,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,06$	$1,8 \pm 0,05$

Примечание: * достоверное различие с показателями контрольной группы, $p < 0,05$

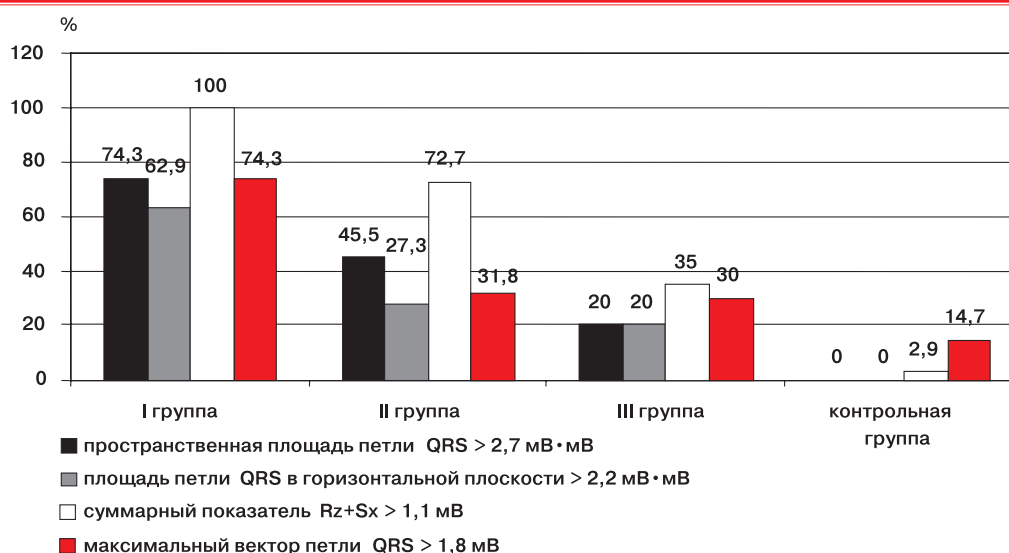


Рис. 2 Частота отклонений различных параметров петли QRS по данным ВКГ у больных ЛГ.

Аналогичная тенденция отмечалась в отношении Dr. Самые высокие показатели были у больных ПЛГ с летальным исходом заболевания — $0,5 \pm 0,3$ мВ.

У всех 15 (100%) умерших и у 12 (60%) выживших больных ПЛГ показатели Ar оставались высокими $14,2 \pm 5,7$ мкВ·сек; $9,6 \pm 4,5$ мкВ·сек.

Наиболее часто у пациентов фиксировалось увеличение Rz+Sx (рисунок 2). Важно отметить, что при ПЛГ его увеличение зафиксировано у всех 35 (100%) больных. Обращало на себя внимание, что у них средние значения данного показателя более чем в 3 раза превышали норму, составляя $3,4 \pm 0,5$ мВ.

S QRS хуз и M QRS хуз были увеличены у 26 (74,3%) больных. Увеличение S QRS хуз регистрировалось чаще у больных ПЛГ с летальным исходом заболевания — у 14 (93,3%) из 15, чем у выживших — у 12 (60%) из 20 пациентов. Но средние ее показатели были несколько $> (6,5 \pm 3,3 \text{ мВ} \cdot \text{мВ})$, чем у последних ($7,5 \pm 4,1 \text{ мВ} \cdot \text{мВ}$), хотя и превышали нормальные значения более чем в 2 раза.

M QRS хуз также был чаще увеличен у больных ПЛГ с летальным исходом — у 13 (86,7%) из 15 vs 13 (65%) из 20 у выживших больных ПЛГ. Средние значения данного показателя соответственно составляли $2,8 \pm 0,6$ и $2,7 \pm 0,4$ мВ. Изменения M QRS хуз были зарегистрированы в 14,7% случаев в контрольной группе.

Удельный вес пациентов с измененными показателями площади петли S QRS хз составлял 62,9% (22 из 35 пациентов). Средний уро-

вень этого показателя превышал нормальные значения и составлял $4,8 \pm 1,6 \text{ мВ} \cdot \text{мВ}$. Было установлено, что чаще изменения S QRS хз наблюдались у умерших больных ПЛГ в 80% случаев (12 из 15) vs 50% случаев среди выживших больных ПЛГ (10 из 20).

Таким образом, наиболее информативными ВКГ-критериями для диагностики увеличения правых отделов сердца при ЛГ оказались Sp, Dr и Rz+Sx (рисунок 3).

По данным ВКГ у 33 (94,3%) из 35 больных ПЛГ были обнаружены признаки увеличения ПП и у 34 (97,1%) — признаки увеличения ПЖ. При этом увеличение ПП наблюдалось у всех (100%) умерших и 18 (90%) из 20 выживших больных ПЛГ. Важно отметить, что увеличение ПЖ имело место также у всех пациентов с летальным исходом. Удельный вес пациентов с увеличением ПЖ среди выживших больных ПЛГ составлял 95% (19 из 20 больных).

ВЛГ на фоне порока сердца (2 группа)

Во 2 группе наблюдения увеличение tr отмечалось у половины обследованных — 11 (50%) из 22 больных, но средние значения этого показателя не превышали норму, составляя $114,4 \pm 11,3$ мс. Примерно с такой же частотой была увеличена Sp — у 13 (59,1%) больных. Зафиксировано некоторое повышение ее средних значений до $0,041 \pm 0,04 \text{ мВ} \cdot \text{мВ}$. Установлено, что у 15 (68,2%) больных ППС Dr превышал нормальные значения, и их уровень составлял $0,23 \pm 0,07 \text{ мВ}$.

Удельный вес больных ППС с повышенными показателями Ar был равен 59,1%;

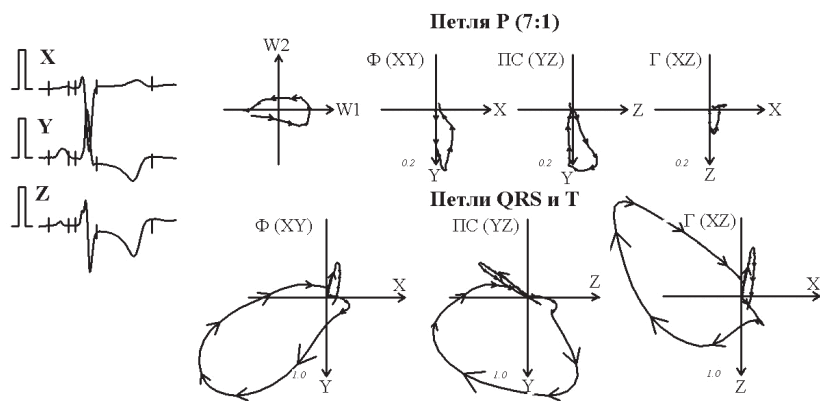


Рис.3 Пациентка А. Диагноз: ПЛГ. Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана, нарушение кровообращения II А. Сердечное давление в ЛА (СДЛА) 80 мм рт.ст.; tp 105 мсек; Dp 0,27 мВ; Sp xyz 0,04 мВ • мВ; Ap 11,2 мВ • сек; $SQRS$ xyz 3,84 мВ • мВ; $SQRS$ xz 2,25 мВ • мВ; $MQRS$ xyz 2,3 мВ; $Rz+Sx$ 2,54 мВ.

их средний уровень также был высоким – $7,2 \pm 3,2$ мВ • сек.

Среди показателей, свидетельствовавших об увеличении ПЖ у этой группы больных, чаще находили отклонения суммарного показателя $Rz+Sx$. Важно отметить, что если при ПЛГ его увеличение наблюдалось у всех обследованных, то при ППС только у 72,7% больных. При ПЛГ средние значения данного показателя более чем в 3 раза превышали норму, а при ППС их отличие было не таким значительным – $2,1 \pm 0,5$ мВ ($p > 0,05$).

$SQRS$ xyz и $MQRS$ xyz были увеличены у 10 (45,5%) и 7 (31,8%) пациентов 2 группы, соответственно. Средние значения указанных показателей не превышали нормальные значения: $SQRS$ xyz – $2,9 \pm 1,5$ мВ • мВ; $MQRS$ xyz – $1,8 \pm 0,2$ мВ.

Среди больных 2 группы доля пациентов с измененными показателями $SQRS$ xz составила 27,3%. Средний уровень этого показателя не превышал нормальные значения $2,0 \pm 0,7$ мВ • мВ.

Таким образом, при ВКГ у больных ЛГ на фоне ППС были выявлены увеличение ПП в 13 (59,1%) из 22 случаев и в 10 (45,5%) случаях – признаки увеличения ПЖ (рисунки 4,5).

ВЛГ у больных ХОБЛ (3 группа)

У 11 (55%) больных ХОБЛ при ВКГ обнаружено увеличение tp . Средние значения этого показателя, также как и в других группах, в основном не превышали нормальные значения, составив в среднем по группе $110,3 \pm 8,3$ мс. Sp была увеличена у 17 (85%) из 20 больных. Средние показатели были повышенными – $0,044 \pm 0,005$ мВ • мВ. В отношении Dp отмечена

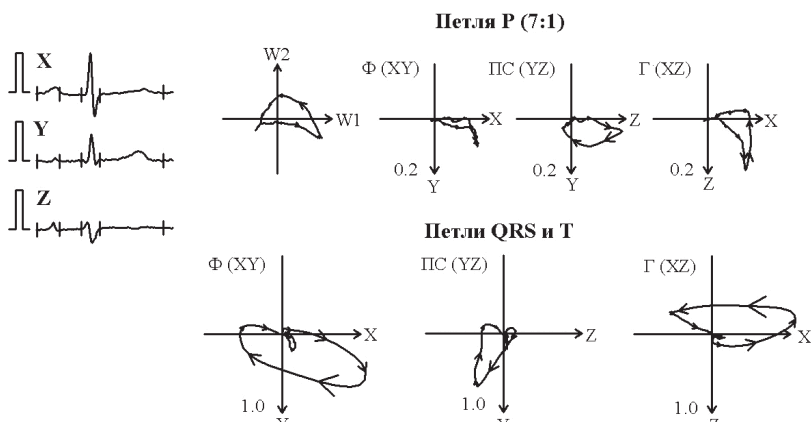


Рис.4 Пациентка Н. Диагноз: Состояние после пластики дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) в 1994г. Начальные явления ЛГ – СДЛА 50 мм рт.ст.; tp 117 мсек; Dp 0,29 мВ; Sp xyz 0,06 мВ • мВ; Ap 8,6 мВ • сек; $SQRS$ xyz 1,36 мВ • мВ; $SQRS$ xz 0,78 мВ • мВ; $MQRS$ xyz 1,4 мВ; $Rz+Sx$ 0,96 мВ • мВ; Ap 11,2 мВ • сек; $SQRS$ xyz 3,84 мВ • мВ; $SQRS$ xz 2,25 мВ • мВ; $MQRS$ xyz 2,3 мВ; $Rz+Sx$ 2,54 мВ.

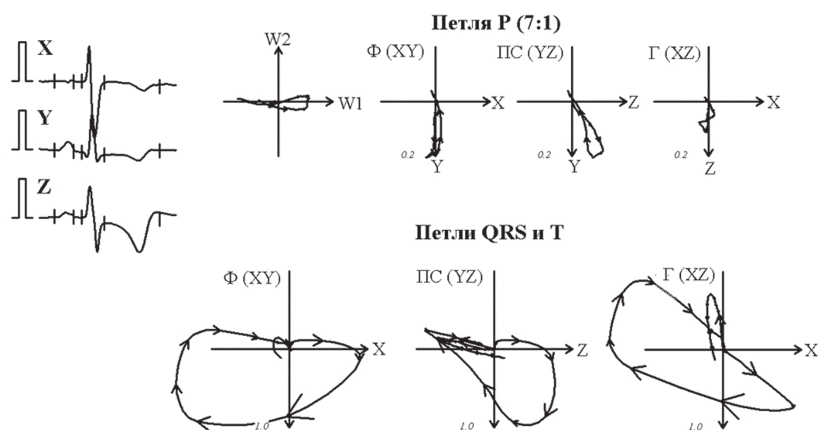


Рис.5 Пациентка М. Диагноз: ВПС: ДМПП. ЛГ – СДЛА 87 мм рт.ст.; tp 101 мсек; Dp 0,29 мВ; Sp xyz 0,03 мВ • мВ; Ap 7,6 мВ • сек; $SQRS$ xyz 3,8 мВ • мВ; $SQRS$ xz 2,13 мВ • мВ; $MQRS$ xyz 1,8 мВ; $Rz+Sx$ 2,63 мВ.

аналогичная тенденция. Его увеличение зафиксировано у 15 (75%) больных ХОБЛ, хотя средний уровень был невысок – $0,21 \pm 0,09$ мВ. Анализ показал, что несколько реже – у 13 (65%) больных наблюдалось увеличение Ap , который в среднем составлял $7,4 \pm 2,9$ мВ • сек.

Удельный вес больных с повышенными значениями суммарного показателя $Rz+Sx$ при ХОБЛ был равен 35% (7 из 20 больных). При этом средние значения этого показателя оставались в пределах нормы – $0,9 \pm 0,1$ мВ. $SQRS$ xyz и $MQRS$ xyz были увеличены только у 4 (20%) и у 6 (30%) пациентов, соответственно; средние значения указанных показателей у больных этой группы не превышали нормальные значения: $SQRS$ xyz – $2,0 \pm 1,8$ мВ • мВ; $MQRS$ xyz – $1,7 \pm 0,06$ мВ. Удельный вес пациентов с измененными

показателями $SQRS$ xz составлял всего 20% (4 из 20 пациентов). Но, несмотря на это, средние значения этого показателя были в 1,8 раза выше нормы – $4,0 \pm 1,2$ мВ • мВ.

Таким образом, по результатам ВКГ у 16 (80%) из 20 больных ХОБЛ были обнаружены признаки увеличения ПП и у 14 (70%) больных – признаки увеличения ПЖ (рисунок 6).

Заключение

Таким образом, согласно данным корригированной ортогональной ВКГ признаки увеличения ПП у больных различными формами ЛГ наблюдались в 80,5%, а ПЖ – в 90,9% случаев. Наиболее часто увеличение правых отделов сердца диагностировали у пациентов с ПЛГ – в 94,3%. Частота увеличения правых отделов сердца при

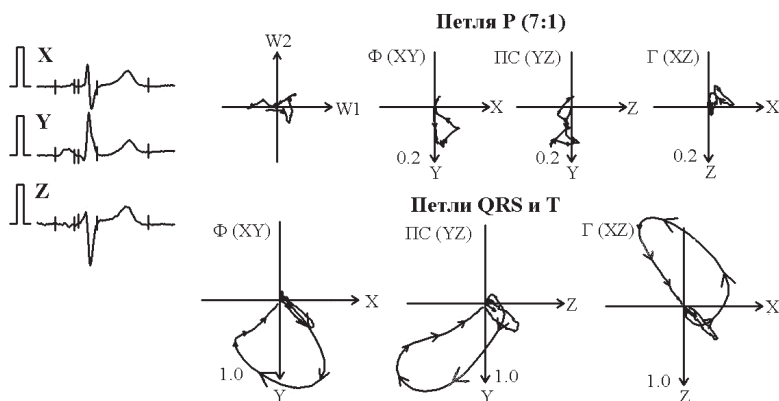


Рис.6 Пациент У. Диагноз: ХОБЛ: хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение. Бронхиальная астма, тяжелое течение, гормонозависимая форма. Эмфизема. Диффузный пневмосклероз. Дыхательная недостаточность II-III ст. Хроническое легочное сердце. tp 103 мсек; Dp 0,23 мВ; Sp xyz 0,06 мВ • мВ; Ap 8,5 мВ • сек; $SQRS$ xyz 2,24 мВ • мВ; $SQRS$ xz 1,22 мВ • мВ; $MQRS$ xyz 1,7 мВ; $Rz+Sx$ 0,99 мВ; Sx 0,70 мВ.

ХОБЛ составляла 80%, при ВПС и ППС – 59,1%.

Более низкий процент выявления увеличения правых отделов сердца в группе больных ПС можно объяснить предшествующей хирургической коррекцией заболевания у 16 человек из 22.

Необходимо отметить, что у больных ПЛГ были изменены все параметры ВКГ, характерные для увеличения ПП и ПЖ (80-100%), а Sp, S QRS хуз и Rz+Sx увеличены в несколько раз. Особенно это выражено у умерших пациентов.

Данные изменения могут быть связаны с патоморфологическими особенностями заболевания, его быстро прогрессирующим характером, затрудненной диагностикой на ранних стадиях развития, а также отражают тяжесть клинического состояния больных и прогностические признаки дальнейшего течения болезни.

Наиболее информативными критериями ВКГ для диагностики увеличения правых отделов сердца при ЛГ различного генеза явились Sp, Dp и суммарный показатель Rz+Sx

Литература

1. Гаджаева Ф.У., Григорьянц Р.А., Масенко В.П. и др. Электрокардиографические системы отведения. Тула 1996; 54-99.
2. Кожемякина Е.Ш., Соболев А.В., Сахнова Т.А. и др. Методика анализа электрического поля сердца по данным ВКГ (система МакФи-Парунгао) – Новые диагностические технологии. Организация службы функциональной диагностики. Материалы I республиканской научно-практической конференции по функциональной диагностике. Москва 1996; 11.
3. Сахнова Т.А., Чазова И.Е., Блинова Е.В. и др. Использование компьютерной векторкардиографии для динамического наблюдения за состоянием правых отделов сердца у больных первичной легочной гипертензией на фоне лечения низкомолекулярным гепарином (фраксипарином). V национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва 1998; 523.
4. Сахнова Т.А., Чазова И.Е., Соболев А.В. и др. Значение векторкардиографии для динамического наблюдения за больными с первичной легочной гипертензией. Тезисы I Конгресса ассоциации кардиологов стран СНГ. Москва 1997; 170.
5. Соболев А.В., Сахнова Т.А., Кожемякина Е.Ш. и др. Использование векторкардиографии для динамического наблюдения за состоянием левых и правых отделов сердца. IV международная конференция и школа Ангиопод – 97. Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. Ялта 1997; 110.
6. Титомир Л.И., Руткай-Недетский И., Бахарова Л. Комплексный анализ электрокардиограммы в ортогональных отведениях. Электро-кардиографическая интроскопия сердца. Москва 2001; 92-189.
7. Rich S, D'Alonzo G, Dantzker D, Levy PS. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1985; 55: 159-63.
8. Rich S, Shillington A, McLaughlin V. Comparison of survival in patients with pulmonary hypertension associated with fenfluramine to patients with primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 2003; 11: 1366-8.
9. Rubin LJ. ACCP Consensus Statement: primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104: 236-50.
10. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Practical therapeutic recommendations. Drugs 1992; 43: 37-43.
11. Sakhnova TA, Chazova IE, Soboлев AV, et al. Computerized vectorcardiography assessment of right cardiac chambers state in patients with primary pulmonary hypertension. Proceedings of the XXII Ind International Congress on Electrocardiology. Nijmegen 1995; 240-1.
12. Soboлев AV, Sakhnova TA, Kozhemyakina ES, et al. Two-year dynamics of vectorcardiography parameters in patients with primary pulmonary hypertension. Bratislav lekar listy 1996; 97: 531-5.
13. Titomir LI, Sakhnova TA, Danilushkin MG, et al. Decartographic analysis of orthogonal ECG signals in observation of heart recovery after treatment for ventricular overload. Proceedings of the XXII Ind International Congress on Electrocardiology. Nijmegen 1995; 202-3.

Поступила 10/10-2005

Применение бисопролола и соталола для удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Терещенко, Ю.А. Утешев¹, М.Н. Морозова¹, Н.Г. Чуич¹, А.Г. Кочетов

Московский государственный медико-стоматологический университет, ¹Городская клиническая больница № 68. Москва, Россия

Bisoprolol and sotalol for maintaining sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, Yu.A. Uteshev¹, M.N. Morozova¹, N.G. Chuich¹, A.G. Kochetov

Moscow State Medico-Stomatological University, ¹City Clinical Hospital No. 68. Moscow, Russia

Цель. Сравнить эффективность соталола и бисопролола для удержания синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В течение 6 месяцев проводилось контролируемое лечение 45 пациентов (средний возраст $60,3 \pm 3,2$ года) с ФП неревматической природы. У пациентов, страдающих ХСН и пароксизмальной формой ФП, после восстановления синусового ритма в качестве противорецидивной антиаритмической терапии применялся соталол в средней суточной дозе 160 мг (группа I, n=23) и бисопролол в средней суточной дозе 7,5 мг (группа II, n=22).

Результаты. У 1 пациента из II группы ФП перешла в постоянную форму (4,5%) и у 3 пациентов — из I группы (13%). Уменьшился функциональный класс ХСН на 7% в I группе и на 10,2% во II; обозначилась тенденция к увеличению проходимого расстояния при пробе с 6-минутной ходьбой на 10,2% в I группе и на 14,6% во II; увеличилась фракция выброса левого желудочка — 1,3% и 9,3% соответственно; уменьшились размеры левого предсердия — 2,1% и 6,8% соответственно. Под влиянием соталола выросла функциональная активность β -адренорецепторов (β -АРМ) на 16,5% ($p > 0,05$), в группе бисопролола отмечено достоверное снижение β -АРМ на 34% ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция между β -АРМ и частотой сердечных сокращений ($r = 0,58$ при $p < 0,01$), а также обратная линейная зависимость между β -АРМ и увеличением толерантности к физической нагрузке ($r = -0,43$ при $p < 0,05$).

Заключение. Соталол и бисопролол обладают сопоставимой клинической эффективностью для удержания синусового ритма после его восстановления у больных с ХСН и пароксизмальной формой ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, адренореактивность.

Aim. To compare sotalol and bisoprolol efficacy for post-cardioconversion sinus rhythm maintaining in patients with chronic heart failure (CHF) and paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Material and methods. For 6 months, 45 patients (mean age 60.3 ± 3.2 years) with non-rheumatic AF were observed. In individuals with CHF and paroxysmal AF, after restoring sinus rhythm, preventive antiarrhythmic therapy included sotalol (mean daily dose 160 mg; Group I, n=23) and bisoprolol (mean daily dose 7.5 mg; Group II, n=22).

Results. In one patient from Group II and 3 patients from Group I (4.5% and 13%, respectively), AF became permanent. CHF functional class decreased by 7% in Group I, and by 10.2% in Group II. Six-minute walking test results improved by 10.2% and 9.3%; left ventricular ejection fraction increased by 1.3% and 9.3%; left atrium size reduced by 2.1% and 6.8%, respectively. In sotalol group, functional activity of β -adrenoreceptors (β -AR) increased by 16.5% ($p > 0.05$), in bisoprolol group, it significantly reduced by 34% ($p < 0.05$). There was direct correlation

between β -AR and heart rate ($r=0.58$, $p<0.01$), and inverse linear correlation between β -AR and physical stress tolerance improvement ($r=-0.43$, $p<0.05$).

Conclusion. Sotalol and bisoprolol were equally effective in maintaining restored sinus rhythm in patients with CHF and paroxysmal AF.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart failure, adrenoreactivity.

Фибрилляция предсердий (ФП) — является независимым предиктором смерти [1] и может быть как следствием, так и единственной причиной развития сердечной недостаточности (СН). По данным многофакторного анализа Cardiovascular Health Study, наличие СН ассоциировалось с увеличением риска развития ФП в 2,7 раза [2]. У 6–8% больных с СН ежегодно развивается ФП, при этом частота развития зависит от тяжести СН [3]: при II функциональном классе (ФК) СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) у 10%, а у больных с IV ФК СН — до 40% [4]. Наличие ФП увеличивает смертность у больных с СН; в исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) смертность составила 34% у больных с ФП по сравнению с 23% у пациентов с синусовым ритмом [5]. Все это заставляет искать новые подходы к лечению данной категории больных.

Начальная терапия ФП направлена на восстановление синусового ритма, вплоть до применения электрической кардиоверсии (ЭК), и сохранение его с последующим назначением антиаритмических препаратов. ЭК, как правило, восстанавливает ритм у большинства пациентов, однако сохранение его при этом не гарантировано. Назначение протекторной антиаритмической терапии является обязательным, т.к. в течение года синусовый ритм сохраняется только у 30% пациентов, получающих плацебо [6,7]. Конечной целью лечения является предупреждение или отдаление развития постоянной формы ФП, которая увеличивает риск развития тромбоэмболии, СН и внезапной смерти [8].

Большинство исследований, посвященных оценке эффективности антиаритмических средств при ФП, проводились и проводятся у больных без СН. Переносить результаты этих исследований на данную категорию пациентов нельзя, т.к. из антиаритмиков при СН можно использовать только препараты II и III классов, рекомендованные для лечения хронической СН (ХСН) [9,14]. В связи с этим препаратами выбора являются β -адреноблокаторы (БАБ), но

только три препарата — бисопролол, карведилол и метопролол CR/XL. Однако информация об их эффективности для удержания синусового ритма отсутствует.

Имеются единичные сведения о возможном применении соталола в лечении ХСН [10,11,13]. Соталол является антиаритмическим препаратом, обладающим уникальным фармакологическим профилем. Его электрофизиологический эффект основан на неселективном β -блокирующем действии (эффект антиаритмических препаратов II класса), удлинении потенциала действия и рефрактерного периода сердца, отражающегося на электрокардиограмме (ЭКГ) удлинением интервала QT (эффект антиаритмических препаратов III класса). Соталол широко применяется при многих нарушениях ритма, в т.ч. для профилактики пароксизмов ФП [9,12,15]. Свойства препаратов III класса придают соталолу определенный положительный инотропный эффект, что улучшает гемодинамические показатели по сравнению с другими БАБ для лечения ХСН [13].

Однако использование соталола также не изучалось у больных с ХСН и ФП. Что касается сравнения соталола и БАБ для удержания синусового ритма у больных с ФП, имеются единичные сообщения, но в основном у больных без сопутствующей ХСН [11]. В этом исследовании бисопролол соответствовал соталолу по результатам предупреждения рецидивов ФП.

Целью настоящего исследования было сравнение эффективности соталола и кардиоселективного БАБ бисопролола для удержания синусового ритма после ЭК у больных с ХСН и пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

В исследование включены 45 пациентов в возрасте 39–78 лет, из них 26 мужчин и 19 женщин, с пароксизмальной формой ФП, на фоне ХСН II–III ФК. Причиной развития ХСН служили ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертония (АГ). Продолжительность последнего приступа ФП ≤ 48 часов.

Критериями включения больных в исследование явились наличие пароксизма ФП и восстановленного синусового ритма ЭК, клинические признаки ХСН II–III

ФК, информированное согласие пациента. В исследование не включались пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) со сроком < 6 месяцев, пороками сердца, дилатационными кардиомиопатиями, тяжелой ХСН IV ФК, синдромом слабости синусового узла, патологией щитовидной железы, хронической алкогольной интоксикацией, тяжелой патологией внутренних органов, способной повлиять на результаты исследования.

После подписания информированного согласия все больные были рандомизированы на 2 группы. В I группу вошли 23 пациента, которым после восстановления синусового ритма был назначен соталол (Соталекс[®], Брис-тол-Майерс Сквибб, США) в средней дозе 160 мг/сут., во II группу — 22 пациента, которым для удержания синусового ритма назначен бисопролол (Конкор[®], Никомед, Норвегия) в средней дозе 7,5 мг/сут. Доза препаратов подбиралась индивидуально по урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС). В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных.

Больные обеих групп находились на постоянном лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), аспирином, варфарином, при клинически выраженных симптомах стенокардии больные получали нитраты. Длительность наблюдения — 6 месяцев.

В ходе исследования оценивалась динамика клинических симптомов ХСН. Сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) изучали на эхокардиографе «Aloka SSD650» (Япония) по стандартной методике. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли до назначения препаратов и в конце лечения. Оценивали конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), размер левого предсердия (ЛП) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Для оценки влияния препаратов на толерантность к физической нагрузке (ТФН) использовался тест с 6-минутной ходьбой по стандартной методике.

У всех больных изучалась функциональная активность адренорецепторов (β -АРМ) до назначения лекарственных средств и в конце лечения [16]. β -АРМ определялась по степени адренореактивности организма экспресс-методом, сущность которого заключается в количественной оценке степени ингибирования гипосмо-

тического гемолиза эритроцитов в присутствии БАБ, степень гемолиза измерялась колориметрическим способом. В опытной пробе, содержащей в гипосмотической среде БАБ, эритроциты гемолизируются в меньшей степени, чем в контрольной пробе, не содержащей БАБ, вследствие связывания БАБ клеточными рецепторами. После осаждения центрифугированием негемолизированных клеток надосадочный слой в опытной пробе окрашен слабее, чем в контрольной группе. После добавления образца крови во все пробирки их содержимое перемешивают без пенообразования, инкубируют при комнатной температуре в течение 30 минут для завершения гемолиза, осаждают негемолизированные эритроциты центрифугированием. Надосадочный слой колориметрируют при 540 нм. Величину экстинкции опытной пробы выражают в процентах от экстинкции контрольной пробы, а проценты принимают за условные единицы (у.е.); норма от 2–20 у.е. [16].

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программ SPSS 10.0. Для оценки достоверности различий между средними величинами применяли дисперсионный анализ и критерий t Стьюдента. Различия в пропорциях оценивали методом χ^2 Пирсона. В случае сравнения малых выборок использовали поправку Йетса и точный критерий Фишера. Статистически значимым считали уровень достоверности $p < 0,05$. Анализ статистической связи между количественными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции r.

Результаты и обсуждение

На фоне применения соталола и бисопролола у большинства пациентов с ФП и ХСН в обеих группах отмечено улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, слабости, отеков. В группе больных, получавших соталол, уменьшился ФК ХСН на 7% — с $2,3 \pm 0,68$ до $2,14 \pm 0,4$ ($p > 0,05$). В группе бисопролола снижение ФК было более выражено, на 10,2% — с $2,28 \pm 0,7$ до $2,05 \pm 0,33$, хотя разница была недостоверной.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Показатель	I группа, n=23 (%)	II группа, n=22 (%)
Возраст, годы ($M \pm m$)	59,6 $\pm$ 3,9	61,2 $\pm$ 4,2
Мужчины/женщины	15/8	11/11
АГ	15 (68%)	16 (72%)
ИБС	14 (62)	15 (67)
Тяжесть ХСН	2,4 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,12
Перенесенные ИМ	11 (47%)	8 (36%)
СД-2	8 (34,7%)	11 (50%)
ИМТ >25 кг/м ²	14 (61,4%)	12 (54,8%)
Длительность аритмического анамнеза, лет	3,7 $\pm$ 1,3	4,02 $\pm$ 1,8
Частота пароксизмов в год	4,5 $\pm$ 2,3	5,3 $\pm$ 3,1

Примечание: СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела.

При пробе с 6-минутной ходьбой отсутствовали достоверные изменения в обеих группах, хотя и отмечалась тенденция к увеличению пройденного расстояния, более выраженная в группе бисопролола — 10,2% в I группе vs 14,6% во II группе. Отсутствие достоверного снижения ФК ХСН и прироста ТФН объясняется коротким курсом терапии, только 6 месяцев.

После восстановления синусового ритма, у большинства больных наблюдались непродолжительные пароксизмы ФП, купирующиеся самостоятельно и не требующие дополнительных госпитализации или медикаментозной терапии. Не было ни одного случая обращения за медицинской помощью с жалобами на сердцебиение, или перебои в области сердца, или зарегистрированного пароксизма ФП. Субъективно большинство больных отмечали уменьшение количества приступов сердцебиения, перебоев в области сердца. Из 45 пациентов, прошедших исследование, у 4 (8,9%) ФП перешла в постоянную форму: у 1 (4,5%) пациента из группы бисопролола и у 3 (13%) из группы соталола. Несмотря на отсутствие достоверного различия между группами, в процентном соотношении прослеживается явное преимущество в группе бисопролола по результатам удержания синусового ритма.

За период проведения исследования умерли двое больных из группы соталола. Одна 78-летняя женщина умерла внезапно через 21 день после восстановления синусового ритма. Причиной смерти другой 74-летней женщины, страдавшей СД-2, был инсульт, который развился через 4 месяца от начала лечения.

Показатели ЭхоКГ больных на фоне лечения приведены в таблице 2.

За исключением ЧСС, которая с одинаковой степенью достоверности снижалась в обе-

их группах ($p < 0,05$), другие параметры ЭхоКГ достоверно не отличались, хотя и наблюдалась более выраженная тенденция к увеличению ФВ ЛЖ в группе бисопролола по сравнению с группой соталола — 9,3% vs 1,3% соответственно, и уменьшению размеров ЛП — 6,8% vs 2,1% соответственно. В группе бисопролола отмечено снижение КДР на 4,8%, а в группе соталола этот показатель увеличился на 2,4%. Несмотря на отсутствие достоверных изменений КДР, КСР и ФВ, полученные результаты позволяют говорить о более выраженном улучшении сократительной функции ЛЖ в группе бисопролола по сравнению с группой соталола.

Используемый в последнее время биохимический количественный метод оценки адренореактивности организма, основанный на определении величины β -АРМ, измеряемой в у.е., позволяет прогнозировать течение заболевания по степени чувствительности к БАБ [16,18].

Наиболее благоприятен и хорошо выражен клинический эффект БАБ при значениях β -АРМ 20–40 у.е., тогда как при дальнейшем повышении этого показателя прогнозируется резистентность к лечению независимо от дозы препаратов. При повышении активности симпатoadреналовой системы (САС) развивается защитная десенситизация адренорецепторов клеточных мембран и в соответствии с условиями метода величины β -АРМ возрастают до 60 у.е. [18]. Этот метод исследования функциональной активности адренорецепторов может успешно применяться для оценки состояния активности САС [19].

У всех пациентов исходная величина β -АРМ была $> N$: так в группе соталола уровень β -АРМ составил $35,7 \pm 3,5$ у.е., в группе бисопролола — $37,2 \pm 4,2$ у.е., разница недостоверна. Повышение уровня β -АРМ у больных с ХСН отражает

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ

Показатель	I группа (n=23)		II группа (n=22)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
ЧСС в мин	78,1 $\pm$ 3,4	66,3 $\pm$ 4,7*	75,6 $\pm$ 4,1	63,1 $\pm$ 3,2*
ФВ, %	42,5 $\pm$ 2,8	43,1 $\pm$ 1,8	40,5 $\pm$ 3,2	44,7 $\pm$ 4,0
КДР, мм	52,2 $\pm$ 0,8	53,4 $\pm$ 1,0	54,1 $\pm$ 2,3	51,5 $\pm$ 0,9
КСР, мм	41,7 $\pm$ 0,3	42,1 $\pm$ 1,0	39,7 $\pm$ 1,7	40,7 $\pm$ 1,1
ЛП, мм	45,6 $\pm$ 3,2	44,7 $\pm$ 2,1	46,7 $\pm$ 3,5	43,5 $\pm$ 4,2

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

защитную десенситизацию адренорецепторов клеточных мембран от деструктивного влияния повышенного уровня катехоламинов в крови.

Динамика адренореактивности на фоне лечения соталолом и бисопрололом представлена на рисунке 1.

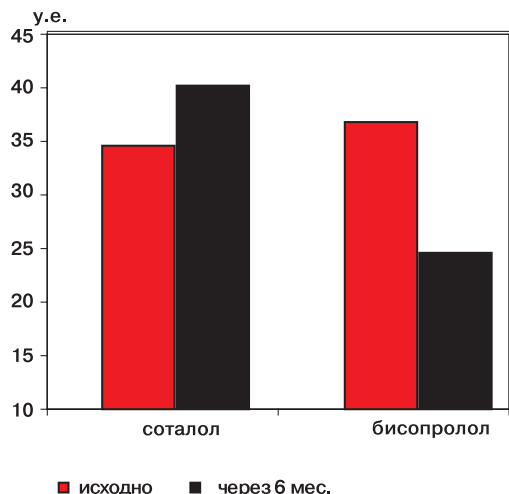


Рис. 1 Динамика адренореактивности до и после лечения бисопрололом и соталолом.

Под влиянием соталола значение β -АРМ увеличилось на 16,5% ($41,5 \pm 3,2$), что, хотя и недостоверно, отражает снижение чувствительности периферических адренорецепторов, т.е. усиление их десенситизации в результате β -адреноблокирующего действия соталола. Обнаруженная тенденция к повышению β -АРМ на фоне приема соталола может привести к дальнейшему нарастанию десенситизации адренорецепторов и при достижении определенного уровня (>40 у.е.) привести к полной резистентности к лечению, несмотря на повышение дозы препарата, что на фоне повышенного уровня катехоламинов особенно неблагоприятно для больных с ХСН.

В группе бисопролола отмечено достоверное снижение β -АРМ на 34% — $24,6 \pm 3,5$ ($p < 0,05$). Механизм этой сенситизации рецепторов на фоне приема бисопролола может быть обусловлен, в соответствии с принципом биологической обратной связи, снижением содержания катехоламинов в крови за счет способности бисопролола в качестве липофильного препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и ингибировать центральный механизм синтеза катехоламинов, что приводит к повышению чувствительности адренорецепторов [21].

Такой механизм центрального действия БАБ подтверждается выявленной в группе бисо-

пролола высокой степенью корреляции между β -АРМ и ЧСС ($r=0,58$ при $p < 0,01$), (рисунок 2).

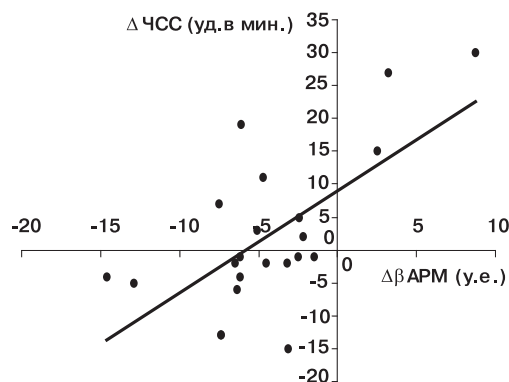


Рис. 2 Корреляция динамики адренореактивности и ЧСС в ходе курсового лечения бисопрололом.

Регрессионный анализ взаимосвязи между уменьшением ЧСС и снижением значений β -АРМ показывает, что между этими показателями существует прямая линейная положительная корреляционная зависимость. На рисунке 3 такая взаимосвязь демонстрирует прямую зависимость между динамикой ЧСС и β -адренореактивностью: левый нижний квадрант отражает снижение ЧСС и снижение β -АРМ, соответственно, что свидетельствует о повышении чувствительности β -адренорецепторов мембран к действию катехоламинов и, соответственно, о снижении активности САС, а повышение ЧСС соответствует повышению β -АРМ — верхний правый квадрант, что соответствует уменьшению чувствительности β -адренорецепторов мембран. Аналогичную связь в группе соталола обнаружить не удалось.

Наличие взаимосвязи между степенью сенситизации адренорецепторов и увеличением ТФН в качестве косвенного признака нормализации гемодинамических показателей при ХСН также указывает на центральную фазу механизма действия бисопролола. Выявлена обратная отрицательная линейная зависимость между степенью сенситизации адренорецепторов и увеличением ТФН ($r=-0,43$ при $p < 0,05$), (рисунок 3).

Эта взаимозависимость позволяет считать, что повышение β -АРМ, отражающее десенситизацию адренорецепторов и снижение адренореактивности организма, сопровождается уменьшением ТФН, а снижение β -АРМ, соответственно, увеличением ТФН.

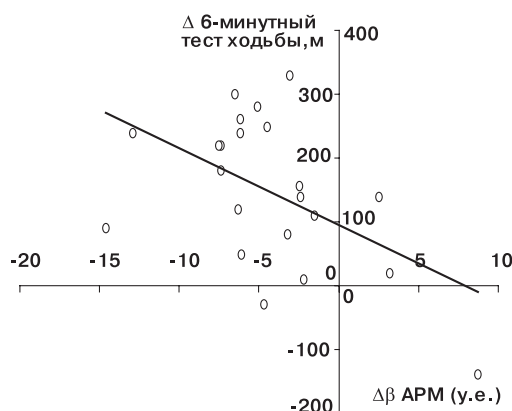


Рис. 3 Корреляция динамики адренореактивности и теста 6-минутной ходьбы в ходе курсового лечения бисопрололом.

Таким образом, 6-месячное наблюдение показало сопоставимую клиническую эффективность соталола и бисопролола у пациентов

с ХСН и пароксизмальной формой ФП в плане удержания синусового ритма. Однако полученные результаты в плане влияния на функциональную активность адренорецепторов позволяют говорить о преимуществе бисопролола у больных ХСН с пароксизмальной формой ФП. Высокую эффективность бисопролола у больных ХСН можно объяснить способностью препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с центральными β_1 -адренорецепторами, а, следовательно, влиять на тонус блуждающего нерва, а также на центральные механизмы регуляции уровня эндогенных катехоламинов, что играет важную роль в формировании их антифибрилляторного эффекта [20]. Благодаря всем этим преимуществам бисопролол может успешно справиться с такими проблемами, как лечение ХСН и профилактика рецидивов ФП.

Литература

1. Khaud A, Cleland J, Deedwania P. Prevention of and medical therapy for atrial arrhythmias in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 267-83.
2. Furberg C, Psaty B, Monolio T, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
3. Kochiadakis G, Igoumenidis N, Marcetou M, et al. Low dose amiodorone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 995-8.
4. Cleland J, Chattopadhyay S, Khaud A, et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 229-42.
5. Dries D, Exner D, Gersh B. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *JACC* 1998; 32: 695-703.
6. Belknap S. Rate and rhythm control showed similar symptom improvement in atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2001; 6: 113.
7. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.
8. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 1996; 77: 38A-44.
9. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. on behalf of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Atrial fibrillation current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.
10. Reimold S, Cantillon C, Friedman P, Antman E. Propafenon versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 558-63.
11. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.
12. Singh BN, Phil D. Sotalol: A beta blocker with unique antiarrhythmic properties. *Am Heart J* 1987; 114: 121-39.
13. Беленков Ю.Н., Сангонова Д.Ф., Агеев Ф.Т. Сравнительное исследование длительного применения соталола, метопролола и кордарона у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и прогностически опасными нарушениями ритма. *Кардиология* 1996; 12: 37-47.
14. Терещенко С.Н., Буланова Н.А., Косицына И.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: особенности лечения. *Кардиология* 2003; 10: 87-92.
15. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В. и др. Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века. Ижевск «Алфавит» 1998; 413 с.
16. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1997; 8: 10-3.
17. Длусская И.Г., Стрюк Р.И. Способ определения гиперadrenergической формы гипертонической болезни. Патент РФ № 2026552 БИ 1995; 01.
18. Коркушко О.В., Мороз Г.З. Адренорецепторы в сердечно-сосудистой системе. *Кардиология* 1989; 7: 124-8.
19. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система 2003; 129-36.
20. Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. Показатель адренорецепции клеточных мембран: референтные величины и информативность в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы. *Авиакосм эколог мед* 1996; 30(4): 46-51.
21. Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Рязанцева Н.В. и др. Возможности терапии хронической сердечной недостаточности бета-адреноблокатором бисопрололом без традиционной поддержки ингибиторами АПФ. *Серд недостат* 2002; 4: 180-2.

Поступила 03/11-2005

Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Т.Н. Эриванцева¹, С.П. Олимпиева¹, В.В. Киликовский¹

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росздрава, ¹Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with arterial hypertension and obesity

I.E. Chazova, V.B. Mychka, T.N. Erivantseva¹, S.P. Olimpieva¹, V.V. Kilikovsky¹

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development, ¹Russian State Medical University. Moscow, Russia.

Цель. Сравнить распространенность метаболического синдрома (МС), диагностируемого с использованием двух версий (ВОЗ и АТР III) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

Материал и методы. Распространенность МС изучалась у пациентов с АГ и ожирением: 517 мужчин и 1041 женщины в возрасте 20-75 лет. Использовались две наиболее распространенные версии определения, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и экспертами Национального института здоровья США (АТР III).

Результаты. Из общего числа 1558 участников исследования МС был выявлен у 72% по версии АТР III и у 17% по версии ВОЗ. Распространенность МС в зависимости от пола была различной: у мужчин частота выявления МС по версии АТР III составила 62% и по версии ВОЗ 19%, у женщин частота определения МС по версии АТР III составила 76% и по версии ВОЗ 16%. Согласованность диагностики МС по обеим версиям была подтверждена у 44% пациентов с АГ; у 16% пациентов МС был обнаружен по обеим версиям и еще у 28% МС отсутствовал по обеим версиям МС. Расхождение в установлении диагноза МС было выявлено у 57% пациентов, которые имели МС только по одной из версий.

Заключение. Для широкого использования в практической медицине необходимо иметь единое определение МС, либо использовать методы, согласующие разные определения.

Ключевые слова: метаболический синдром, распространенность, артериальная гипертензия.

Aim. To compare prevalence of metabolic syndrome (MS) by WHO and ATP III criteria, in patients with arterial hypertension (AH) and obesity.

Material and methods. MS prevalence in obese AH patients was studied in 517 males and 1041 females aged 20-75 years. Two most well-known definitions of MS, proposed by World Health Organization (WHO) and National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III, National Institutes of Health, USA (ATP III, USA) were used.

Results. Among 1558 participants, MS was diagnosed in 72% by ATP III criteria, and in 17% by WHO criteria. MS prevalence was gender-specific: in males, it was 62% (ATP III) or 19% (WHO), in females - 76% or 16%, respectively. MS diagnostic agreement was observed in 44% of the participants: MS was diagnosed by both definitions in 16%, and not diagnosed by both definitions in 28%. 58% of the patients had MS verified by only one diagnostic version.

Conclusion. For wider use in clinical practice, unified MS definition should be created, or methods integrating different diagnostic criteria, should be introduced.

Key words: Metabolic syndrome, prevalence, arterial hypertension.

Метаболический синдром (МС) характеризуется комплексом нарушений, который включает ожирение, гипергликемию, дислипидемию (ДЛП) и гипертензию (АГ). С МС ассоциируются также микроальбуминурия (МАУ), воспалительные процессы, расстройства протромбинового статуса и «жирная» печень. Вместе эти нарушения формируют условия, в которых значительно возрастает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, раннее выявление и лечение МС специалистами практического здравоохранения и последующий длительный контроль за выраженностью отдельных компонентов МС и синдрома в целом являются важными условиями для предупреждения перечисленных заболеваний, которые, в свою очередь, являются основными причинами смертности населения [1-5].

Повышенный интерес к МС в первую очередь обусловлен обратимостью данного состояния, а также результатами многих исследований, демонстрирующих, что, влияя на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения других его компонентов. Например, в ряде исследований наглядно демонстрируется взаимосвязь между уменьшением массы тела (МТ) путем изменения диетических привычек и увеличения физической нагрузки и снижением артериального давления (АД), содержания триглицеридов (ТГ) [6].

Появление понятия МС (или X-синдром) ассоциируют с именем американского ученого Reaven GM, который в работе, опубликованной в 1988г, связал развитие клинических признаков этого сложного синдрома с инсулинорезистентностью (ИР) [7]. Хотя в настоящее время нет единой теории патогенеза МС, генетические факторы и факторы окружающей среды, такие, как малоподвижный образ жизни, современные диетические привычки, вносят существенный вклад в его развитие [7,8]. При этом результаты как российских, так и зарубежных исследований указывают на неоспоримую роль МС в качестве фактора риска (ФР) развития ССЗ [9,10].

В странах Европы МС диагностируется более чем у 40% населения в возрасте 60-70 лет. В США МС выявлен ~ у 50% граждан этой же возрастной группы [6,11].

До последнего времени активно проводятся исследования по определению приоритетности отдельных компонентов МС, по их вкладу в про-

гнозируемый риск развития ССЗ. Одними из ведущих признаны АГ, нарушение углеводного обмена и ожирение. Последнее понятие включает в себя комплекс показателей, характеризующих как антропометрические характеристики повышения доли жировой ткани в организме, так и нарушения липидного обмена, зафиксированные на биохимическом уровне.

Можно выделить два основных направления в исследованиях, нацеленных на установление связи между МС и отдельными его компонентами:

- изучение распространенности отдельных составляющих МС, например АГ или ожирения, в группах пациентов с МС;
- исследование распространенности МС в группах пациентов с установленным измененным показателем, являющимся компонентом МС, например в группе пациентов с АГ, с ожирением и т.д.

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что одним из наиболее часто встречающихся компонентов МС является эссенциальная АГ. По данным ВНОК общая распространенность АГ в России среди женщин составляет 19,3%, среди мужчин — 14,3%. Значительный вклад повышенное АД вносит в смертность от ССЗ, что в целом резко снижает продолжительность жизни этой группы населения; продолжительность жизни у мужчин, страдающих АГ, уменьшается в среднем на 8-10 лет, у женщин — на 5-6 лет [12].

Существенный вклад в увеличение частоты ССЗ и смертности от них вносит ожирение [13,14]. Высокие показатели частоты развития и смертности от ССЗ у лиц с ожирением являются следствием поражения сосудов, т.к. ожирение предрасполагает к развитию не только ДЛП — до 30% лиц с ожирением имеют гиперлипидемию, СД-2 — до 80% больных СД-2 имеют избыточную МТ или ожирение, но также к развитию АГ — примерно половина лиц с ожирением одновременно имеют АГ, и внезапной смерти [15].

СД, как АГ и ожирение, вносит существенный вклад в развитие ССЗ и значительно повышает риск смертности от них. В исследовании американских ученых было показано, что 86% больных СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При этом увеличение систолического (САД) или диастолического АД

(ДАД) на 5 мм рт.ст. увеличивает риск развития ССО на 20-30% [16].

Присутствие комплекса перечисленных ФР в составе МС, как показали исследования последнего десятилетия, значительно повышает риск возникновения ССО и ранней смерти [17,18]. Сочетание АГ с метаболическими нарушениями у женщин ассоциируется с увеличением риска ССЗ в 5,9 раз, а у мужчин — в 2,3 раза [19,20].

Возможность коррекции отдельных компонентов МС на ранних стадиях их развития доказывает актуальность исследований, посвященных изучению эпидемиологии МС на популяционном уровне и в отдельных группах населения с повышенным риском ССЗ. В настоящее время в ряде стран появились и активно выполняются государственные программы, в которых изучается вклад профилактических и лечебных мероприятий по борьбе с АГ и ожирением, в снижение распространенности МС и, как следствие, в уменьшение риска развития ССЗ [21,22].

Следует отметить, что при изучении эпидемиологии МС существует ряд методологических проблем, связанных с отсутствием единого определения МС. Остановимся на двух моментах, связанных с наличием нескольких определений МС. В настоящее время результаты многочисленных исследований наглядно продемонстрировали существенное различие частоты выявления МС при использовании разных версий его определения. В исследовании, посвященном сравнению распространенности МС с использованием 10 различных версий его определения, показано, что в одной и той же группе пациентов частота МС меняется от 0,8% до 35,3% в зависимости от используемой версии [23]. В последние годы наиболее широко используются две версии определения МС:

- версия, предложенная в 1998г рабочей группой ВОЗ [21];
- версия, предложенная в 2001г экспертами Национального института здоровья США — Adult Treatment Panel III (АТР III) [24].

Однако даже использование этих двух наиболее распространенных определений понятия МС приводит к существенно разным результатам при их применении в одной группе исследования. При анализе результатов обследования афро-американской популяции, распространенность МС по версии ВОЗ составила

24,9%, а по версии АТР III — 16,5% [9]. В исследовании испанских ученых была получена противоположная картина: по версии ВОЗ МС был выявлен у 17,9%, а по версии АТР III — у 23,5% обследуемых [25].

Большой разброс в изучении распространенности МС между отдельными странами и в отдельных регионах одной страны, а также среди городского и сельского населения при использовании конкретной версии МС определил целесообразность исследования распространенности МС в различных регионах, а также необходимость оценить применяемые нормативы по отдельным критериям для жителей различных регионов и разных этнических групп, проживающих в конкретной стране [26,27]. По мнению ряда авторов, использование критериев, прогностическая значимость которых в основном оценивалась на популяциях белого населения США или Европы, не может считаться корректным без проведения специальных исследований по изучению приемлемости используемых нормативов по отдельным показателям МС в «новых» регионах (Азия, Африка и др.), а также в конкретных этнических группах населения [26,27]. В таких работах, в частности отмечается, что исследования в группах населения других регионов, например Азии, с использованием стандартных критериев по версиям ВОЗ и АТР III, приводят к заниженной оценке распространенности МС и, следовательно, к недооценке истинного объема необходимых профилактических мероприятий. При этом и российские, и зарубежные исследователи отмечают необходимость проведения популяционных исследований для уточнения диагностических критериев МС с учетом региональных особенностей отдельных групп населения [9]. Следует также отметить, что при оценке распространенности МС необходимо учитывать не только специфику регионов, этнических групп, половозрастные особенности населения, но также принадлежность к отдельным подгруппам населения, характеризующимся наличием того или иного фактора — ожирение, АГ, СД-2 и др. [27].

В ряде работ показано, что распространенность МС даже при использовании одной версии определения колеблется в очень широких пределах — от 10-12% в общей популяции [28] до 70% в зависимости от преобладающих патологических состояний в исследуемой группе [29-31]. В исследовании, проведенном в Италии

среди пациентов с АГ, распространенность МС по версии АТР III составила 34% [32], а в аналогичном исследовании в Испании распространенность МС по версии ВОЗ — 62% [33]. По данным испанских ученых, изучавших пациентов с ожирением, распространенность МС в этой субпопуляции составила 49% по версии АТР III и 69% по версии ВОЗ [34]. В исследовании, выполненном в Греции, распространенность МС по версии АТР III в популяции (4153 пациента) составила 23,6%, а в субпопуляции пациентов с СД-2 — 69,8% [35].

Таким образом, проблема выявления распространенности МС не только на популяционном уровне, но и в отдельных субпопуляциях, характеризующихся наличием того или иного фактора (ожирение, АГ и др.), является актуальной и, в первую очередь, для более обоснованного планирования объема профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития ССЗ.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности МС в группе больных АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 1558 человек: 1041 женщина и 517 мужчин в возрасте 20-75 лет с диагностированными АГ и ожирением. Исследование проводилось в Москве и ряде регионов России: Центральном, Северо-Западном, Южном, Татарстане, Поволжье, Уральском и в Западной Сибири.

У всех участников были измерены антропометрические показатели — рост, МТ, окружность бедер (ОБ) и окружность талии (ОТ), АД методом Короткова, а также зарегистрирована электрокардиограмма (ЭКГ). Индекс МТ (ИМТ) был рассчитан как отношение веса в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Для выявления нарушений углеводного и липидного обмена был проведен забор крови натощак. Пациентам без установленного СД дополнительно был определен уровень глюкозы натощак, а также через 2 часа после перорального приема 75г глюкозы, содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Для диагностики МС в группе пациентов с АГ и ожирением использовались оба основных определения — версии АТР III и ВОЗ, для чего употребляли разные пороговые значения, характеризующие отклонение от нормы отдельного параметра и достаточные для того, чтобы рассматривать измеренное значение признака как ФР МС в соответствующей версии.

Для диагностики МС по версии АТР III [24] определялись отклонения от нормы следующих 5 показателей:

- ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин;
- уровень ТГ > 1,69 ммоль/л;
- концентрация ХС ЛВП < 1,29 ммоль/л — для женщин и < 1,04 ммоль/л — для мужчин;

- САД > 130 мм рт.ст. и/или ДАД > 85 мм рт.ст.;
- уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США для постановки диагноза МС по версии АТР III достаточно наличия любых трех из перечисленных выше пяти признаков.

Для диагностики МС по версии ВОЗ [21] определялись отклонения от нормы следующих комплексных показателей:

- наличие АГ — САД > 160 мм рт.ст. или ДАД > 90 мм рт.ст.;
- повышение уровня ТГ плазмы $\geq 1,69$ ммоль/л и/или низкий уровень ХС ЛВП < 0,9 ммоль/л для мужчин, и < 1,0 ммоль/л у женщин;
- центральное ожирение — отношение ОТ/ОБ > 0,90 для мужчин, > 0,85 для женщин и/или ИМТ > 30 $\text{кг}/\text{м}^2$.

МС по версии ВОЗ имеет место при наличии любых двух из перечисленных выше трех факторов при одновременном наличии у пациента либо СД-2, либо повышенного содержания глюкозы натощак, либо нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), либо ИР.

В настоящем исследовании контролировалось наличие всех компонентов, перечисленных в определении МС по версии ВОЗ, кроме ИР.

Результаты

На первом этапе исследования изучались половозрастные особенности распределения МС в целом и его отдельных компонентов в группе больных АГ. Возраст пациентов с установленными АГ и ожирением, включенных в исследование, составил 20-75 лет, (средний возраст $52,60 \pm 0,29$).

Результаты сравнения групп пациентов мужчин и женщин в возрастных диапазонах <50, 50-59 лет и ≥ 60 свидетельствуют об увеличении распространенности МС в целом и его отдельных компонентов с увеличением возраста. При этом наиболее заметный сдвиг в частоте их выявления в группе мужчин и в группе женщин происходит при переходе к возрастному интервалу 50-59 лет, а далее при переходе к следующей возрастной категории ≥ 60 лет; обнаруженные изменения частоты распространения сохраняются или увеличиваются по обеим версиям МС (таблицы 1,2).

Распределения отдельных компонентов МС в группе пациентов с АГ характеризуются достоверным ($p > 0,001$) увеличением частоты превышения нормативных пороговых значений для величины САД — с 46% до 70%, а также увеличением количества пациентов, имеющих СД — с 8-20% до 9-31% в группах женщин и мужчин, соответственно. Для женщин при переходе от возрастного интервала < 50 лет к интервалу ≥ 60 лет характерно достоверное ($p < 0,001$) увеличение

Таблица 1

Частота выявления отдельных компонентов МС у мужчин в зависимости от возраста

ПРИЗНАКИ	< 50 лет 1 группа (n=229)	50-59 лет 2 группа (n=156)	≥ 60 лет 3 группа (n=120)	Достоверность различий (ТКФ) ^{х)}
ОТ (>102 см)	64 %	62%	52%	1-3**
ИМТ (>30 кг/м ²)	61%	52%	53%	
ТГ (≥ 1,69 ммоль/л)	58%	61%	59%	
ХС ЛВП				
АТР III (<1,04 ммоль/л)	38%	38%	47%	
ВОЗ (< 0,9 ммоль/л)	9%	6%	9%	
САД:				
ВОЗ (>160 мм рт.ст.)	46%	64%	70%	1-2***, 1-3***
АТР III (>130 мм рт.ст.)	99%	100%	98%	
ДАД:				
ВОЗ (>90 мм рт.ст.)	93%	95%	88%	2-3*
АТР III (>85 мм рт.ст.)	95%	97%	93%	
ОТ/ОБ (>0,9)	85%	87%	82%	
Уровень глюкозы натощак (>6,1 ммоль/л)	13%	18%	24%	
СД	9%	17%	31%	1-2*, 1-3***, 2-3**

Примечание: х) — достоверность различий между группами мужчин и женщин определялась с использованием непараметрического точного критерия Фишера (ТКФ); символы *, **, *** — достоверность различий с уровнями значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Таблица 2

Частота выявления отдельных компонентов МС у женщин в зависимости от возраста

ПРИЗНАКИ	<50 лет 1 группа (n=351)	50-59 лет 2 группа (n=409)	≥60 лет 3 группа (n=270)	Достоверность различий (ТКФ) ^{х)}
ОТ (>88 см)	83%	87%	93%	1-3***, 2-3**
ИМТ (>30 кг/м ²)	71%	74%	76%	
ТГ (≥1,69 ммоль/л)	49%	57%	50%	1-2*
ХС ЛВП				
АТР III (<1,29 ммоль/л)	58%	54%	60%	
ВОЗ (<1,0 ммоль/л)	23%	14%	13%	1-2*, 1-3*
САД				
ВОЗ (>160 мм рт.ст.)	46%	63%	69%	
АТР III (>130 мм рт.ст.)	99%	99%	100%	1-2***, 1-3***
ДАД				
ВОЗ (>90 мм рт.ст.)	93%	91%	88%	1-3*
АТР III (>85 мм рт.ст.)	95%	94%	90%	1-3*, 2-3*
Уровень глюкозы натощак (>6,1 ммоль/л)	11%	21%	15%	1-2***
ОТ/ОБ (>0,85)	41%	51%	57%	1-2**, 1-3***
СД	8%	21%	20%	1-2***, 1-3***

Примечание: х) — достоверность различий между группами мужчин и женщин определялась с использованием непараметрического ТКФ; символы *, **, *** — достоверность различий с уровнями значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

частоты превышения нормативных значений для ОТ с 83% до 93% и ОТ/ОБ с 41% до 57%.

Распространенность МС по версии ВОЗ и АТР III в зависимости от возраста и пола представлена на рисунке 1.

Таким образом, общая картина изменений с возрастом компонентов, формирующих

МС, совпадает в группах женщин и мужчин, что позволяет перейти к сравнению групп по полу независимо от возраста. Результаты анализа частоты отклонений от нормы отдельных показателей по нормативам двух версий МС, в группах мужчин и женщин и в группе исследования в целом независимо от

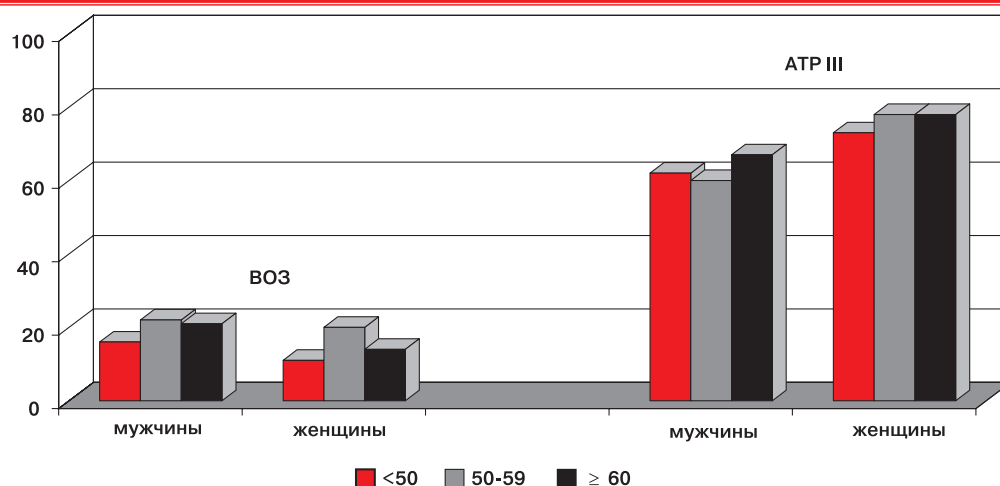


Рис. 1 Распространенность МС в зависимости от пола и возраста.

возраста, приведены в таблицах 3а (АТР III) и 3б (ВОЗ).

Частота отклонений основных компонентов МС от нормативов двух версий не всегда совпадала у мужчин и женщин. Частота отклонений от нормативов некоторых показателей ожирения оказалась достоверно более высокой ($p < 0,001$) у женщин по сравнению с мужчинами: ОТ по версии АТР III – у 87% vs 61%; ИМТ по версии ВОЗ – 74% vs 57%; ХС ЛВП по версии АТР III – у 57% vs 39% и по версии ВОЗ – 17% vs 8%. У мужчин достоверно более часто ($p < 0,01$) имели место отклонения от нормативов содержания ТГ по версиям АТР III и ВОЗ – 60% vs 52% и величины ОТ/ОБ по версии ВОЗ – у 86% vs 52%.

В исследовании в целом частота отклонений от нормы основных показателей липидного обмена в соответствии с нормативами АТР III версии МС превысила 50% и составила 55%

для ТГ и 50% для ХС ЛВП. Частота отклонений от нормы этих же показателей по нормативам версии ВОЗ составила 55% для ТГ и 14% для ХС ЛВП. Различия выявления сниженных значений ХС ЛВП могут быть связаны с разными нормативами в двух версиях МС – для мужчин $< 1,04$ ммоль/л и $< 0,9$ ммоль/л по версиям АТР III и ВОЗ, соответственно; для женщин $< 1,29$ ммоль/л и $< 1,0$ ммоль/л по версиям АТР III и ВОЗ, соответственно. Аналогичная ситуация имеет место относительно АД: частота повышенного АД по нормативам АТР III версии МС ($> 130/85$ мм рт.ст.) составила 100%, что определяется совпадением этих нормативов с условиями включения пациентов в исследование; тогда как частота повышенного АД по нормативам ВОЗ ($> 160/90$ мм рт.ст.) составила 58%.

Необходимо подчеркнуть, что отмеченная высокая частота сочетания АГ с нарушениями нескольких параметров липидного обмена,

Таблица 3а

Показатели, входящие в состав МС по версии АТР III

Показатели, входящие в состав МС	Мужчины (n=515) ^{х)}	Женщины (n=1041)	Группа в целом (n=1558)
АТР III			
1. ОТ	(n=515) 61% (315)	(n=1041) 87% (907) ***	(n=1556) 79% (1222)
2. ТГ ($\geq 1,69$ ммоль/л)	(n=453) 60% (271)	(n=890) 52% (467) **	(n=1343) 55% (738)
ХС ЛВП			
3. мужчины $< 1,04$ ммоль/л, женщины $< 1,29$ ммоль/л	(n=221) 39% (86)	(n=405) 57% (229) ***	(n=626) 50% (315)
4. САД (> 130 мм рт.ст.)	(n=515) 100% (515)	(n=1042) 100% (1042)	(n=1558) 100% (1558)
5. Уровень глюкозы натощак ($> 6,1$ ммоль/л)	(n=513) 17% (88)	(n=1036) 16% (167)	(n=1549) 16% (253)

Примечание: х) – достоверность различий между группами мужчин и женщин определялась с использованием непараметрического ТКФ; символы *, **, *** – достоверность различий с уровнями значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Таблица 3b

Отдельные показатели и комплексы показателей, входящие в состав МС по версии ВОЗ

ВОЗ			
Показатели, входящие в состав МС	Мужчины (n=515) ^{х)}	Женщины (n=1041)	Группа в целом (n=1558)
САД (>160 мм рт.ст.)	(n=515) 57% (295)	(n=1041) 59% (609)	(n=1558) 58% (904)
ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л)	(n=453) 60% (271)	(n=890) 52% (467)**	(n=1343) 55% (738)
ХС ЛВП			
мужчины (<0,9 ммоль/л)	(n=221) 8% (17)	(n=405) 17% (70)***	(n=626) 14% (87)
женщины (<1,0 ммоль/л)			
ОТ/ОБ мужчины (>0,9)	(n=514) 86% (440)	(n=1041) 52% (539)***	(n=1555) 63% (979)
женщины (>0,85)			
ИМТ (>30 кг/м ²)	(n=513) 57% (290)	(n=1038) 74% (765)***	(n=1551) 68% (1055)
Уровень глюкозы натощак (>6,1 ммоль/л)	(n=513) 17% (88)	(n=1036) 16% (167)	(n=1549) 16% (253)
СД-2	n=512 22% (114)	n=1036 21% (222)	n=1558 17% (257)
1. САД и/или ДАД	(n=515) 57% (295)	(n=1041) 59% (609)	(n=1558) 58% (904)
2. ТГ и/или ЛВП	n=220 58% (128)	n=402 63% (253)	n=622 61% (381)
3. ОТ/ОБ и/или ИМТ	n=510 92% (468)	n=1038 85% (881)***	n=1548 88% (1349)

Примечание: х) — достоверность различий между группами мужчин и женщин определялась с использованием непараметрического ТКФ; символы *, **, *** — достоверность различий с уровнями значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

превышающая 50%, свидетельствует о тесной связи между ними, а также о том, что больные АГ составляют группу повышенного риска развития МС.

Напомним, что при определении МС используется общий алгоритм, в соответствии с которым число выявленных у пациента отклонений от нормативных значений должно превысить определенный экспертами порог:

- МС по версии АТР III считается установленным, если у пациента обнаружены три или более показателя из 5 (таблица 3а);

- МС по версии ВОЗ считается установленным, если у пациента обнаружены два или более комплексных показателей из 3 (таблица 3b) при обязательном наличии одного из нарушений углеводного обмена — СД, НТГ, ИР.

Таким образом, пациенты, у которых обнаружено два показателя, составляют группу повышенного риска развития МС по версии АТР III, т.к. достаточно развития отклонения от норматива еще хотя бы одного показателя. Такие пациенты нуждаются в наблюдении и активных профилактических мероприятиях, направленных на предупреждение манифестации МС.

Для того чтобы оценить долю пациентов, с двумя компонентами МС, изучалась распространенность сочетаний компонентов МС по

количеству (один, два, три и т.д.) у мужчин и женщин с АГ и ожирением, а также распространенность МС в целом в соответствии с двумя версиями определения — ВОЗ и АТР III.

Следует отметить, однако, что в проведенном исследовании некоторые параметры, важные для оценки МС (например, ХС ЛВП), удалось измерить не у всех больных, что привело к необходимости определять распространенность МС по меньшей выборке — 620 чел. В таблице 4 представлена частота распространения сочетаний по количеству (один, два, три и т.д.) компонентов МС по версии АТР III у мужчин и женщин, а также в исследовании в целом.

Только у 14% (n=30) мужчин и 4% (n=15) женщин был зафиксирован один показатель из числа составляющих МС, которым является АГ, т.к. все пациенты в группе исследования имели повышенное АД. Такая низкая доля пациентов с изолированной АГ подтверждает гипотезу о тесной связи между АГ и развитием других изменений, входящих в МС, и, следовательно, возможность использования АГ как значимого ФР развития комплекса нарушений, входящих в состав МС.

Три и более показателя по версии АТР III были обнаружены у 72% (n=442) пациентов из 620, у которых были измерены все пять параметров, необходимых для диагностики МС.

Таблица 4

Распространенность сочетаний компонентов МС (версия АТР III) по количеству (один, два, три и т.д.) у мужчин и женщин в возрасте > 40 лет, страдающих АГ и ожирением

Количество компонентов МС, выявленных одновременно у пациентов	АТР III		
	Мужчины (n=218)	Женщины (n=402)	Группа в целом (n=620)
1	14% (30)	4% (15)	7% (45)
2	24% (52)	20% (81)	21% (133)
3	39% (85)	39% (159)	39% (244)
4	19% (42)	32% (128)	28% (170)
5	4% (9)	5% (19)	5% (28)

Таким образом, три четверти пациентов с АГ нуждаются в коррекции отдельных компонентов и МС в целом с целью снижения риска развития ССЗ.

По два показателя были обнаружены у 24% (n=52) мужчин и 20% (n=81) женщин или у 21% (n=133) пациентов в общей группе (рисунок 2).

Таким образом, одна пятая пациентов с АГ и ожирением составляет группу повышенного риска развития МС и нуждается в профилактических мероприятиях для предупреждения его возникновения.

Несколько сложнее оценить повышенный риск развития МС при использовании версии ВОЗ, т.к. оценивается частота одновременного определения не исходных признаков, а их комплексов (таблица 3б). В таблице 5 приведена частота распространения сочетаний этих комплексов показателей по количеству (один, два

или три) у мужчин и женщин, а также в исследовании в целом.

Два или три комплексных параметра МС в версии ВОЗ были обнаружены у 90% больных АГ. Для определения МС у этих пациентов необходимо одновременное наличие либо СД, либо НТГ. В группе исследования в целом наличие СД и/или НТГ имело место у 21% пациентов, что обусловило меньшую частоту диагностики МС – всего лишь у 17% пациентов с АГ.

Результаты определения распространенности МС по обеим версиям приведены в таблице 6.

Таким образом, в группе исследования в целом МС по версии АТР III был выявлен у 72% (n=442) пациентов, а по версии ВОЗ – у 17% (n=103) пациентов с АГ.

Различие в распределении пациентов с МС по версии ВОЗ и по версии АТР III, в первую очередь, связано с различными поро-

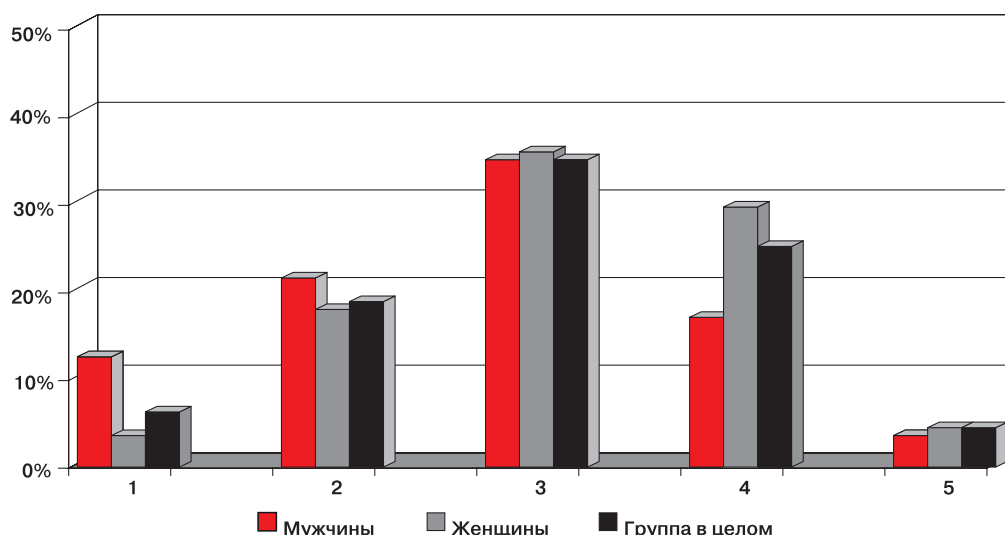


Рис. 2 Распространенность сочетаний компонентов МС (версия АТР III) по количеству (один, два, три и т.д.) у мужчин и женщин с АГ и ожирением, а также в исследовании в целом

Таблица 5

Распространенность сочетаний компонентов МС (версия ВОЗ) по количеству у мужчин и женщин, страдающих АГ и ожирением

ВОЗ			
Количество дополнительных показателей, входящих в состав МС по версии ВОЗ и выявленных одновременно у пациентов: ТГ > порогового значения и/или ХС ЛВП > порогового значения; ИМТ > порогового значения и/или ОТ/ОБ > порогового значения; (АД > 160/90 мм рт.ст.)	Мужчины (n=216)	Женщины (n=402)	Общая группа (n=618)
1 показатель	11% (22)	9% (37)	9% (57)
2 показателя	39% (85)	36% (143)	38% (230)
3 показателя	50% (109)	55% (222)	53% (331)

говыми значениями параметров, используемых для диагностики МС по разным версиям. Таким образом, в исследованиях, оценивающих распространенность МС в том или ином регионе, для более объективной оценки ситуации необходимо осуществлять определение МС по обеим версиям одновременно или сформировать единую версию диагностирования МС.

В настоящем исследовании была сделана попытка оценить, как часто у пациентов в исследовании МС наблюдался одновременно по обеим версиям.

Согласованность определения МС по обеим версиям была подтверждена у 44% (n=266) больных АГ: у 16% (n=96) МС был выявлен по обеим версиям и еще у 28% (n=170) пациентов МС отсутствовал по обеим версиям. Расхождение в диагностике МС было обнаружено у 57% (n=352) пациентов, которые имели МС только по одной из версий, главным образом, по версии АТР III.

Таким образом, наличие двух версий определения МС существенно осложняет его диагностику в клинической практике, т.к. до настоящего момента отсутствует единое мнение о том, какое определение позволяет с большей надежностью определять группы риска по ССЗ [36].

Заключение

Настоящее исследование позволило оценить распространенность МС у больных АГ и ожирением.

В соответствии с определением МС по версии АТР III, он был обнаружен у 71% (n=442) включенных в исследование пациентов (мужчин и женщин) в возрасте 20-75 лет, страдающих АГ и ожирением, что несколько выше, чем результаты, полученные в аналогичных работах, проведенных в странах Европы; в исследовании, проведенном в Италии, распространенность МС по версии АТР III составила 34% [32].

Частота распространения МС по версии ВОЗ составила 17% (n=103) от числа включенных в исследование больных АГ и ожирением. Такая низкая частота МС по версии ВОЗ по сравнению с частотой по версии АТР III является следствием того, что только 21% пациентов страдали СД-2, хотя два и более комплексных компонента из 3 необходимых для установления МС были выявлены у 90% пациентов. Практически такая же частота СД-2 была определена при обследовании 1699 пациентов с АГ – у 29,8% больных в проведенном аналогичном исследовании в Испании [37].

В другом исследовании пациентов с АГ, выполненном в Испании, частота МС по версии ВОЗ

Таблица 6

Распространенность МС (по ВОЗ и АТР III) у мужчин и женщин, страдающих АГ и ожирением

МС	Мужчины	Женщины	Общая группа
МС по версии по версии АТР III	62% (n=136)	76% (n=306)	72% (n=442)
МС по версии ВОЗ	19% (n=41)	16% (n=62)	17% (n=103)

составила 62% [33], что более чем в два раза выше результатов, полученных в настоящей работе.

Значительные различия в частоте выявления МС среди пациентов с АГ, полученные в разных исследованиях, по-видимому, отражают особенности регионов проживания больных, что делает такие исследования актуальными для каждого отдельного региона.

Аналогичные различия, хотя и менее выраженные, получены и в ряде исследований при изучении распространенности МС с использованием двух версий определения в общих популяциях.

Анализ распространенности МС среди палестинского населения и жителей Омана установил наличие МС по версии ВОЗ у 17% и по версии АТР III у 21% населения [38, 39]. Аналогичные или близкие к приведенным результаты получены и в популяционных исследованиях, проведенных в Испании, Турции, США, где частота распространения МС по версии ВОЗ колебалась в пределах 17-30%, а по версии АТР III 20-40% [25,40,41].

Следует отметить, что при обследовании пациентов с АГ определяемая, в т.ч. и в настоящем исследовании, частота МС по обеим версиям, особенно по версии АТР III, оказалась существенно выше, чем в популяционных исследованиях общей группы населения.

Столь разительное увеличение частоты распространения МС среди больных АГ свидетельствует о том, что АГ не является изолированным заболеванием и сопровождается развитием другой патологии, характерной для МС – ожирения и нарушения углеводного обмена, включая ИР.

В настоящем исследовании АГ более чем в 80% сопровождалась отклонениями в антропо-

метрических показателях ожирения: ОТ превышал нормативы по версии АТР III в 79%, а по версии ВОЗ комплекс признаков ОТ/ОБ и/или ИМТ превысил соответствующие нормативы у 88% пациентов. Более чем у 50% больных имело место отклонение от нормативов по версии АТР III уровней ТГ – у 55% и ХС ЛВП – у 50% и по версии ВОЗ комплекс признаков ТГ и/или ХС ЛВП превысил соответствующие нормативы у 61% пациентов.

Аналогичные результаты получены в работе, посвященной исследованию субпопуляции больных АГ, проживающих в Чехии, у которых АГ в 80% случаев сопровождалась ожирением, нарушениями липидного или углеводного обмена, а также в Фремингемском исследовании, в котором у 70% мужчин и 61% женщин повышенное АД было сопряжено с ожирением [42].

В исследовании распространенность МС, определенного по двум версиям, увеличивается с возрастом у мужчин и женщин, что также согласуется с большинством исследований, проводившихся как в субпопуляциях, сформированных по наличию ФР – АГ с ожирением и др., так и в популяционных исследованиях в целом. Связанные с возрастом такие изменения, как увеличение МТ, ОТ, а также ИР вносят существенный вклад в распространенность МС у лиц старших возрастных категорий.

Таким образом, изучение распространенности МС, с одной стороны, позволяет оказывать своевременные профилактические мероприятия в группе пациентов с высоким риском развития ССЗ и СД, а, с другой стороны, МС можно использовать в качестве контроля за комплексом изменений, происходящих в процессе лечения по поводу коррекции отдельных его компонентов.

Литература

1. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the «metabolic syndrome» and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-7.
2. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2909-16.
3. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 538-44.
4. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, et al. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 25-44.
5. Xavier F. Pi-Sunyer Pathophysiology and Long-Term Management of the Metabolic Syndrome. *Obesity Research* 2004; 12: 174S-80.
6. Mota M, Panus C, Mota E, et al. The metabolic syndrome-a multifaceted disease. *Rom J Intern Med* 2004; 42(2): 247-55.
7. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
8. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM, et al. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 157-72.
9. Ford ES, Giles WH. Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 575-81.

10. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, et al. The Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Arab Americans. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 234-8.
11. Keller KB, Lemberg L. Obesity and the metabolic syndrome. *Am J Crit Care* 2003; 12(2): 167-70.
12. Андреева Г.Ф., Оганов Р.Г. Качество жизни у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. *Тер архив* 2002; 1: 8-16.
13. Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M, et al. Prevalence of overweight and obesity in a rural southern Italy population and relationships with total and cardiovascular mortality: the Ventimiglia di Sicilia project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(2): 185-90.
14. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, et al. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164(21): 2326-32.
15. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 1-7.
16. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The Treatment of Hypertension in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 134-47.
17. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, et al. Metabolic Syndrome, Obesity, and Mortality: Impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 391-7.
18. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004; 109(6): 706-13.
19. Wilson PW, Kannell WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-9.
20. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110(10): 1245-50.
21. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
22. Nishtar S, Faruqi AM, Mattu MA, et al. The National Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases and Health Promotion in Pakistan--Cardiovascular diseases. *J Pak Med Assoc* 2004; 54(12 Suppl 3): S14-25.
23. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* 1999; 245(2): 163-74.
24. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
25. Alvarez Cosmea A, Lopez Fernandez V, Suarez Garcia S, et al. Differences in the prevalence of metabolic syndrome according to the ATP-III and WHO definitions. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(10): 368-70.
26. Enkhmaa B, Shiwaku K, Anuurad E, et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the Third Report of the National Cholesterol Educational Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) and the modified ATP III definitions for Japanese and Mongolians. *Clin Chim Acta* 2005; 352(1-2): 105-13.
27. Tan CE, Ma S, Wai D, et al. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1182-6.
28. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110(16): 2494-7.
29. Alvarez Leon EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(5): 172-4.
30. Oh JY, Hong YS, Sung YA, et al. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 2027-32.
31. Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project): *Am J Cardiol* 2005; 95(2): 194-8.
32. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *JACC* 2004; 43(10): 1817-22.
33. Vazquez Vigoa A, Vazquez Cruz A, Calderin RO, et al. Metabolic syndrome in patients with essential hypertension. *Nefrologia* 2003; 23(5): 423-31.
34. Vidal J, Morinigo R, Codoceo VH, et al. The importance of diagnostic criteria in the association between the metabolic syndrome and cardiovascular disease in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29(6): 668-74.
35. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METS-GREECE Multicentre Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(11): 1691-701.
36. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, et al. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the cardiovascular health study. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 882-7.
37. Muxfeldt ES. Demographic and clinical characteristics of hypertensive patients in the internal medicine outpatient clinic of a university hospital in Rio de Janeiro. *Sao Paulo Med J* 2004; 122(3): 87-93.
38. Abdul-Rahim HF, Hussein A, Bjertness E, et al. The metabolic syndrome in the West Bank population: an urban-rural comparison. *Diabetes Care* 2001; 24: 275-9.
39. Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti PJ. Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 1781-5.
40. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17(4): 230-4.
41. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, et al. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 234-8.
42. Horky K. The hypertensive metabolic syndrome. *Vnitr Lek* 1993; 39(9): 836-43.

Поступила 02/08-2005

Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом нолипрел у больных с метаболическим синдромом

В.В. Трусов, М.А. Филимонов, К.В. Аксенов

Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Россия

Noliprel and endothelial dysfunction correction in metabolic syndrome patients

V.V. Trusov, M.A. Filimonov, K.V. Aksenov

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

Цель. Изучить динамику функционального состояния эндотелия у больных с метаболическим синдромом (МС) при применении препарата Нолипрел®.

Материал и методы. У 39 пациентов с диагностированным МС проведена оценка функционального состояния эндотелия по результатам проведения проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином, а также показателей микроциркуляции (МЦ) и параметров суточного мониторинга артериального давления (СМАД) на фоне 6-месячного лечения препаратом Нолипрел®.

Результаты. Через 6 месяцев терапии достоверно снизилось систолическое ($p < 0,01$) и диастолическое ($p < 0,05$) АД, улучшились показатели СМАД. В процессе лечения достоверно возросла эндотелий-зависимая вазодилатация, что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне приема Нолипрела®. Достоверно улучшились показатели МЦ, вырос исходно сниженный уровень простациклина ($p < 0,01$), и снизилась исходно повышенная концентрация тромбоксана ($p < 0,01$). Уровень микроальбуминурии и протеинурии достоверно снижались ($p < 0,01$).

Заключение. Нолипрел® позитивно влияет на функцию эндотелия у пациентов с МС. Коррекция эндотелиальной дисфункции оказывает положительный эффект на сосуды всех калибров, изменяя их реакцию на вазоконстрикторы и, тем самым, улучшая показатели гемодинамики и гемостаза.

Ключевые слова: метаболический синдром, лечение, Нолипрел®, эндотелиальная дисфункция.

Aim. To study endothelial functional status dynamics in metabolic syndrome (MS) patients receiving Noliprel® therapy.

Material and methods. In 39 patients with diagnosed MS, endothelial functional status (reactive hyperemia and nitroglycerin tests), microcirculation (MC) and 24-hour blood pressure monitoring (BPM) parameters were assessed during 6-month Noliprel® therapy.

Results. After 6 month of Noliprel® therapy, systolic and diastolic BP levels significantly decreased ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively), 24-hour BPM parameters improved. Endothelium-dependent vasodilatation increased, that was a symptom of endothelial function improvement. MC parameters also improved, initially reduced prostacyclin level increased ($p < 0.01$), and initially increased thromboxane concentration decreased ($p < 0.01$). Microalbuminuria and proteinuria levels significantly reduced ($p < 0.01$).

Conclusion. Noliprel® improved endothelial function in MS patients. Endothelial dysfunction correction changed vascular reactivity to vasoconstrictors, regardless of vessel size, and therefore, improved hemodynamic and hemostatic parameters.

Key words: Metabolic syndrome, therapy, Noliprel®, endothelial dysfunction.

В настоящее время практически все группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), подвергаются проверке на предмет их активности в отношении влияния на дисфунк-

цию эндотелия (ДЭ) [1,5,8]. В исследованиях последних лет показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в частности периндоприл, способствуют ограничению аномальной релаксации сосудов у

больных артериальной гипертонией (АГ) [11], а диуретик индапамид оказывает прямое действие на сосуды посредством усиления синтеза простагландинов, потенцирования действия брадикинина и изменения трансмембранного транспорта кальция [6,7,13]. Однако все эти исследования проведены в эксперименте, клинических данных о влиянии индапамида на ДЭ практически нет. Вместе с тем, действие комбинированного применения периндоприла и индапамида на ДЭ не исследовалось. Располагая опытом применения препарата Нолипрел® при лечении АГ у больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2), хотели бы сообщить о полученных результатах.

Цель настоящего исследования — изучение динамики функционального состояния эндотелия у больных с метаболическим синдромом (МС) при применении препарата Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы

Под динамическим наблюдением находились 39 больных АГ и СД-2; из них 25 женщин и 14 мужчин, в возрасте от 48-67 лет (средний возраст $55,2 \pm 0,7$); длительность АГ — $4,4 \pm 0,6$ лет, а СД-2 — $3,9 \pm 0,5$ лет. У всех больных верифицирована АГ II степени (ст.) с очень высокой степенью риска. Уровень гликемии натощак — $6,8 \pm 1,6$ ммоль/л, а гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $7,6 \pm 0,6\%$. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем был равен $31,3 \pm 2,4$. Все больные получали Манинил® 3,5 и Сиофор®. До включения в исследование 18 больных по поводу АГ практически не лечились, остальные нерегулярно принимали диуретики, антагонисты кальциевых каналов, β -адреноблокаторы. Препарат Нолипрел®, состоящий из комбинации периндоприла в дозе 2 мг и индапамида в дозе 625 мкг, больные принимали утром натощак в течение 6 месяцев; 30 пациентов — 1 таблетку, а 9 — по 2 таблетки утром. Все больные наблюдались в эндокринологическом центре города Ижевска, прошли обучение в «Школе больного сахарным диабетом» и были ориентированы на длительный прием препаратов.

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых человек без диагностированного СД и других метаболических нарушений, не страдающие АГ, сопоставимые по возрасту и полу с исследуемой группой.

Динамическое наблюдение включало: оценку общего состояния, контроль за показателями артериального давления (АД), суточное мониторирование АД (СМАД), исследование уровней гликемии и HbA_{1c} .

Функциональное состояние эндотелия анализировали по нескольким параметрам. Дилатационные свойства плечевой артерии (ПА) изучали по методу [4] с помощью ультразвукового аппарата «Aloka 1700 Duna Vien» с линейным датчиком частотой 7,5 МГц. Определяли изменения диаметра ПА (ДПА) в ходе выполнения нитроглицериновой пробы и на фоне реактивной гиперемии. Для реактивной гиперемии на верхнюю треть плеча накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до давле-

ния, > систолического (САД) на 30 мм рт.ст., тем самым, останавливая кровоток в сосуде. Кровоток блокировали в течение 5 минут, затем быстро сдували манжету.

Метод оценки микроциркуляции (МЦ) при помощи бульбарной, конъюнктивальной биомикроскопии: утром, всем обследуемым после 10-15-минутного отдыха в положении сидя, определялись состояние МЦ при помощи оригинальной установки с использованием дополняющих друг друга методик: конъюнктивальной биомикроскопии на основе классификации и метода Книзели М. [2] в модификации В.С. Волкова с соавт. [3] с последующей компьютерной цифровой обработкой микроциркуляторных изображений, разработанной на кафедре внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения Ижевской государственной медицинской академии (зав. кафедрой — проф. В.В. Трусов). Обследование проводилось с помощью аппаратно-вычислительного комплекса, который состоял из телекапилляроскопа ТМ-1, щелевой лампы ЦЛТ-У4.2, компьютера IBM PC AT с системой обработки визуальной информации. С помощью оригинального пакета программ видеоизображение переводилось в цифровое и обрабатывалось с помощью математического аппарата, что способствовало объективизации полученных данных.

Для оценки поражения МЦ исследовали состояние периваскулярного пространства, сосудов интраваскулярного кровотока с последующим расчетом конъюнктивальных индексов (КИ): «периваскулярный» конъюнктивальный индекс (КИ1) отражает общую плотность сосудистого русла, состояние проницаемости и ломкости микрососудов, степень липоидоза склер, выраженность геморрагий и сидероза; «сосудистый» (КИ2) отражает изменение тонуса и структуры микрососудов; «интраваскулярный» (КИ3) дает общее представление об интраваскулярном кровотоке и реологических свойствах крови; общий КИ (КИобщ) интегративный показатель нарушения МЦ.

Содержание простациклина и тромбосана в плазме периферической венозной крови изучалось радиоиммунологическим методом с помощью наборов фирмы «Clinical assay» (США).

Микроальбуминурию (МАУ) определяли количественно иммунохимическим методом с помощью реактивов «Microalbuminuria» фирмы «Orion Diagnostic» на анализаторе FP-900 «Labsystems» [9].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0». Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, у всех больных, лечившихся Нолипрелом®, отмечено снижение САД со $172,5 \pm 5,3$ мм рт.ст. до $136,6 \pm 4,4$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), диастолического АД (ДАД) — с $92,7 \pm 3,8$ мм рт.ст. до $81,2 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). Под влиянием лечения у больных значительно улучшилось общее состояние, нормализовался сон, уменьшились кардиалгии и головные боли.

Для наблюдаемых больных характерен целый ряд патологических нарушений циркадного ритма АД: практически у всех пациентов от-

существовал двухфазный суточный ритм АД без ночного его снижения (non-dipper) – 35 (90%) больных, а у 3 (8%) регистрировались подъемы АД по ночам (night-peaker). Утренние подъемы АД носили резкий скачкообразный характер и превышали исходные значения более чем на 19% – высокая вариабельность АД при длительной нагрузке давлением. После проведенного лечения у 25 больных (62%) снизилось АД в ночное время, что свидетельствует о переходе в группу «dipper». Улучшение показателей СМАД проявлялось в отсутствии эпизодов подъема АД в ночное время. К окончанию курса терапии пациентов с суточным профилем (СП) АД «night-peaker» зафиксировано не было. Утренний подъем АД оставался < 12%. Практически не отмечалось кризоподобных гипертонических реакций на эмоциональные и физические нагрузки. Время максимального подъема САД у больных сместилось на фоне терапии с обеденных ($15,4 \pm 0,3$) в утренние ($10,2 \pm 0,4$ ч) часы, достоверно снижаясь по абсолютной величине ($p < 0,01$).

Исходные данные свидетельствуют об уменьшении ДПА у больных с МС $3,11 \pm 0,3$ мм, у здоровых лиц $5,53 \pm 0,6$ мм, ($p < 0,05$). После компрессии он составлял $3,21 \pm 0,4$ мм, у здоровых лиц $4,55 \pm 0,5$ мм ($p < 0,05$). Сразу после декомпрессии ДПА составлял $3,69 \pm 0,6$ мм, а у здоровых лиц $4,92 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$); через 90 минут после декомпрессии $3,47 \pm 0,3$, у здоровых лиц $5,33 \pm 0,5$ мм ($p < 0,05$).

Полугодовой прием Нолипрела® способствовал нормализации ДПА, он возрастал до $4,65 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$), а также достоверно улучшалась динамика ДПА при выполнении пробы с реактивной гиперемией. После компрессии $3,88 \pm 0,3$ мм, сразу после декомпрессии $4,22 \pm 0,2$ мм, через 90 минут после декомпрессии $4,63 \pm 0,5$ мм ($p < 0,05$). При этом скорость кровотока в фазу гиперемии возрастала от $1,7 \pm 0,3$ до $2,2 \pm 0,4$ м/с ($p < 0,01$). У больных нитроглицерин в дозе 1 мг увеличивал ДПА на $9,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). После 6-месячного лечения Нолипрелом® вазодилатирующий эффект нитроглицерина увеличивался до $15,3 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). Некоторое увеличение внутреннего ДПА после приема нитроглицерина на фоне терапии может быть расценено, как проявление потенцирующего влияния компонентов препарата Нолипрел® на вазодилатирующую активность нитрата.

Степень возрастания эндотелий-зависимой вазодилатации в процессе лечения препаратом Нолипрел® имела прямую корреляционную взаимосвязь с выраженностью снижения САД ($r = 0,55$; $p < 0,01$) и его «нагрузки» в ночное время ($r = 0,45$; $p < 0,01$).

Сосудистые нарушения характеризовались изменением структуры сосудистой стенки в виде неравномерности калибра венул и артериол. Количество функционирующих арочных капилляров перелимба уменьшалось, образуя зоны ишемии. У больных отмечалось обеднение сосудистых зон за счет запустения мелких сосудов. Спазм артериол на фоне венозного полнокровия изменял артериоло-венозное соотношение. Патологическая извитость сосудов определялась в 46%. Внутрисосудистый кровоток у больных с МС значительно отличался от такового у здоровых лиц. Агрегация форменных элементов приводила к образованию крупных глыбок-агрегатов, что изменяло картину кровотока; вместо равномерного и мелкозернистого в норме, определялся медленный, четкообразный кровоток. Развивался, так называемый, сладж-синдром.

Основной причиной выраженных структурных изменений МЦ у больных с МС является сочетание специфических микроангиопатий, обусловленных АГ и СД-2. У пациентов страдают артериальный и венозный сегменты, что свидетельствует о нарушении нейрогуморальной регуляции сосудов, развитии автономной нейропатии, изменении их структуры, ДЭ и нарушениях гемостаза [10,12].

При назначении препарата Нолипрел® в течение 6 месяцев отмечалось улучшение показателей МЦ (рисунок 1).

КИ1 снижался на 61% ($2,7 \pm 0,2$ до лечения и $1,2 \pm 0,2$ после; $p < 0,05$), КИ2 – на 38% ($7,6 \pm 0,5$ и $5,0 \pm 0,3$; $p < 0,05$); КИ3 – на 64% ($7,7 \pm 0,4$ до лечения и $3,2 \pm 0,3$ после него; $p < 0,05$); КИобщ – на 52% ($17,3 \pm 0,4$ и $9,5 \pm 0,2$; $p < 0,05$). Наиболее отчетливая положительная динамика наблюдалась при интраваскулярных нарушениях: разрешался сладж-синдром, характер кровотока изменялся с четкообразного на штрих-пунктирный; уменьшались явления микротромбоза. Терапия Нолипрелом® положительно влияла и на сосудистые изменения, характерные для больных с МС: уменьшалась извитость сосудов; нормализовалось отношение вены/капилляры; снижалось число и выраженность микроанев-

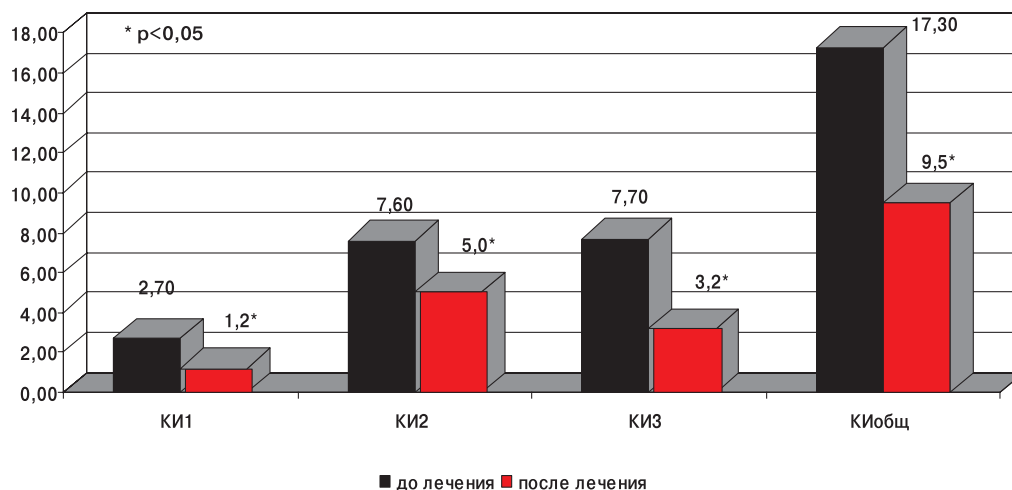


Рис. 1 Динамика показателей МЦ у больных с МС под влиянием терапии Нолипрелом®.

ризм; улучшалась микрососудистая проницаемость, что подтверждается уменьшением степени выраженности переваскулярного отека, сидероза и липоидоза.

Уровень простациклина у больных с МС был достоверно ниже ($65,3 \pm 3,3$ пг/мл), чем в контрольной группе ($101,2 \pm 4,2$ пг/мл). Было выявлено повышение содержания в крови стабильного метаболита тромбосана В. Его средний уровень у здоровых лиц составил $150,3 \pm 9,7$ пг/мл, а у больных с МС — $218,4 \pm 6,2$ пг/мл ($p > 0,01$). Соотношение простациклин/тромбосан составляло 0,3 при норме 0,6. Пролонгированная терапия Нолипрелом® способствовала тому, что синтез простациклина возрастал до $93,6 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,01$), а содержание тромбосана снижалось до $183,3 \pm 5,1$ пг/мл ($p < 0,01$), соотношение увеличивалось до 0,51 (рисунок 2).

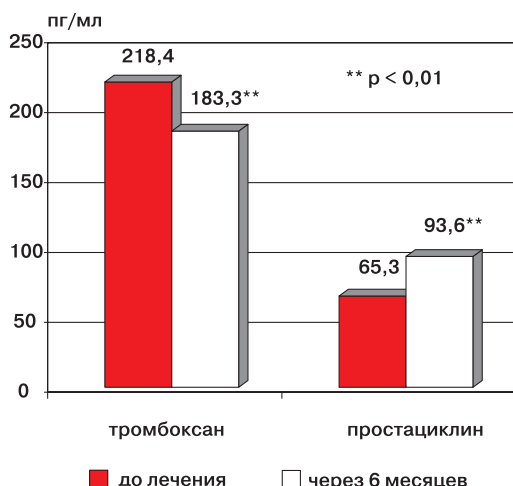


Рис. 2 Показатели тромбосан-простациклиновой системы у пациентов с МС на фоне терапии Нолипрелом®.

Известно, что тромбоциты участвуют в патогенезе атеросклеротических повреждений и тромбоза [8]. Фиксируясь на измененных участках эндотелия, тромбоциты высвобождают митогенные вещества, например тромбоцитарный фактор роста, усугубляя уже имеющиеся повреждения до стадии разрыва эндотелия и развития тромбоза. Угнетение продукции агрегата тромбоцитов тромбосана под влиянием комбинации малых доз индапамида и периндоприла оказывает лечебно-профилактический эффект.

Результаты проведенных исследований показали, что у 28 больных (72%) диагностировали МАУ, а у 11 протеинурию (28%).

Выраженность МАУ у больных до лечения составила 286 ± 12 мг/сут. Снижение ее уровня отмечалось уже через два месяца терапии до $144,2 \pm 8,2$ мг/сут. ($p < 0,05$), а через 6 месяцев МАУ уменьшилась до $78,6 \pm 6,9$ мг/сут. ($p < 0,01$). Уровень протеинурии, составлявший до лечения $683,7 \pm 21,2$ мг/л, через 6 месяцев комбинированной терапии сократился до $132,5 \pm 11,3$ мг/л ($p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют позитивное влияние препарата Нолипрел® на ДЭ у больных СД-2 с АГ.

Коррекция ДЭ под влиянием препарата Нолипрел® оказывает положительное влияние на сосуды всех калибров, изменяя их реакцию на вазоконстрикторные вещества, предотвращая «взрывы» атеросклеротических бляшек, улучшая показатели гемостаза.

Литература

1. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы реверсии эндотелиальной функции у больных с застойной сердечной недостаточностью. Клин мед 2000; 7: 36-9.
2. Волков В.С., Аникин В.В., Троцюк В.В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией. Кардиология 1977; 5: 41-4.
3. Жмеринский К.В. Состояние микроциркуляции и влияние на нее далагина у больных сахарным диабетом. Автореф канд мед наук. Хабаровск 2001.
4. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией. Кардиология 1998; 3: 37-41.
5. Berk BC, Alexander RW. Biology of the vascular wall in hypertension. In: Renner RM, ed. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders 1996; 2049-70.
6. Bouziz H, Benetos A, Safar ME. Effects of indapamid in Daht rats interationwith bradykinin. Jris Report 1992; 65: 2000-13.
7. Boulanger CM, Mombouli JV, Vanhoutte PM. Indapamide inhibits endothelium dependent contraction in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. Fundan Clin Pharmacol 1993; 7: 443-8.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ. Non-invasive detectio of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
9. Cerasola G. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. J Hypertens 1996; 14: 915-20.
10. Dittmar S, Polanowska-Grabowska R, Gear ARL. Platelet adhesion to collagen under flow conditions in diabetes mellitus. Thromb Res 1999; 74: 273-83.
11. Giugliano D, Marfella R, Acampora R. Endothelial dysfunction in patient's wits diabetes and hypertension: effect of perindopril and carvedilol. 5th International Symposium on Ace Inhibition and Other Inhibitors of the Renin-Angiotensin System 1997; 58.
12. Stirlan AO, Suta R, Rosenkranzer A, et al. Complex vessel dysfunction following a physiological fest meat challenge in Type 2 diabetes mellitus. Eur Assoc for the study of Diabetes 2002; Abs 1191, A 384.
13. Uehara Y, Kamabata Y, Shirahuse H, Wada K. Radical scavenging properties of idapamide and renal protection in Dahl salt-sensitive rat. Hypertens Res 1992; 15: 17-26

Поступила 31/10-2005

Влияние терапии постоянным положительным давлением на показатели углеводного и липидного обменов у больных с синдромом Z

Р.А. Галяви, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росздрава. Москва, Россия

Continuous positive airway pressure therapy and carbohydrate and lipid metabolism in patients with Z syndrome

R.A. Galyavi, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние терапии постоянным положительным давлением (СРАР-терапии) на показатели углеводного и липидного обменов у больных с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Материал и методы. В исследование были включены 62 пациента с МС, 20 женщин и 42 мужчины в возрасте 39–66 лет (средний возраст – $52,4 \pm 7,6$). 15 пациентов без СОАС составили контрольную группу, у 47 (основная группа) был диагностирован СОАС различной степени тяжести. 11 пациентов основной группы в течение 12 недель находились на СРАР-терапии. До начала исследования и через 12 недель использования СРАР-терапии у пациентов проводили антропометрическое обследование: рост, массы тела (МТ), объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), определение индекса МТ (ИМТ); биохимическое исследование крови: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), глюкоза, пероральный тест толерантности к глюкозе; определяли уровень лептина, резистина и адипонектина; использовали суточное мониторирование артериального давления.

Результаты. Показатели МТ, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОХС снизились, но недостоверно. Уровень ХС ЛВП повысился с $0,99 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,12 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрация ТГ уменьшилась с $4,18 \pm 3,3$ ммоль/л до $2,31 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). Содержание глюкозы натощак снизилось с $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л до $5,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) и после нагрузки с $8,3 \pm 1,8$ ммоль/л до $6,5 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровни адипоцитокинов достоверно улучшались: концентрация лептина снизилась с $15,14 \pm 4,6$ до $11,17 \pm 5,2$ нг/мл ($p < 0,05$); резистин уменьшился с $3,02 \pm 0,87$ до $2,5 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$); уровень адипонектина повысился с $2,44 \pm 0,6$ до $3,34 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

Заключение. Эффективная СРАР-терапия достоверно улучшает метаболические показатели у больных МС с СОАС.

Ключевые слова: метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна, лептин, резистин, адипонектин, СРАР-терапия.

Aim. To examine continuous positive airway pressure (CPAP) therapy effects on carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome (MS) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Material and methods. The study involved 62 MS patients: 20 females and 42 males, aged 39–66 years (mean age 52.4 ± 7.6 years). Control group included 15 patients without OSAS, another 47 had OSAS of varying severity (main group). CPAP therapy was administered to 11 OSAS patients for 12 weeks. At baseline and 12 weeks later, height, body weight (BW), waist and hips circumference (WC, HC) were measured, with body mass index calculation (BMI); levels of total cholesterol (TCH), high-density lipoprotein (HDL) CH, triglycerides (TG), glucose, leptin, resistin, adiponectin were assessed; glucose tolerance test and 24-hour blood pressure (BP) monitoring were performed.

Results. BW, BMI, WC, WC/HC, TCH decrease wasn't statistically significant. HDL CH level increased from 0.99 ± 0.2 to 1.12 ± 0.1 mmol/l ($p < 0.05$). TG concentration decreased from 4.18 ± 3.3 to 2.31 ± 1.2 mmol/l ($p < 0.05$). Fasting glucose level fell from 5.8 ± 0.8 to 5.3 ± 0.3 mmol/l ($p < 0.05$), and after glucose load test – from 8.3 ± 1.8 to 6.5 ± 1.9 mmol/l ($p < 0.05$). Adipocytokine levels significantly improved: leptin level decreased from 15.14 ± 4.6 to

11.17±5.2 ng/ml ($p<0.05$); resistin concentration – from 3.02±0.87 to 2.5±0.51 ng/ml ($p<0.05$), and adiponectin level increased from 2.44±0.6 to 3.34±0.9 ng/ml ($p<0.05$).

Conclusion. Effective CPAP therapy significantly improved metabolic parameters in patients with MS and OSAS.

Key words: Metabolic syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, leptin, resistin, adiponectin, CPAP therapy.

Введение

Избыточный вес является основной опасностью для здоровья, фактором риска (ФР) смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как для мужчин, так и для женщин всех возрастных групп [1].

Сочетание центрального ожирения с нарушениями углеводного и липидного обменов и артериальной гипертензии (АГ) выделяют как самостоятельный синдром. Этот синдром известен в литературе под названием «метаболический синдром» (МС).

В случае сочетания МС с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) принято говорить о синдроме Z.

Ожирение – основной ФР для СОАС, имеющегося у 50% тучных людей [2,3].

Японскими исследователями выявлена взаимосвязь между уровнем висцеральной жировой ткани и наличием СОАС у тучных пациентов. Их данные показывают, что накопление висцеральной жировой ткани является важным ФР для развития СОАС у тучных пациентов [4].

Избыточный вес, вероятно, влияет на дыхание различными способами, включая изменения в структуре верхних дыхательных путей (измененная геометрия) или функции (увеличенный коллапс) [5,6].

СОАС – патологическое состояние, характеризующееся наличием периодически возникающих эпизодов апноэ и гипопноэ, поэтому более правильным было бы название «синдром обструктивных апноэ – гипопноэ», но такой термин практически не используется. Под апноэ подразумевается прерывание воздушного потока > 10 секунд

Количественным параметром оценки степени выраженности СОАС являются индекс апноэ – гипопноэ (ИАГ) и индекс апноэ (ИА), определяющийся число эпизодов апноэ и гипопноэ, либо только апноэ за час сна. Верхней границей нормы считается ИА = 5 или ИАГ (иначе называемый индексом дыхательных расстройств) = 5.

Диагностика СОАС основана, прежде всего, на характерной клинической картине – на

личии храпа, избыточной дневной сонливости, ожирения.

Заподозрить у пациента СОАС возможно при наличии трех и более признаков, приведенных ниже: указания на остановки дыхания, громкий или прерывистый храп; повышенная дневная сонливость; учащенное ночное мочеиспускание; длительное нарушение ночного сна продолжительностью > 6 месяцев; АГ (особенно ночная и утренняя); ожирение 2-4 степени.

Если, исходя из полученных данных, можно предположить наличие СОАС, проводится полисомнографическое исследование, которое включает в себя запись следующих параметров в течение всего периода сна: электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной миограммы, миограммы с передних большеберцовых мышц, ороназального потока, грудных и брюшных дыхательных движений, положения пациента, сатурации крови, частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограммы (ЭКГ), наличия храпа.

Критериями степени тяжести служат число и длительность приступов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна. Принято выделять три степени тяжести течения СОАС: легкое течение при 5-15 приступах в час; течение средней тяжести при 15-30 приступах; тяжелое течение при > 30 приступов. На степень тяжести СОАС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень нарушений структуры сна.

Жировая ткань все чаще и чаще рассматривается как активный эндокринный орган с высокой метаболической активностью. Адипоциты производят и секретируют несколько белков – адипоцитокинов, которые действуют как истинные гормоны.

Наиболее изученным адипоцитокином в настоящее время является лептин. Важную роль в развитии ожирения играют изменения уровня лептина [7-9]. Этот гормон производится преимущественно адипоцитами висцеральной жировой ткани. Уровень лептина увеличивается достоверно с повышением ее массы. Он циркулирует в плазме в основном в свободном состоянии и

действует, связываясь со специфическими рецепторами в гипоталамусе, изменяя концентрацию некоторых нейропептидов, которые регулируют нейроэндокринную функцию и аппетит. Лептин тормозит синтез гипоталамического нейропептида Y (NPY), сильного стимулятора аппетита, способствующего увеличению массы висцерального жира [10,11]. Повышенная концентрация лептина оказывает существенное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось с вовлечением периферических эндокринных желез — коры надпочечников и щитовидной железы. Лептин также воздействует на периферические ткани. Он непосредственно тормозит внутриклеточное образование липидов путем уменьшения синтеза жирных кислот (ЖК) и триглицеридов (ТГ), а также увеличивает перекисное окисление липидов (ПОЛ) [12]. Наиболее тучные пациенты имеют высокий уровень циркулирующего лептина. Повышение секреции лептина при ожирении, очевидно, не способствует регуляции аппетита. Вероятно, при ожирении снижается чувствительность гипоталамических центров к лептину и развивается лептинорезистентность [13].

Другим гормоном жировой ткани, играющим важную роль при ожирении, является адипонектин. Он улучшает чувствительность ткани к инсулину и уменьшает сосудистое воспаление [14,15]. Уровень сывороточного адипонектина снижается у тучных пациентов и увеличивается после уменьшения веса. Гипоадипонектинемия может вносить вклад в развитие инсулинорезистентности (ИР) и ускорение атерогенеза, связанных с ожирением [16].

Наименее изученным адипоцитокинном является резистин. Начальные исследования на мышцах позволили предположить, что резистин связан с ожирением и участвует в патогенезе ИР [17]. Однако, результаты исследований с участием людей противоречивы. Некоторые исследователи не сумели найти достоверных различий в уровне резистина у тучных пациентов по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (МТ) [18]. Другие обнаружили выраженное увеличение резистина у больных с избыточной МТ, но без корреляции с весом, индексом МТ (ИМТ) и ИР [19]. Отсутствует всякая информация относительно его возможных изменений после потери веса.

Сегодня существует мнение, что СОАС важный ФР АГ, независимый от избыточной МТ и других сопутствующих факторов.

Эпизоды апноэ и гипопноэ во время сна являются причинами острых гемодинамических реакций, которые проявляются сначала снижением артериального давления (АД) с последующим устойчивым повышением систолического АД (САД) на 20-40 мм рт.ст. в конце эпизода апноэ. Ночные эпизоды гипоксии, фрагментация сна и резкое колебание внутригрудного давления при СОАС могут привести к постоянному повышению АД через патофизиологические механизмы, которые включают хронически повышенную симпатическую активность, изменение функции барорецепторов, сердечно-сосудистое ремоделирование, а также повышение уровня альдостерона и других вазоактивных гормонов [20,21]. Эти изменения АД резко угнетаются с возобновлением дыхания [22]. Таким образом, СОАС связан с циклическими перепадами активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и АД.

Апноэ сна считается обычным явлением у пациентов с АГ [23] и, наоборот, среди пациентов с СОАС широко распространена АГ [24].

Наиболее значимым методом лечения СОАС, помимо коррекции веса, является использование постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях (CPAP-терапия от англ. CPAP — Continuous Positive Airway Pressure). Суть метода заключается в создании положительного давления, что препятствует обструкции.

CPAP-терапия заключается в подаче через специальную маску воздуха под давлением. Принцип метода сводится к расширению воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, что препятствует их спадению.

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку воздушный поток под давлением от 4,0 до 20 см водного столба.

Цель настоящей работы — изучить влияние СОАС на метаболические показатели, а также оценить возможный положительный эффект от применения CPAP-терапии.

Материал и методы

До начала исследования и через 12 недель использования CPAP-терапии у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальное и антропометрическое обследование: измерение роста, МТ, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), ИМТ. Определяли в крови общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП),

ТГ, глюкозу, выполняли пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) и определяли уровни лептина, резистина и адипонектина, а также измеряли АД клиническим методом Короткова, использовали суточное мониторирование АД (СМАД).

Критериями исключения из исследования являлись: острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес.; стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; почечная, печеночная и сердечная недостаточность; сахарный диабет (СД) 1 типа, СД 2 типа в стадии декомпенсации, СД 2 типа, требующий инсулинотерапии.

Для оценки абдоминального типа ожирения (АО) определяли отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). ИМТ рассчитывался по формуле Кетле как отношение МТ (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Значение ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ считалось показателем нормальной МТ, а ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ — критерием диагностики ожирения, промежуточные значения рассматривались как показатель избыточной МТ.

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. СМАД выполняли исходно всем пациентам и через 12 сеансов СРАР-терапии с использованием аппарата «SpaceLabs 90207» (США) в течение 24 часов с 20-минутным интервалом в дневное и 30-минутным в ночное время. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Оценивали следующие показатели: усредненные значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 временных периода: 24 ч (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н); о выраженности суточного профиля (СП) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанной по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенной к средним дневным величинам САД (в %).

Для оценки толерантности к глюкозе использовался стандартный ТТГ — определение уровня глюкозы в венозной крови натощак и через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы. Забор крови для лабораторных анализов производился из локтевой вены в период между 7 и 8 ч утра после 12-часового голодания. Определяли содержание ОХС, ХС ЛВП и ТГ общепринятыми методами на автоматическом анализаторе HITACHI 912 (Япония). Заборы крови производились до и после СРАР-терапии.

Для определения уровня адипоцитокинов — лептина, резистина и адипонектина сыворотку получали путем центрифугирования. Уровни этих гормонов в нг/мл определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «B-Bridge» (США).

В исследование были включены 62 пациента с МС, из них 20 женщин и 42 мужчины в возрасте 39–66 лет (средний возраст — $52,4 \pm 7,6$). Группу контроля составили 15 человек с МС без СОАС (ИАГ $3,4 \pm 1,2$ эпизода в час). Основная группа согласно принятой классификации была разделена на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести СОАС. 11 пациентов имели СОАС легкой степени — ИАГ $10,2 \pm 3,6$ эпизодов в час, они составили 1 подгруппу; у 11 человек СОАС был средней степени — ИАГ $24,2 \pm 4,5$ эпизодов, они вошли во 2 подгруппу. СОАС тяжелой степени был диагностирован у 25 больных — ИАГ $63,1 \pm 17,6$ эпизодов в час, которые были включены в 3 подгруппу.

Всем больным рассчитывался ИМТ и отношение ОТ/ОБ. В исследование были включены пациенты с ИМТ

$> 30 \text{ кг/м}^2$ и ОТ/ОБ $> 0,9$ для мужчин и $> 0,85$ для женщин.

Все пациенты были подвергнуты полисомнографии для диагностики СОАС на аппарате EMBLA Flaga (Австралия) с регистрацией следующих показателей:

- электроэнцефалограмма (ЭЭГ);
- электроокулограмма (ЭОГ);
- подбородочная миограмма;
- миограмма передних большеберцовых мышц;
- измерение объемной скорости ороназального воздушного потока;
- регистрация дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки;
- регистрация положения исследуемого;
- определения насыщения крови кислородом (SaO_2);
- регистрация ЧСС;
- ЭКГ;
- регистрация храпа.

11 пациентов в течение 12 недель находились на СРАР-терапии с использованием автоматических СРАР-аппаратов с увлажнителями. Все больные получали идентичную антигипертензивную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, которая не менялась за весь период наблюдения.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы Excel 7.0 с помощью пакета программ (GraphPadInStat). Для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический метод анализа. Результаты представлены в виде $M \pm \text{STD}$, где M — выборочное среднее, STD — выборочное стандартное отклонение.

Результаты исследований

По возрасту и росту группы достоверно не отличались. Контрольная группа и 3 подгруппа достоверно отличались между собой по МТ, ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ. В то время как со 2 подгруппой контрольная группа достоверно отличалась только по показателям МТ и ОТ/ОБ, а с 1 подгруппой группа контроля по данным показателям не отличалась (таблица 1).

Контрольная группа и 1 подгруппа достоверно отличались только по содержанию глюкозы в капиллярной крови через 2 часа после нагрузки $7,2 \pm 1,7$ ммоль/л vs $8,5 \pm 2,8$ ммоль/л. Пациенты 2 подгруппы также достоверно отличались по уровню глюкозы через 2 часа при ТТГ ($9,0 \pm 1,8$ ммоль/л). Пациенты 3 подгруппы достоверно отличались по уровню глюкозы через 2 часа при нагрузке ($9,2 \pm 2,4$ ммоль/л); по концентрации ХС ЛВП — $1,28 \pm 0,31$ ммоль/л vs $1,09 \pm 0,22$ ммоль/л; ТГ — $2,23 \pm 1,17$ ммоль/л vs $3,59 \pm 2,48$ ммоль/л; глюкозы капиллярной крови натощак — $5,7 \pm 0,8$ ммоль/л vs $6,3 \pm 0,9$ ммоль/л (таблица 2).

По уровням лептина и резистина основная и контрольная группы достоверно не различались. Их значения были следующими:

Таблица 1

Антропометрические данные у пациентов с МС по сравнению с пациентами с МС и СОАС различной степени тяжести

Показатель	контроль	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа
ИАГ	3,4±1,2	10,2±3,6	24,2±4,5	63,1±17,6
Возраст, лет	50,3±7,2	51,8±9,0	49,8±8,0	53,8±6,7
Рост, см	168,1±10,0	169,2	174,2±8,6	172,5±5,8
Вес, кг	92,5±10,0	98±14,8	104,4±15,3*	109,6±16,4*
ИМТ, кг/м ²	32,8±3,3	34,2±4,1	34,3±3,6	36,8±4,7*
ОТ, см	111,7±11,9	113,9±9,1	115,0±11,7	122,7±9,1*
ОТ/ОБ	1,00±0,07	1,04±0,05	1,07±0,06*	1,13±0,05*

Примечание: * - $p < 0,05$.

лептин $16,84 \pm 10,36$ нг/мл в группе контроля и $15,34 \pm 6,04$ нг/мл в основной группе; резистин $3,21 \pm 0,84$ нг/мл в группе контроля и $3,1 \pm 0,77$ нг/мл в основной группе. По уровню же другого адипоцитокина – адипонектина – группы достоверно различались ($p < 0,05$). В основной группе его содержание было достоверно ниже по сравнению с группой контроля – $3,1 \pm 1,22$ нг/мл vs $4,14 \pm 1,08$ нг/мл соответственно (таблица 3).

Таким образом, исходно группы не отличались по уровню лептина и резистина, а уровень адипонектина был достоверно ниже в основной группе.

Влияние СРАР-терапии на основные показатели МС у пациентов с СОАС

11 пациентов основной группы эффективно применяли СРАР-терапию, в результате

которой ИАГ достоверно снизился с $51,7 \pm 26$ до $5,36 \pm 2,7$ эпизодов в час. Показатели веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОХС уменьшились, однако недостоверно. Уровень ОХС ЛВП повысился с $0,99 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,12 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрация ТГ снизилась с $4,18 \pm 3,3$ ммоль/л до $2,31 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). Содержание глюкозы уменьшилось как натощак – с $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л до $5,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$), так на фоне ТТГ – с $8,3 \pm 1,8$ ммоль/л до $6,5 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровни адипоцитокинов достоверно улучшались после 3-месячного использования СРАР-терапии: лептин снизился с $15,14 \pm 4,6$ до $11,17 \pm 5,2$ нг/мл ($p < 0,05$); резистин уменьшился с $3,02 \pm 0,87$ до $2,5 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$); содержание же адипонектина наоборот повы-

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с МС по сравнению с пациентами с МС и СОАС различной степени тяжести

Показатель	контроль	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа
ОХС, ммоль/л	6,13±0,92	5,69±0,73	6,21±1,01	6,15±1,38
ЛВП, ммоль/л	1,28±0,31	1,26±0,14	1,12±0,32	1,09±0,22*
ТГ, ммоль/л	2,23±1,19	2,16±0,8	2,4±1,29	3,59±2,48*
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,8	5,7±0,7	5,5±0,8	6,3±0,9*
Глюкоза 2 ч, ммоль/л	7,2±1,7	8,5±2,3*	9,0±1,8*	9,2±2,4*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели уровней адипоцитокинов у пациентов с МС в сравнении с пациентами с МС и СОАС

Показатель	Норма	основная группа	Р
Лептин, нг/мл	$16,84 \pm 10,36 \pm$	$15,34 \pm 6,04$	Нд
Адипонектин, нг/мл	$4,14 \pm 1,08$	$3,10 \pm 1,22$	$< 0,05$
Резистин, нг/мл	$3,21 \pm 0,84$	$3,1 \pm 0,77$	Нд

Таблица 4

Показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с МС и СОАС исходно и после 12 недель СРАР-терапии

Показатель	До	После	P
ИАГ	51,7±26	5,4±2,7	<0,0001
МТ, кг	108,4±13	106±13	Нд
ИМТ, кг/м ²	35,6±4	34,9±3,8	Нд
ОТ, см	119,3±5,5	117±6	Нд
ОТ/ОБ	1,10±0,1	1,08±0	Нд
ОХС, ммоль/л	5,75±1,2	5,3±0,8	Нд
ХС ЛВП, ммоль/л	0,99±0,2	1,12±0,1	<0,05
ТГ, ммоль/л	4,18±3,3	2,31±1,2	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,8	5,3±0,3	<0,05
Глюкоза 2 часа, ммоль/л	8,3±1,8	6,5±1,9	<0,05
Лептин, нг/мл	15,14±4,6	11,17±5,2	<0,05
Адипонектин, нг/мл	2,44±0,6	3,34±0,9	<0,05
Резистин, нг/мл	3,02±0,87	2,5±0,51	<0,05

силось с 2,44±0,6 до 3,34±0,9 нг/мл ($p<0,05$) (таблица 4).

При использовании больными СРАР-терапии в течение 3 месяцев САД в дневное и в ночное время имело лишь тенденцию к снижению, однако среднесуточное АД достоверно снижалось в целом по группе.

ДАД снижалось достоверно только в ночное время, что может быть связано с непосредственным влиянием СРАР-терапии, т.к. сопутствующая антигипертензивная терапия оставалась без изменений (таблица 5).

Таблица 5

АД у пациентов с МС и СОАС исходно и после 12 недель СРАР-терапии

САД ₂₄ , мм рт.ст.	133,6±3,4	126,9±4,1	<0,05
САД _д , мм рт.ст.	134,3±3,3	128,3±4,2	Нд
САД _н , мм рт.ст.	129,0±3,9	123,9±5,6	Нд
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	80,8±1,6	76,2±1,7	Нд
ДАД _д , мм рт.ст.	82,5±1,7	78,8±2,2	Нд
ДАД _н , мм рт.ст.	77,4±2,2	71,0±2,5	<0,05

Был проведен корреляционный анализ между ИАГ и некоторыми из исследуемых параметров; получена достоверная прямая зависимость ИМТ от степени тяжести апноэ ($r=0,363$; $p<0,05$). При корреляционном анализе между липидами крови и ИАГ обнаружено, что с повышением ИАГ снижается концентрация ЛВП ($r=-0,363$; $p<0,05$). При изучении связи меж-

ду содержанием адипоцитокинов, в частности адипонектина, была выявлена аналогичная зависимость ($r=-0,48$; $p<0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании было выявлено снижение МТ, ИМТ и ОТ/ОБ при назначении СРАР-терапии в течение 3 месяцев. Однако разница между исходными показателями и показателями, полученными после лечения, статистически недостоверна. Отечественные авторы отметили существенное снижение МТ при использовании СРАР-терапии. Однако максимальное уменьшение отмечалось при комбинированном лечении – СРАР-терапия + медикаментозное снижение МТ [25]. Работа авторов не предусматривала применение препаратов для снижения МТ, а планировала оценить вклад СРАР-терапии в уменьшение МТ.

В работе была получена достоверная положительная динамика в снижении содержания глюкозы натощак и при ТТГ; одновременно уменьшался уровень ТГ и повышался ХС ЛВП. В зарубежной литературе данные противоречивы.

При определении содержания инсулина, С-пептида, глюкозы у 6 тучных мужчин с СОАС с частыми асфиксиями в течение двух ночей концентрации инсулина, С-пептида, глюкозы в первую ночь были одинаковыми по сравнению с концентрациями, полученными в следующую, когда пациенты получали эффективную СРАР-терапию. Не было значимых различий в

концентрациях инсулина, С-пептида, ночных профилях глюкозы [26]. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) применение СРАР-терапии в течение 2 месяцев не способствовало существенному уменьшению концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида у пациентов с СОАС.

Несколько исследований продемонстрировали снижение в плазме уровня лептина у пациентов с СОАС, которые использовали СРАР. По данным одних авторов, при назначении СРАР-терапии концентрация лептина снижается уже после первой ночи лечения [27]; другие нашли, что это происходит только после 3-4 дней лечения, хотя уменьшение центрального ожирения (без сокращения ИМТ) требовало 6 месяцев; также было продемонстрировано достоверное снижение висцеральной жировой ткани при использовании СРАР-терапии [28]. Отмечали первоначально высокие концентрации лептина у пациентов с СОАС по сравнению с лицами без апноэ, сопоставимые по ИМТ, которые снизились после 6 месяцев СРАР-терапии, при этом содержание ТГ уменьшилось, но уровни инсулина натощак и концентрация глюкозы не изменились [29]. Использование СРАР-терапии в течение 6 месяцев, способствовало значительному уменьшению концентрации лептина у пациентов с СОАС, но у пациентов, не получающих СРАР-терапию, она увеличилась; изменение уровня лептина происходило независимо от перемен в ИМТ и ИАГ [30].

В литературе имеется весьма незначительное количество работ, посвященных влиянию СРАР-терапии на содержание резистина и адипонектина. Одно из таких исследований было проведено немецкими исследователями. По их данным концентрации адипонектина и резистина не изменились при использовании СРАР-терапии в течение 3 и 2 месяцев, соответственно. Уровень же лептина также достоверно не менялся [31,32]. По показателям адипоцитокинов в настоящем исследовании получена положительная достоверная динамика. Уровни лептина и резистина снижались в результате лечения, а концентрация адипонектина повышалась. Это служит положительным моментом в плане снижения риска развития СД и возможных тромботических осложнений. В литературе встречаются данные о повышении уровня адипонектина и снижении резистина при уменьшении МТ. Более низкое содержание адипонектина на-

блюдается у пациентов с НТГ, оно коррелирует с концентрациями глюкозы натощак и при ТТГ. Уровень адипонектина положительно коррелирует с ХС ЛВП и отрицательно с концентрацией ТГ [33,34].

В ряде эпидемиологических исследований с различным дизайном были найдены положительные взаимосвязи между СОАС и АГ. В них строго сопоставлялись такие важные факторы как ожирение, возраст и пол. Однородность полученных положительных результатов показала, что СОАС должен рассматриваться как одна из причин вторичной АГ [45]. Была установлена существенная связь между ИАГ и АГ у 6132 мужчин и женщин, участвующих в Sleep Health Heart Study [46]. У 1069 пациентов, которым проводилась полисомнография, наблюдалось существенное линейное увеличение дневного АД с увеличением ИАГ [47]. В нескольких рандомизированных [35,36] и нерандомизированных [37,38], клинических исследованиях отсутствовало заключение об эффективности СРАР-терапии в отношении дневного снижения АД у пациентов с СОАС. Однако эти исследования имели серьезный недостаток в дизайне: большое количество пациентов были нормотониками во время пробуждения. Неудивительно, что влияние СРАР-терапии на дневное АД было несущественным. Только одно нерандомизированное исследование продемонстрировало эффективность СРАР-терапии у пациентов с СОАС, которые все имели АГ во время пробуждения. По мнению [39] лечение таких пациентов СРАР в течение 2 месяцев ведет к клинически существенному снижению ночного и дневного АД. В немногочисленных работах участвовали плацебо-контролируемые группы сравнения [35]. Среди исследований, где использовали плацебо, результаты также были противоречивы. Не было обнаружено никакого влияния после 6 недель СРАР-терапии на АД у 29 пациентов после лечения и у 25 плацебо пациентов с СОАС [40]. По данным китайских авторов больные, получавшие СРАР-терапию, сообщали об улучшении симптомов, но не было никакого изменения в уровнях АД после 3 месяцев СРАР-терапии [41].

По данным других авторов, были найдены положительные эффекты СРАР-терапии от незначительных до средних [36,42].

Назначение СРАР-терапии в течение 3 недель способствует снижению АД при неле-

ченной АГ с апноэ в ночное время, что, безусловно, свидетельствует о значении апноэ в развитии АГ [48]. В другой работе применение СРАР-терапии в течение 2 месяцев сопровождалось значительным уменьшением ночного и дневного САД, а уровень ДАД был значительно меньше в вечернее время [43]. Использование СРАР в течение 9 месяцев также способствовало достоверному уменьшению величины среднего АД [44].

СРАР-терапия у пациентов с СОАС, но без АГ, может понизить АД, особенно у пациентов с выраженной ночной десатурацией, однако снижение это незначительное [42]. В настоящей работе при назначении больным СРАР-терапии в течение 3 месяцев САД в дневное и в ночное время имело лишь тенденцию к снижению, однако среднесуточное АД достоверно снижалось в целом по группе. ДАД снижалось достоверно только в ночное время, что может быть обусловлено непосредственным влиянием СРАР-терапии, т.к. сопутствующая антигипертензивная

терапия оставалась без изменений за весь период наблюдения.

Заключение

Бесспорно, что полученные в этой работе результаты требуют дальнейшего изучения. Однако изложенные данные позволили сделать некоторые выводы о влиянии СРАР-терапии на различные показатели у больных с МС и СОАС: у пациентов с синдромом Z отмечаются достоверно более выраженные нарушения в показателях углеводного и липидного обменов по сравнению с больными с МС без СОАС. Степень выраженности таких изменений находится в прямой зависимости от тяжести апноэ. Эффективная СРАР-терапия достоверно улучшает метаболические показатели у больных с МС и СОАС.

Пациенты с МС и СОАС должны получать комплексное лечение, включающее в себя диетические мероприятия, антигипертензивные препараты и СРАР-терапию для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
2. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1705-11.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
4. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997; 241(1): 11-8.
5. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 435-52.
6. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19: 104-15.
7. Mantzoros CS. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
8. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-9.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
10. Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 1996; 274: 1704-7.
11. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2.
12. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4637-41.
13. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56(2 Pt 2): S38-46.
14. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-200.
15. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
16. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
17. Bannerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001; 276: 25970-3.
18. Savage DB, Sewter CK, Klenk ES, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-202.
19. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10: 1-5.
20. Hedner J, Holger K, Yuksel Peker. Reduction of Sleep-disordered Breathing after Physostigmine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168: 1246-51.
21. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, et al. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 388-97.
22. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6: S529-31.
23. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190-5.
24. Gruenstein R, Wilcox I, Yang TS, et al. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obesity* 1993; 17: 533-40.

25. Бузунов Р.В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Москва 2003.
26. Cooper BG, White JE, Ashworth LA, et al. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep* 1995; 18(3): 172-9.
27. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 2002; 57(5): 429-34.
28. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intraabdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706-12.
29. Ip M; Lam KSL; Chung-man Ho, et al. Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.
30. Sanner BM, Kollhoser P, Buechner N, et al. M Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23(4): 601-4.
31. Harsch IA, Keebnick C, Wallaschofski H, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome — the link to subclinical inflammations? *Med Sci Monit* 2004; 10(9): 510-6.
32. Harsch IA, Keebnick C, Wallaschofski H, et al. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration* 2004; 71: 580-6.
33. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
34. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4321-5.
35. Dimsdale JE, Jose SL, Judi Profant. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure A Placebo Trial. *Hypertension* 2000; 35: 144-7.
36. Engleman HM, Gough K, Martin SE, et al. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in “non-dippers.” *Sleep* 1996; 19: 378-81.
37. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: 545-9.
38. Worsnop CJ, Pierce RJ, Naughton M. Systemic hypertension and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: S148-9.
39. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21(2): 241-7.
40. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-23.
41. Ip M, Chung KF, Chan KN, et al. Previously unrecognized obstructive sleep apnea in Chinese subjects with essential hypertension. *Lung* 1999; 177(6): 391-400.
42. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized Placebo-controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in the Sleep Apnea—Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.
43. Jennum P, Sjol A. Self-assessed cognitive function in snorers and sleep apneics. An epidemiological study of 1504 females and males aged 30-69 years: the Dan-MONICA II Study. *Eur Neur* 1994; 34: 204-8.
44. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002; 15(3): 251-7.
45. Pankow W, Lies A, Lohmann FW. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 966-70.
46. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283: 1829-36.
47. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
48. Hla KM, Skatrud B, Finn L, et al. The effect of correction of sleep-disorder breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125-32.

Поступила 02/11-2005

Менопаузальный метаболический синдром после гистерэктомии

В.И. Подзолков, А.Г. Можарова, Ю.В. Хомицкая

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Menopausal metabolic syndrome after hysterectomy

V.I. Podzolkov, L.G. Mozharova, Yu.V. Khomitskaya

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучение возможностей применения индапамида ретард 1,5 мг у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) после гистерэктомии.

Материал и методы. В исследование были включены 25 женщин (средний возраст $43,82 \pm 4,08$ года), перенесших субтотальную гистерэктомию с сохранением одного или обоих яичников и страдающих гипертонической болезнью I и II стадий, продолжительностью от 2 до 5 лет. Пациенткам производились суточное мониторирование артериального давления (АД), оценка показателей центральной гемодинамики, определение в плазме крови уровней электролитов и ряда метаболических параметров. Длительность терапии индапамидом ретард 1,5 мг составила 16 недель.

Результаты. На фоне лечения выявлено достоверное снижение за сутки: систолического АД (САД) на 7,9%, диастолического АД (ДАД) на 9,5%; дневного: САД на 9,5%, ДАД на 10,8%; ночного: САД на 8,9%, ДАД на 9,0%. Отмечено улучшение суточного профиля АД в основном за счет изменений в группе «овердиппер». На фоне приема индапамида ретард 1,5 мг уменьшились ударный, сердечный индексы, общее периферическое сосудистое сопротивление при отсутствии изменений частоты сердечных сокращений. Препарат не оказал достоверного влияния на электролитный состав плазмы, такие метаболические показатели как глюкоза, общий холестерин, мочевая кислота, иммунореактивный инсулин. Выявлено снижение уровней триглицеридов на 24,68%, С-пептида — на 41,59%.

Заключение. В ходе исследования подтверждены антигипертензивная эффективность индапамида ретард 1,5 мг и его положительное влияние на показатели центральной гемодинамики. Нейтральность препарата в отношении метаболических параметров и показателей электролитного баланса позволяют включить этот препарат в арсенал средств для лечения артериальной гипертензии у женщин с ММС.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, артериальная гипертензия, гистерэктомия, индапамид ретард 1,5 мг.

Aim. To study indapamide retard 1,5 mg effects in women with menopausal metabolic syndrome (MMS) after hysterectomy.

Material and methods. The study involved 25 women (mean age 43.82 ± 4.08 years), who underwent subtotal hysterectomy, with one or two ovaries intact, and suffered from Stage I-II arterial hypertension for 2-5 years. In all participants, 24-hour blood pressure (BP) monitoring, the assessment of central hemodynamics, plasma electrolytes and metabolites were performed. The treatment with indapamide retard 1,5 mg lasted for 16 weeks.

Results. During the treatment, BP levels significantly decreased: for 24-hour systolic BP (SBP) - by 7.9%, for 24-hour diastolic BP (DBP) - by 9.5%; for daytime SBP and DBP - by 9.5% and 10.8%, respectively; for nighttime SBP and DBP - by 8.9% and 9.0%, respectively. Mostly due to positive dynamics in «overdipper» group, 24-hour BP profile had improved. Stroke and cardiac indices, total peripheral vascular resistance did decrease, with heart rate unchanged. Indapamide retard 1,5 mg did not significantly affect plasma levels of electrolytes, glucose, total cholesterol, uric acid, and immunoreactive insulin. Triglycerides and C-peptide levels declined by 24.68% and 41.59%, respectively.

Conclusion. The study confirmed antihypertensive efficacy of indapamide retard 1,5 mg and its beneficial influence of central hemodynamics. Metabolic and electrolytic neutrality gives an opportunity to use indapamide for arterial hypertension management in MMS women.

Key words: Menopausal metabolic syndrome, arterial hypertension, hysterectomy, indapamide retard 1,5 mg.

В большинстве стран мира в настоящее время по-прежнему наиболее частыми гинекологическими операциями являются надвлагалищная ампутация и экстирпация матки, в основном с полным или частичным сохранением ткани яичников. В России на гистерэктомии приходится 38% всех полостных хирургических вмешательств. Средний возраст женщин, которым удаляют матку, составляет 40,5 года [1]. В последнее десятилетие в литературе появился термин «постгистерэктомический синдром», при котором у женщин после гистерэктомии с сохранением одного или обоих придатков развиваются гипостроения, повышенная концентрация тропных гормонов; происходит снижение кровотока в гонадах и, как следствие, развитие климактерического синдрома с дальнейшим присоединением менопаузального метаболического синдрома (ММС) [2-4]. Чем моложе пациентка, подвергшаяся гистерэктомии, тем раньше возникает дефицит половых гормонов, и тем быстрее развиваются нарушения липидного и углеводного обменов и артериальная гипертензия (АГ) [5]. После удаления матки с сохранением яичников у женщин в возрасте $44,2 \pm 4,0$ года в течение первых двенадцати месяцев отмечаются увеличение массы тела (МТ) и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а к пятому году имеется сразу несколько компонентов ММС: АГ, гиперинсулинемия (ГИ), абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия (ДЛП) [6].

Механизмы развития ММС. ММС может развиваться как при хирургической, так и естественной менопаузе. Основными его компонентами являются инсулинорезистентность (ИР), ГИ, ДЛП, повышение факторов тромбообразования, АО и АГ [7]. Механизмы, объясняющие, каким образом ИР вызывает атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы, сложны и многомерны. ГИ – ранний маркер ИР, является изолированным фактором риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) [8]. Атерогенное действие инсулина обусловлено его способностью стимулировать синтез липидов и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) в стенке артерий.

Развивающиеся в постменопаузе гипостроения, относительная гиперандрогения, снижение скорости обменных процессов, усиленная глюкокортикоидная стимуляция, падение уровня гормона роста и гиперсимпа-

тикотония способствуют увеличению МТ и перераспределению жировой ткани по мужскому типу. Установлено, что АО, в отличие от гинекологического (периферического), связано с повышенным риском ИБС [7]. В то же время известно, что зависимость величины артериального давления (АД) от МТ у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин [9]. АО само по себе усугубляет течение МС.

Последующими этапами эволюции ИР могут быть нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2). Они не являются облигатными признаками МС, но в случае их манифестации суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно возрастает [10-12]. Это связано с тем, что длительная гипергликемия вызывает гликозилирование белков плазмы крови, которые участвуют в атерогенезе [13]. Интересен тот факт, что СД-2 сопряжен с большей частотой ИБС у женщин, чем у мужчин [14]. В постменопаузе число случаев СД-2 возрастает примерно в 3 раза, а значительное повышение постпрандиального уровня глюкозы в сыворотке крови при незначительном увеличении тощачевой гликемии является достаточно частым метаболическим нарушением. Это может быть причиной вазоконстрикции у женщин с ММС, т.к. гипергликемия и продукты гликозилирования снижают продукцию оксида азота (NO) [15-19].

Одним из важнейших неблагоприятных последствий дефицита эстрогенов служит ДЛП. Следует отметить, что для женщин гипертриглицеридемия (ГТГ) является более неблагоприятным прогностическим фактором, чем для мужчин. Последние годы большой интерес вызывает липопротеин(а), повышенное содержание которого у женщин сопровождается 5-кратным увеличением частоты острых коронарных случаев [20,21].

Для развития ССЗ большое значение имеют концентрации в плазме крови фибриногена [22,23] и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [24], возрастающие у женщин в постменопаузе [25]. Изменения в системе гемостаза обусловлены гипостроенией и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. Например, ИАП-1 продуцируется адипоцитами висцеральной жировой ткани и положительно коррелирует с содержанием инсулина и ТГ [26].

ИР – важное звено в патогенезе АГ. ГИ в результате стимуляции симпатического отде-

ла вегетативной нервной системы приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению сердечного выброса. Известно, что инсулин участвует в регуляции ряда механизмов трансмембранного транспорта, поэтому его избыток приводит к повышению концентрации Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазме ГМК артериол, что сопровождается повышением их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Инсулин увеличивает реабсорбцию Na^+ в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, и усиливает пролиферацию ГМК артериол, вызывая сужение их просвета [27,28]. Установлено, что при ИР уменьшается высвобождение NO, вследствие чего формируется повышенная чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации; свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтетазы [29].

Патогенетическое обоснование терапии АГ при ММС. Объем-зависимый характер АГ при ММС предполагает терапию диуретиками. В связи с развитием при эстрогенном дефиците нарушений липидного и углеводного обменов, метаболическая нейтральность — неперемное условие, которое необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антигипертензивной терапии у женщин с естественной и хирургической менопаузой. Этому требованию отвечает тиазидоподобный диуретик индапамид ретард в дозе 1,5 мг [30,31]. В отличие от других диуретиков индапамид не вызывает активации симпатoadреналовой системы, что принципиально для женщин с ММС в силу их склонности к симпатикотонии [32].

Индапамид ретард в дозе 1,5 мг оказывает прямое сосудорасширяющее действие за счет влияния на трансмембранный транспорт Ca^{2+} и стимуляции синтеза простагландина E_2 и простациклина I2 [33]. Вазодилатирующие эффекты препарата обуславливают патогенетическую целесообразность его использования при ММС. По некоторым данным, простациклины, секретируемые маткой, участвуют в регуляции АД [34], поэтому влияние индапамида на синтез простагландинов является основанием для применения этого препарата не только у женщин с естественной менопаузой, но и после гистерэктомии с сохранением одного или обоих яичников.

Проведено исследование, в котором оценивались эффективность 16-недельной антигипертензивной терапии индапамидом ретард в дозе 1,5 мг/сут., его влияние на суточный профиль АД, липидный и углеводный обмены у женщин с АГ после субтотальной гистерэктомии с сохранением придатков.

Материал и методы

В исследование были включены 25 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $43,82 \pm 4,08$ года), перенесших субтотальную гистерэктомию с сохранением одного или обоих яичников и страдающих гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадий (по критериям ВОЗ). Продолжительность АГ колебалась от 2 до 5 лет. Критериями исключения служили симптоматическая АГ, тяжелые заболевания печени и почек, указания в анамнезе на непереносимость индапамида.

Всем больным до начала и в конце исследования проводились суточное мониторирование АД (СМАД), оценка показателей центральной гемодинамики, определение в плазме венозной крови уровня электролитов (Na^+ и K^+) и ряда метаболических параметров: глюкозы, ТГ, общего холестерина (ОХС), мочевой кислоты, С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ). По данным СМАД анализировались усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и степени ночного снижения (СНС) АД. Из параметров центральной гемодинамики оценивались ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

За 2 недели до начала исследования пациентам отменяли антигипертензивную терапию, при необходимости осуществлялась ситуационная коррекция АД. В дальнейшем все пациенты получали индапамид ретард (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 1,5 мг однократно утром натощак; через 16 недель терапии проводили контрольные обследования. В исследовании отсутствовали случаи отмены препарата.

Пациентам рекомендовалась диета с ограничением потребления насыщенных жиров и увеличением в рационе доли моно-, полиненасыщенных жиров и грубой клетчатки.

Результаты

Все пациенты отреагировали на терапию индапамидом ретард 1,5 мг. На фоне 16-недельного лечения препаратом выявлено достоверное снижение за сутки: САД на 7,9%, ДАД на 9,5%; дневного: САД на 9,5%, ДАД на 10,8%; ночного: САД на 8,8%, ДАД на 9,0%. Прием препарата не оказывал влияние на ЧСС: во все периоды СМАД изменение этого показателя оказалось статистически недостоверным (рисунки 1,2,3).

Исходно большинство больных относились к группе «dipper» — средняя СНС для САД составила 14,2%, СНС ДАД — 19,3%. На фоне терапии

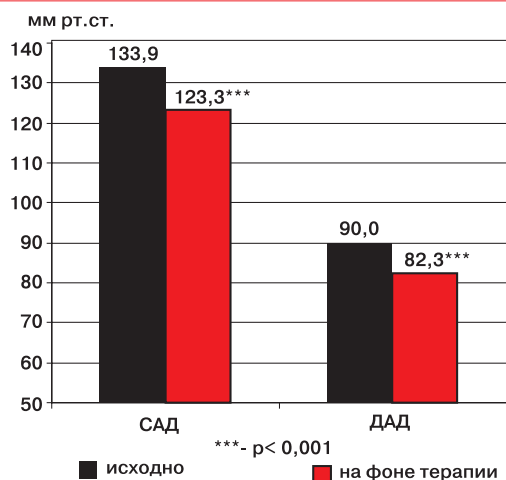


Рис. 1 Динамика показателей среднесуточного АД на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг.

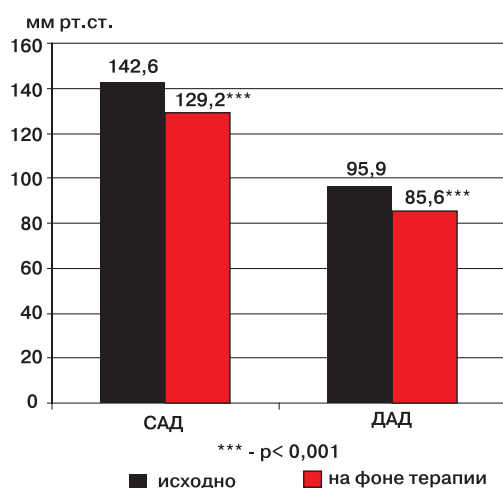


Рис. 2 Динамика показателей дневного АД на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг.

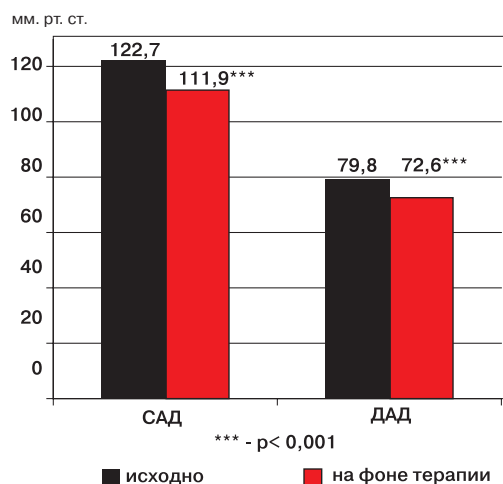


Рис. 3 Динамика показателей ночного АД на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг.

индапамидом ретард 1,5 мг отмечено уменьшение СНС до 12,6% и 17,6% для САД и ДАД, соответственно, за счет нормализации циркадного ритма АД в группе «over-dipper» (рисунки 4,5).

После 16 недель приема препарата при исследовании центральной гемодинамики произошло достоверное снижение УИ на 9,86%, СИ на 5,30 % и ОПСС на 3,94 %.

Действие индапамида ретард 1,5 мг на электролитный состав плазмы проявлялось в крайне незначительном снижении концентрации Na^+ на 1,76%, при этом изменение содержания K^+ было недостоверным. Препарат не оказал достоверного влияния на такие метаболические показатели как глюкоза, ОХС, мочевая кислота. Одновременно на фоне терапии препаратом было отмечено снижение уровня ТГ на 24,68% ($p < 0,01$). Хотя изменения ИРИ в ходе исследования отсутствовали, наблюдалось достоверное уменьшение С-пептида в плазме крови на 41,59% (рисунок 6).

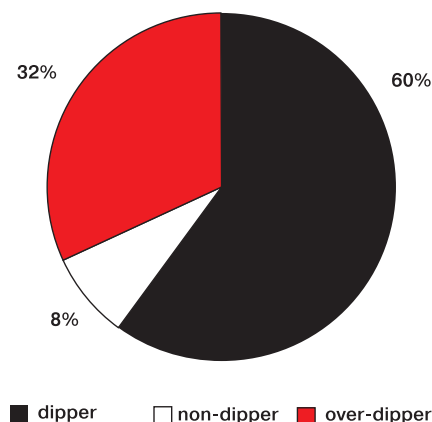


Рис. 4 Исходные типы циркадного ритма

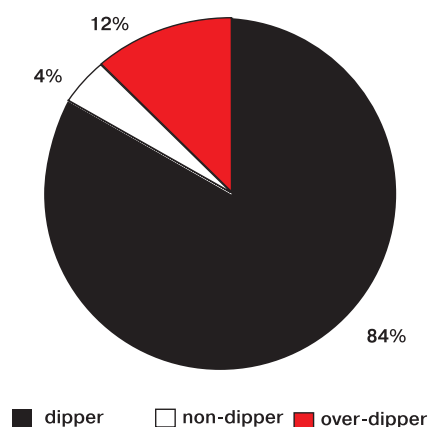
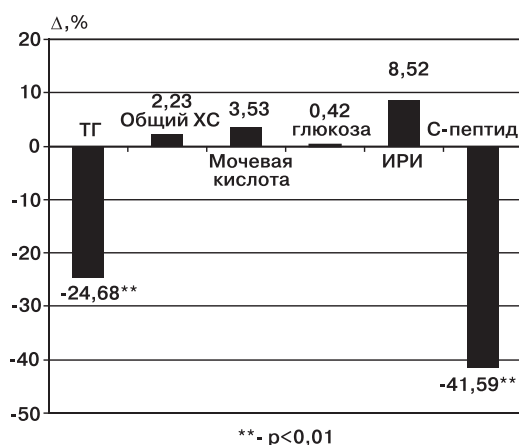


Рис. 5 Типы циркадного ритма на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг



Примечание: Δ% - степень изменения показателя в %

Рис 6 Динамика метаболических показателей на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает эффективность индапамида ретард 1,5 мг в терапии АГ. За 16 недель приема препарата у пациентов снизилось САД, ДАД во все периоды СМАД; отмечена нормализация циркадного ритма у большинства больных.

Одним из механизмов антигипертензивного действия диуретиков является уменьшение объема циркулирующей крови, приводящее к снижению сердечного выброса. Полученное достоверное снижение УИ и СИ при отсутствии изменений ЧСС на фоне терапии свидетельствует в пользу данного эффекта. Наличие гиповолемических свойств является патогенетическим обоснованием для использования этого препарата у женщин после гистерэктомии, т.к. отсутствие циклических кровотечений и ММС способствуют задержке жидкости.

В этом исследовании не отмечено влияния препарата на ЧСС, что особенно важно у пациенток с ММС, т.к. для этой группы характерна гиперсимпатикотония. Зафиксировано достоверное снижение ОПСС на 16 неделе лечения. В качестве возможных механизмов этого сосудорасширяющего действия можно рассматривать блокаду кальциевых каналов, стимуляцию синтеза простагландина E_2 и простагличина I_2 , агонизм в отношении калиевых каналов [35]. Вазодилатирующий эффект индапамида представляет интерес для изучаемого контингента, т.к. несмотря на сохранение яичниковой ткани, после гистерэктомии часто развивается дефицит эстрогенов, способных оказывать сосудорасширяющее действие за счет

наличия у них свойств антагонистов кальция [36] и активизации экспрессии генов, отвечающих за синтез эндотелиального фактора релаксации сосудов [37,38]. Индапамид способен также улучшать функциональное состояние эндотелия и уменьшать толщину комплекса интимы-медиа [39].

Метаболическая нейтральность — принципиальное требование, предъявляемое к антигипертензивным препаратам, используемым для лечения АГ у женщин, подвергшихся гистерэктомии. Отсутствие достоверных изменений таких показателей как глюкоза, ОХС, мочевая кислота, ИРИ и достоверное снижение уровней ТГ, С-пептида, отмеченные на фоне лечения индапамидом ретард 1,5 мг, может быть обусловлено соблюдением диетических рекомендаций. Однако нельзя исключить и благоприятное действие препарата на липидный и углеводный обмены. В одном из исследований индапамид тормозил развитие атеросклероза у кроликов, получавших корм, богатый холестерином. Возможно, влияние на синтез простагландинов в сочетании с антиоксидантными свойствами препарата объясняет его антиатерогенное действие. Перечисленные свойства индапамида подтверждают правомерность использования этого препарата у женщин с удаленной маткой и выгодно отличают его от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Выводы

Индапамид ретард 1,5 мг продемонстрировал антигипертензивную эффективность у женщин репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию с сохранением одного или обоих яичников. Препарат достоверно снижал САД, ДАД и нормализовал циркадный ритм.

На фоне приема индапамида ретард 1,5 мг снижались УИ, СИ и ОПСС при отсутствии достоверных изменений ЧСС, что свидетельствует о гиповолемических и вазодилатирующих эффектах препарата без рефлекторной гиперсимпатикотонии.

Снижение содержания ТГ и С-пептида при отсутствии неблагоприятного влияния на такие показатели как глюкоза, ОХС, мочевая кислота, ИРИ на фоне приема индапамида ретард 1,5 мг в сочетании с соблюдением диетических рекомендаций позволяют включить этот препарат в арсенал средств, используемых при лечении АГ у женщин с ММС.

Литература

- Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Хирургическая менопауза (пособие для врачей). Москва 2003; 40 с.
- Доброхотова Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции). Автореф дис докт мед наук. Москва 2000.
- Carlson K.J. Outcomes of hysterectomy. Clin Obstet Gynec 1997; 40(4): 939-46.
- Аскольская С.И., Адамян Л.В. Гормональные изменения после гистерэктомии. Климактерий 2001; 3: 64.
- Ahn EH, Bai SW, Song CH, et al. Effect of hysterectomy on conserved ovarian function. Yonsei Med J 2002; 43: 53-8.
- Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Дмитриева Е.В., Никитина Т.И. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики. Гинекология 2004; 6(4): 167-9.
- Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Consilium medicum 2002; (экстравыпуск): 3-6.
- Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334: 952-7.
- August P., Oparil S. Hypertension in Women. J Clin Endocrin Metab 1999; 84(6): 1862-6.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications, the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996; 45: 1289-98.
- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998; 21: 360-7.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
- Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. Am Heart J 2001; 142: 1108-16.
- Laakso SP, Ronnemaa T, Lehto S, et al. Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? Diabetologia 1995; 38: 487-93.
- Davidson M.B. The effect of aging on carbohydrate metabolism: a review of the english literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. Metabolism 1979; 28: 688-705.
- Fraze E, Chiou M, Chen Y, Raeven GM. Age related changes in postprandial plasma glucose, insulin and FFA concentrations in non-diabetic individuals. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 224-8.
- Goldberg AP, Andres R, Bierman EL. Diabetes mellitus in the elderly. In: Andres R, Bierman EL, Hazzard WR, eds. Principles of geriatric medicine. New York: McGraw-Hill 1985; 311 p.
- Reaven GM, Raeven EP. Age, glucose intolerance, and non-insulin-dependant diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 1985; 33: 286-90.
- Weingard DL, Sinsheimer P, Barrett-Connor EL, McPhilip JB. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. Diabetes Care 1990; 13(Suppl 2): 3-8.
- Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. Eur Heart J 2002; 23(22): 1738-52.
- Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2000; 23: 962-8.
- Cortellaro M, Bosehetti C, Cofrancesco E, et al. The Plat study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients: Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1992; 12: 1063-70.
- Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, et al. Fibrinogen as a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 6: 351-6.
- Smith FB, Lee AJ, Fowkes FJR, et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3321-5.
- Lee AJ, Lowe GOD, Smith WSC, et al. Plasma fibrinogen in women: relationship with OC, the menopause, and HRT. Br J Haematology 1993; 83: 616-21.
- Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. РМЖ. 2001; 9(2): 67-71.
- Hypertension & diabetes. Vol. 1. ed. by C.E. Mogensen. London: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 88 p.
- Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-20.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 9(2): 56-61.
- Ames RP. Indapamide versus thiazides: a metaanalysis comparing antihypertensive response and lipid effects. Am J Hypertens 1995; 8(4) (pt 2): 77A.
- Gambardella S. Efficacy of antihypertensive treatment with indapamide in patients with non-insulin-dependent diabetes and persistent microalbuminuria. Am J Cardiol 1990; 65: 46-50.
- Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Мищенко Л.А., Матова Е.А. Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и нейрогуморальные факторы его регуляции. Здоровье Украины 2002; 3: 12-4.
- Delbarre B, Delbarre G, Ferger A. Role of prostaglandins in the antihypertensive mechanisms of indapamide. Clin Exp Hypertens 1990; 12: 1307.
- Shelton JD. Prostacyclin from the uterus and woman's cardiovascular advantage. Prostagl Leikotr and Medic 1982; 8: 459-66.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть II. Диуретики. Москва 2000; 54 с.
- Wood MJ, Cox JL. HRT to prevent cardiovascular disease: What studies show, how to advise patients. Postgraduate med 2000; 108(3): 59-72.
- Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? РМЖ 2001; 9(9): 383-6.
- Majumdar NG, Robinson SC, Ford GA. Effects of the menopause, gender and hormone replacement therapy on vascular nitric oxide activity. J Clin Endocrin Metab 2000; 85(4): 1577-83.
- Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Артер гипертенз 2004; 10(1): 53-6.

Поступила 14/01-2005

Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики

Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, Г.М. Дюкова¹, А.В. Федотова¹

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Psychoemotional disorders in cardiovascular patients: problem scope and diagnostics

R.G. Oganov, G.V. Pogosova, G.M. Dyukova¹, A.V. Fedotova¹

State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development;

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Статья посвящена проблеме высокой сопряженности психоэмоциональных расстройств и соматических заболеваний, в частности сердечно-сосудистых. Рассмотрены диагностические критерии наиболее часто встречающихся психопатологических состояний — астенического синдрома, тревожных и депрессивных расстройств.

Ключевые слова: психоэмоциональные расстройства, астения, тревога, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания.

The article is devoted to high prevalence of psychoemotional and somatic (especially cardiovascular) disease association. Diagnostic criteria for most prevalent psychoemotional disorders (asthenic syndrome, anxiety, and depression) are reviewed.

Key words: Psychoemotional disorders, asthenia, anxiety, depression, cardiovascular disease

За последние несколько десятилетий традиционно жесткое разделение между соматической и психической патологиями было пересмотрено. Это обусловлено очень высокой распространенностью психоэмоциональных расстройств у соматических больных, прежде всего больных сахарным диабетом (СД), инсультами, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Особенно тесная коморбидность установлена между психопатологическими состояниями и ССЗ. Накопившиеся научные данные позволяют утверждать, что некоторые расстройства, в частности депрессивные и тревожно-депрессивные, являются независимыми факторами риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений — инфаркта миокарда, мозговых инсультов, а также предикторами кардиальной смертности [1-3]. Показано, что расстройства эмоциональной сферы в значительной мере отягощают клиническое течение ССЗ, являются одной из ведущих причин низкой приверженности больных медикаментозному лече-

нию и выполнению немедикаментозных рекомендаций по вторичной профилактике заболеваний.

Самое крупное, международное, эпидемиологическое исследование по изучению частоты психопатологических состояний в общей медицинской практике было выполнено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в конце 80-х годов прошлого века. Оно называлось Psychological Disorders in Primary Care и проводилось в 18 странах Америки, Европы и Азии. Согласно результатам этого исследования различные отклонения в психической сфере отмечаются у каждого четвертого (24%) пациента общей медицинской сети здравоохранения; расстройства депрессивного спектра присутствуют у каждого пятого (21%) пациента. Из расстройств депрессивного спектра чаще всего отмечаются собственно депрессивные (10,4%) и тревожные (10%). Показатели распространенности психопатологических состояний значительно варьировали в зависимости от страны и колебались от 20% в Китае до 50% в Чили [4].

В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, подтвердивших высокую распространенность расстройств депрессивного спектра в общей медицинской практике, намного превышающую частоту этих расстройств в популяции. Стало очевидным, депрессия и тесно ассоциированные с ней состояния вышли за рамки психиатрии и являются не сугубо психиатрической, а общемедицинской и в определенной степени общественной проблемой. 2001г был объявлен ВОЗ годом психического здоровья. Он прошел под девизом «Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда». Такое внимание к вопросам психического здоровья неслучайно. Оно связано с тем, что депрессивные расстройства являются одной из ведущих причин инвалидизации больных. По оценкам ВОЗ депрессия к 2020г будет второй по значимости причиной инвалидизации и смертности населения Земли, уступающей первенство только ишемической болезни сердца (ИБС) [5].

Характеристика психопатологических состояний, чаще всего наблюдающихся у больных ССЗ

Согласно данным Федерального центра пограничной психиатрии частота пограничных психопатологических состояний у больных территориальных поликлиник достигает 51,6% [6]. При соматических заболеваниях чаще всего наблюдаются психогенные невротические реакции на сам факт соматического страдания, а также неврозоподобные расстройства, преимущественно в виде астенических состояний и расстройств депрессивного спектра, включающих тревожные, тревожно-депрессивные, собственно депрессивные, тревожно-ипохондрические, истероидодепрессивные состояния.

Сам факт постановки диагноза ССЗ, болезненное состояние, необходимость в приеме лекарств, внесении каких-либо изменений в образ жизни в связи с болезнью — все это приводит к психической астенизации больных. Астенический синдром — это наиболее часто встречающееся психопатологическое состояние невротического уровня, которое сопровождает ССЗ.

Астенический синдром

Астения в переводе с греческого означает «бессиле», «отсутствие сил». Слабость, вялость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности и концентрации внимания — основные проявления астенического синдрома. Утомляемость при астении отличается от физиологической тем, что она не коррелирует с объемом нагрузки, отмечается и при минимальных нагрузках, а также отсутствии таковых и не проходит на фоне отдыха.

Помимо слабости, утомляемости и когнитивных нарушений — снижения концентрации внимания, нарушений памяти, при астеническом синдроме наблюдаются выраженное снижение мотиваций, эмоциональная лабильность, раздражительность, гипе-

рестезии — повышенная чувствительность к звуковым и иным раздражителям, страхи. Типичны также разнообразные вегетативные симптомы: тахикардия, одышка, усиленная потливость, вегетососудистые пароксизмы, колебания артериального давления.

У больных с астеническим синдромом часто наблюдаются диспепсия, снижение аппетита, похудание, сексуальные дисфункции — снижение либидо и качества эрекции, различные алгии; при ССЗ в основном боли в области сердца, головные боли. Если астеническая симптоматика присутствует в течение 6 месяцев и более, диагностируют хронический астенический синдром или синдром хронической усталости.

Астения, суть которой заключается в снижении активности, является фактически универсальной неспецифической реакцией организма на любые чрезмерные нагрузки, угрожающие истощением энергетических ресурсов. В этой связи легкая астения, возникающая, например, у студентов к концу экзаменационной сессии, является скорее защитной реакцией, в большинстве случаев не требует лечения и проходит самостоятельно. В отличие от подобной астении, астенический синдром — это патологическое состояние, не проходящее самостоятельно после полноценного отдыха и требующее специфического лечения.

Астенический синдром является по существу проявлением дезадаптационного комплекса, включающего не только социально-психологический, но и молекулярно-биологический компоненты. В этой связи становится понятным, почему при астеническом синдроме нередко наблюдаются нарушения в иммунном статусе пациентов, такие как субфебрилитет, увеличение и болезненность лимфоузлов, часто повторяющиеся боли в горле, мышцах, суставах. Эти симптомы, наряду с приведенными выше, включены Центром по контролю за заболеваниями США в критерии хронического астенического синдрома (синдрома хронической усталости).

На сегодняшний день не существует общепринятой классификации астенического синдрома. Тем не менее принято выделять функциональную астению — астению, возникающую в связи с чрезмерными психоэмоциональными (длительные эмоциональные переживания, неразрешенные конфликты), интеллектуальными (большой объем, длительность, интенсивность умственной работы) и физическими (изматывающий монотонный физический труд, чрезмерные спортивные тренировки) нагрузками.

Астения, возникающая в связи с какими-либо заболеваниями, называется вторичной или соматогенной. Вызвать астению может практически любое заболевание, в т.ч. банальный грипп. Очевидно, что степень выраженности вторичного астенического синдрома и его клиническая картина во многом зависят от характера и тяжести основного заболевания. Астения наблюдается не только при соматических, но и психических болезнях — эндогенной депрессии, шизофрении, эпилепсии.

Являясь в части случаев самостоятельным клиническим состоянием, во многих других астенический синдром служит одним из проявлений тревожных и депрессивных расстройств.

Тревожные расстройства

Распространенность тревожных расстройств в общемедицинской практике составляет 5-15% [7]. Распространенность субсиндромальной тревоги вдвое выше, а по некоторым данным симптомы тревоги отмечаются у 28-76% больных общемедицинской сети здравоохранения [8]. Пациенты с тревожными расстройствами очень активно пользуются ресурсами здравоохранения [9]. Они в 6 раз чаще посещают кардиолога, в 2 раза чаще невролога и в 1,5 раза чаще госпитализируются. Показано, что панические атаки наблюдаются у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) достоверно чаще, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД). Английские исследователи обращают внимание практических врачей на высокую (17%) распространенность панических атак среди больных АГ [10].

Тревога — чувство беспокойства, нервозности, взвинченности; предчувствие беды; внутреннее напряжение без видимых причин. Типичными симптомами тревожного состояния являются чувство постоянного беспокойства, нервозности, раздражительности, нетерпимости к обычным бытовым раздражителям (громкой речи, шуму). Из-за тревожных мыслей, от которых невозможно избавиться, у пациентов снижаются концентрация внимания, работоспособность, нарушается сон вплоть до ночных кошмаров. Постоянное внутреннее беспокойство и тревожные предчувствия отражаются на поведении больных, проявляясь двигательным возбуждением. Для самоуспокоения больные вынуждены все время что-то делать. Очень характерны для них неусидчивость, суетливость, ускоренный ритм речи, постоянное потирание пальцев, покусывание губ, ногтей.

Однако на прием к врачу больные с тревожными расстройствами приходят не с перечисленными выше жалобами, а с массой соматических жалоб. Тревожное расстройство практически всегда включает вегетативные симптомы, связанные с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Среди типичных вегетативных симптомов — сердцебиение (синусовая тахикардия), ощущение перебоев в работе сердца, экстрасистолия, кардиалгии, явно ассоциированные с дыханием, неустойчивый уровень АД (повышение или понижение), чувство жара (приливов) или ознобов, одышка, ощущение нехватки воздуха, затруднение дыхания, дисфагия («ком в горле»), головная боль, головокружение, чувство дурноты, тремор, мышечные подергивания, парестезии, судороги, тошнота, рвота, боли и неприятные ощущения в животе, связанные с усилением моторики, неустойчивый стул. Вегетативная симптоматика носит полисистемный характер. И хотя у части больных могут преобладать жалобы со стороны, например сердеч-

но-сосудистой системы, более характерна смешанная симптоматика. Несмотря на обилие жалоб, даже при самом тщательном клинико-инструментальном обследовании у пациентов либо не удастся диагностировать серьезное заболевание, либо отсутствует параллелизм между объективной тяжестью заболевания и количеством предъявляемых жалоб.

Генерализованное тревожное расстройство согласно критериям Международной классификации болезней 19 пересмотра (МКБ-10), диагностируют при наличии у больных на протяжении большинства дней недели в течение нескольких недель или месяцев выраженной стойкой необоснованной тревоги, а также мышечного напряжения (тремор, суетливость и пр.), вегетативно-болевых симптомов и опасений за здоровье, жизнь близких и свои собственные.

Крайним проявлением тревожных расстройств являются панические атаки (паническое расстройство) — внезапные приступы очень сильной тревоги или страха, сопровождающиеся описанными выше вегетативными симптомами. Приступ паники возникает совершенно внезапно, часто в каком-либо общественном месте (магазине, метро, кинотеатре). Тревога или страх бывают настолько сильными, что буквально парализуют волю больного. Описывая приступ, пациенты помимо страха отмечают нехватку воздуха, сильное сердцебиение, дурноту (иногда полубморочное состояние), резкую слабость («ватные ноги»), боли в грудной клетке или животе, дрожь. Приступ часто сопровождается деперсонализацией и дереализацией (ощущением нереальности всего происходящего). Панический приступ длится как правило недолго, всего несколько минут; состояние пациента постепенно (в течение получаса — часа) нормализуется. Вместе с тем после пережитого панического приступа у больного остаются очень тягостные воспоминания, и возникает страх перед новым приступом. Напуганный больной вынужденно избегает общественных мест, поскольку боится повторения приступов; возникает агорафобия. Это состояние сильно нарушает социальное функционирование пациентов, может привести к потере трудоспособности. При агорафобии больные комфортно чувствуют себя только дома, они перестают пользоваться общественным транспортом (особенно метро), избегают самостоятельно выходить из дома, даже на прием к врачу приходят в сопровождении родственников, отказываются от посещения многолюдных мест (выставок, конгрессов, концертов, спектаклей).

При тревожно-фобических расстройствах в клинической картине центральное место занимают различные фобии — кардиофобия, социофобия, агорафобия и др. У больных ССЗ с коморбидной тревогой нередко формируется кардиофобия — страх «за сердце», страх возникновения инфаркта миокарда или приступа стенокардии. Кардиофобия оказывает существенное влияние на качество и ритм жизни пациентов. По причине своих страхов больные

часто избегают физической активности, переходят на сидячий режим, отказываются от медицинских исследований, связанных с физической нагрузкой (например, велоэргометрии).

Депрессивные расстройства

Доля депрессивных расстройств среди больных общесоматического профиля по разным оценкам колеблется от 10% до 33% [11-13]. По данным зарубежных исследований так называемая большая депрессия отмечается у 16-19% больных ИБС и 24% больных СД [14].

Проявления депрессивных и тревожных расстройств во многом схожи. По некоторым данным перекрест тревожной и депрессивной симптоматики доходит до 60-70%. Иными словами, у одного и того же больного могут присутствовать как симптомы депрессии, так и симптомы тревоги. В таких случаях говорят о смешанном тревожно-депрессивном расстройстве. У части пациентов тревога хронологически предшествует депрессии, т.е. у них длительное время наблюдается недиагностированное и нелеченное тревожное расстройство, которое со временем осложняется депрессией.

По данным самого масштабного, эпидемиологического исследования последних лет — программы КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля) — депрессивные, тревожно-депрессивные, тревожно-ипохондрические, другие невротические состояния отмечаются у 46% больных общемедицинской сети здравоохранения, из них выраженные депрессивные — у 24% больных. Особенно высока распространенность расстройств депрессивного спектра у пациентов, страдающих серьезными соматическими заболеваниями, в т.ч. ИБС, хронической сердечной недостаточностью, цереброваскулярными болезнями, СД 2 типа, АГ. Депрессивные расстройства ассоциированы с большинством кардиоваскулярных ФР, включая курение, полный отказ и избыточное потребление алкоголя, одинокое проживание, низкий уровень образования и дохода, незанятость, стрессогенные жизненные события. Депрессивные расстройства также связаны с женским полом, любым серьезным соматическим заболеванием, частыми визитами в медицинские учреждения, приемом психотропных препаратов [15]

Типичные проявления депрессивных состояний

Депрессия — это психическое расстройство, характеризующееся подавленным настроением и негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности, прошлом и будущем.

В международной классификации DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) [16] выделены 9 диагностических критериев депрессии (Алгоритм). «Большую» депрессию диагностируют при наличии у пациента в течение 2 недель и

более подавленного настроения и утраты интересов или чувства удовольствия, а также 3 дополнительных критериев из числа приведенных. Однако, врачи общей практики, кардиологи чаще сталкиваются с менее выраженными депрессивными состояниями или так называемой «малой» депрессией. Для постановки диагноза малой депрессии достаточно наличия у больного подавленного настроения или утраты интересов и чувства удовольствия на протяжении 2 недель и более, а также любых 2 критериев из приведенных.

Наибольшие трудности вызывает диагностика маловыраженной депрессии, особенно у соматических больных. При маловыраженной депрессии у пациентов отсутствуют характерные для «типичной» депрессии суицидальные мысли и намерения, идеи виновности. Диагностика затрудняется и тем, что многие симптомы депрессии и соматических заболеваний являются общими, например такие, как боли различной локализации, снижение работоспособности, утомляемость, снижение концентрации внимания и т.д. Иными словами, у соматических больных чаще всего наблюдаются атипично протекающая, маскированная, скрытая депрессии. При такой депрессии больные, как правило, не предъявляют собственно депрессивных жалоб, таких как подавленное настроение, утрата интересов или чувства удовольствия. У них наблюдается обилие соматических и вегетативных жалоб. Чаще всего «масками» депрессии служат хронический болевой синдром, нарушения сна и аппетита, проблемы в сексуальной сфере, повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности.

Хронический болевой синдром встречается у более чем половины больных с маскированной депрессией. Боль может иметь различную локализацию. Для больных АГ с коморбидной депрессией наиболее характерны жалобы на головные боли, боли в спине. Иногда боль не имеет четкой локализации (болевы́е ощущения во всем теле) или носит мигрирующий характер. Боли чаще всего тупые, ноющие, они могут менять свою интенсивность. Они беспокоят больных, если не каждый день, то несколько раз в неделю и в течение длительного периода времени, например, нескольких месяцев. Для больных ССЗ с коморбидной депрессией очень характерны боли в области сердца, которые сами больные, а нередко и их лечащие врачи, трактуют как приступы стенокардии, несмотря на то, что не всегда присутствует параллелизм с какими-либо объективными признаками, например, на электрокардиограмме изменениями в покое или во время нагрузочных проб.

Очень характерны для больных маскированной депрессией различные нарушения сна. Больные могут отмечать трудности засыпания или наоборот повышенную сонливость. Частыми жалобами являются ранее пробуждение (в 3-4 часа утра), беспокойные сновидения, частые пробуждения (несколько раз за ночь), чувство невыспанности — больной отмечает, что спал, но проснулся неотдохнувшим, разбитым.

Астения – Тревога – Депрессия Алгоритм диагностики и лечения

Более половины больных на приеме у врача общей практики составляют пациенты с множественными психовегетативными жалобами, не связанными с органической патологией внутренних органов или нервной системы. В таких случаях врачи обычно ставят диагноз вегето-сосудистой дистонии (ВСД), нейроциркуляторной дистонии (НЦД) или психовегетативного синдрома (ПВС). Особенно часто такая симптоматика наблюдается при психосоматических заболеваниях (АГ, ИБС, СД, язвенной болезни, др.). Она требует адекватной диагностики и лечения. В подавляющем большинстве случаев речь идет об астенических, тревожных и депрессивных состояниях.

Определения

Астения (от греч. *astheneia* – бессилие, слабость) – аномальная слабость (утомляемость), длительно продолжающаяся и не проходящая после отдыха.

Диагностические критерии

- АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
- Слабость и утомляемость большую часть дня (в том числе при отсутствии нагрузок)
- Снижение работоспособности, концентрации внимания, памяти
- Эмоциональная лабильность, раздражительность, гиперестезии
- Снижение мотиваций
- Нарушения сна
- Иммунные изменения (субфебрилитет, боли в горле, артралгии, миалгии, увеличение лимфоузлов)
- Диспепсия
- Снижение либидо и качества эрекции

Тревога – чувство беспокойства, нервозности, взвинченности, предчувствия беды, внутреннего напряжения без видимых причин

ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО

Тревога
Раздражительность, повышенная чувствительность к раздражителям (шуму, свету)
Возбудимость (неусидчивость, суетливость, потирание пальцев)
Обилие вегетативных симптомов:
• сердцебиения, «перебои» в работе сердца, колебания АД, кардиалгии
• головные боли, головокружения
• одышка, «нехватка воздуха», удушье, «ком в горле»
• чувство жара или ознобы, дрожь, тремор, мышечные подергивания, парестезии
Нарушения сна: трудности с засыпанием, поверхностный сон
Фобии: кардиофобия, агорафобия, социальная
Панические атаки: внезапно приступообразно возникающий сильный страх, паника, сердцебиения, нарушения ритма, удушье, потливость, тошнота, тремор, дурнота, резкая слабость («ватные» ноги), головокружение, дереализация.

ДДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Подавленное настроение (на протяжении большей части дня)
Утрата интересов или чувства удовольствия
Утомляемость или упадок сил
Снижение способности к концентрации внимания, принятию решений
Изменение аппетита и веса тела (уменьшение или увеличение)
Нарушения сна (раннее пробуждение, чувство «нев्यспанности»)
Возбуждение или заторможенность движений
Снижение самооценки, идеи виновности
Суицидальные мысли, намерения, попытки
DSM-IV, 1994

Особенности этиологии и клиники

Связь с чрезмерными психосоциальными, интеллектуальными и физическими нагрузками.

Критические периоды в жизни (беременность, лактация, пубертат, климакс).

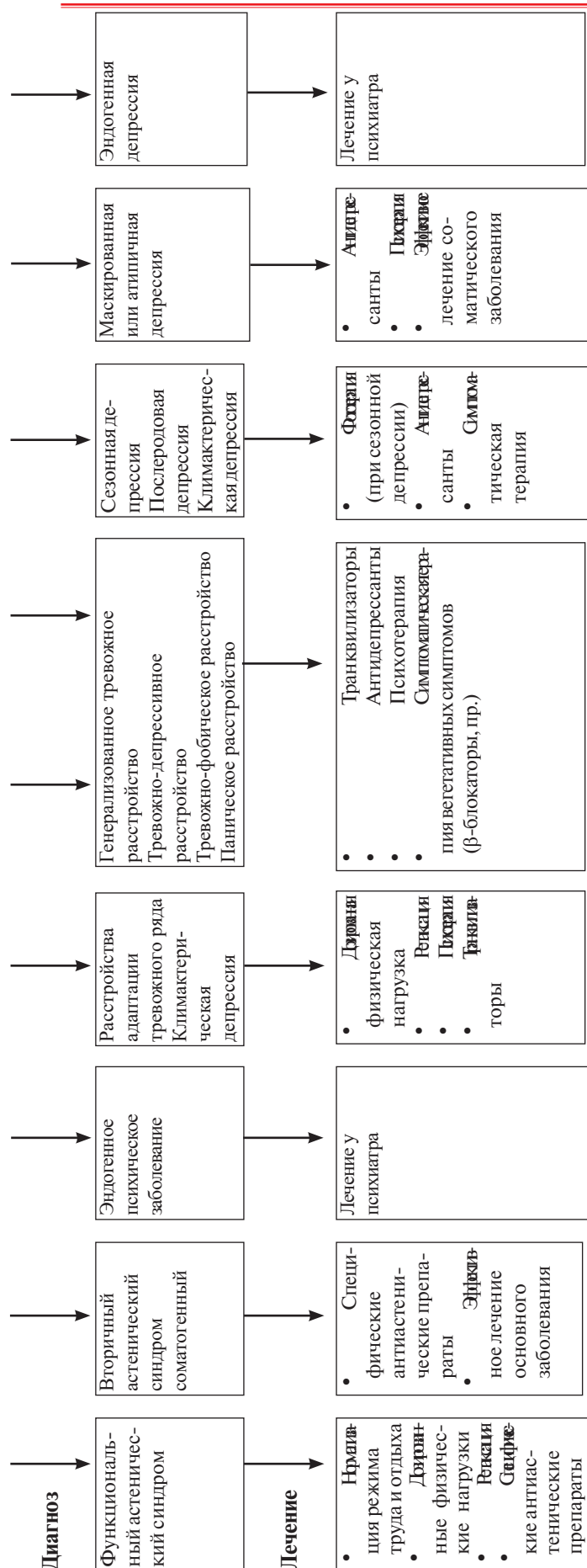
Астенический синдром как одно из проявлений психического заболевания эндогенной природы (депрессии, шизофрении и пр.)

Связь с недавними стрессовыми событиями. Длительность расстройств не более 3-х месяцев.

Семейный анамнез тревожных расстройств. Тревожность как черта личности. Часто связь с употреблением алкоголя, транквилизаторов, наркотиков.

Связь с симптоматикой с временем года (осенне-зимний период). Критические периоды в жизни (пубертат, предменструальный период, беременность, роды, климакс).

Наследственный характер депрессии. Эпизоды депрессии в анамнезе. Выраженные суточные колебания настроения (утренняя тоска). Суицидальные мысли, действия.



Характерны также нарушения аппетита и связанные с ними изменения веса тела. При типичной депрессии аппетит снижен, иногда в значительной степени, и больные отмечают существенное уменьшение веса (на 5% и более от исходного). При атипичных депрессиях аппетит наоборот повышен, и соответственно отмечается увеличение веса, что больше характерно для женщин.

Большинство больных маскированной депрессией беспокоят повышенная утомляемость, слабость, сниженная физическая и умственная работоспособность; отмечаются вялость, чувство хронической усталости, нарушения концентрации внимания, затруднения при выполнении привычной работы. Эти симптомы нередко становятся причиной ухода пациентов с работы или перехода на менее ответственную, более легкую работу. В то же время отдых не приносит удовлетворения, ощущения прилива сил. Чувство усталости носит стойкий характер и часто не зависит от тяжести нагрузки. Вызывают утомление обычные бытовые нагрузки, а у некоторых больных даже такие процедуры, как купание, умывание, одевание, причесывание. Постепенно интересы пациентов сужаются, они перестают испытывать удовольствие от того, что раньше всегда радовало, — общения с близкими, любимой работы, интересной книги, хорошего кинофильма.

Многие больные с депрессией испытывают различные проблемы в половой сфере. У мужчин отмечается снижение либидо, нередко развивается импотенция. У женщин также снижается половое влечение, могут иметь место нарушения менструального цикла неорганической природы, в т.ч. олиго- или дисменорея. Но чаще наблюдается акцентуированный предменструальный синдром с резким ухудшением настроения и общего состояния, а также обилием соматических жалоб за неделю до менструации.

Для классической депрессии характерен особый циркадный ритм — большая выраженность всех симптомов — снижение настроения, чувства усталости, соматических жалоб и др. в утренние часы. К вечеру состояние пациентов обычно улучшается. Необходимо отметить, что типичный суточный ритм депрессии наблюдается далеко не у всех пациентов, вместе с тем его наличие определенно свидетельствует о депрессивном расстройстве.

Женщины страдают депрессией в 2 и более раз чаще, чем мужчины. Это связано прежде всего с особенностями нейроэндокринной системы женщины, обеспечивающей регуляцию менструальной и детородной функций. Хорошо известно повышение вероятности возникновения психоэмоциональных расстройств в критические периоды в жизни женщины — во время беременности, родов, послеродового периода, климактерического периода. Значительные колебания настроения возникают также в связи с менструальным циклом. Некоторые специалисты полагают, что более высокие показатели распро-

странности депрессивных расстройств у женщин связаны с тем, что женщины чаще обращаются за медицинской помощью и охотнее говорят с врачом о своих проблемах, в т.ч. эмоциональных.

Распространенность депрессивных расстройств увеличивается с возрастом. Пожилой возраст сам по себе ассоциируется с ухудшением соматического состояния человека, сужением социального функционирования, снижением или потерей трудоспособности, что несомненно отражается на психологическом статусе. Высокая распространенность в последние годы депрессивных (тревно-депрессивных) состояний в популяции в значительной мере связана с увеличением средней продолжительности жизни населения развитых стран.

Как распознать психоэмоциональные расстройства у соматических больных?

В настоящей статье приведен диагностический алгоритм, в котором представлены определения, диагностические критерии и принципы лечения наиболее часто встречающихся у больных ССЗ психопатологических состояний — астенического синдрома, тревожных и депрессивных расстройств.

Значительную помощь врачу общесоматического профиля в плане диагностики расстройств эмоциональной сферы может оказать использование в клинической практике психометрических шкал и тестов. Они экономичны и доступны для широкого использования в первичной сети здравоохранения.

К числу наиболее информативных психодиагностических инструментов относятся:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии;
- Опросник депрессии Бека;
- Анкета CES-D для выявления депрессии;

- Опросник тревоги Спилберга;
- Тест СМОЛ.

Использование этих методик позволяет не только выявить депрессию, тревогу и другие психологические отклонения, но и дать количественную оценку изучаемых показателей. Многократное применение тестов помогает изучить динамику состояния больных как во времени, так и на фоне лечения. Пациенты, которые по данным психометрических тестов имеют клинически значимые нарушения, нуждаются в тщательном клиническом обследовании, при необходимости с привлечением консультантов.

Решение о привлечении психотерапевта или психиатра принимает лечащий врач после консультации с пациентом. Только в случае согласия пациента его можно направить в психотерапевтический кабинет поликлиники или медицинского центра. Консультация психиатра необходима при затруднениях в постановке диагноза, наличии у пациента тяжелого психопатологического состояния, а также при неэффективности назначенной интернистом психотропной терапии.

Определить наличие психопатологических нарушений может не только психиатр, но и врач общей практики, кардиолог, невролог. Диагноз ставится на основании критериев выявления психопатологических расстройств, изложенных в МКБ-10 или DSM-IV. Согласно принятой на сегодня концепции, лечение психопатологических состояний легкой и средней степени тяжести также может осуществляться в общемедицинских учреждениях терапевтами, врачами общей практики, кардиологами. Основные принципы лечения астенического синдрома, тревожных и депрессивных состояний у больных ССЗ с учетом их основного заболевания будут представлены в одном из ближайших номеров настоящего журнала.

Литература

1. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, et al. Coronary artery disease and depression. Eur Heart J 2004; 1: 3-9.
2. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002; 4: 86-91.
3. Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, et al. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. Arch Intern Med 2000; 160: 1913-21.
4. Ustun TB, Sartorius N. Mental Illness in General Health Care: An International Study. Chichester 1995.
5. Brundtland GH. Mental health in the 21st century. Bulletin of the World Health Organization 2000; 78: 411.
6. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Москва «Медицина» 2000; 241 с.
7. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. Psychiatr Clin North Am 2001; 24: 19-39.
8. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. РМЖ 2004; 22: 1277-83.
9. Kennedy BL, Schwab JJ. Utilization of medical specialists by anxiety disorder patients. Psychosomatics 1997; 38: 109-12.
10. Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. Am J Med 1999; 107(4): 310-6.
11. Краснов В.М. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике. РМЖ 2002; 25(144): 1187-91.
12. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. Москва 2000.
13. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. Москва 2002.
14. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. Gen Hosp Psychiatry 1992; 14: 237-47.
15. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 38-44.
16. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington 1994

Поступила 22/11-2005

Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить?

М.Н. Мамедов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрав. Москва, Россия

Impaired glucose tolerance: who and how treats it?

M.N. Mamedov

State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Понятие предиабет включает в себя нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и высокую гликемию натощак. Согласно данным эпидемиологических исследований число лиц с НТГ в два раза превышает количество больных сахарным диабетом (СД). Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц с НТГ в 1,32 раза выше по сравнению с теми, у кого уровень сахара крови находится в пределах нормы. НТГ является одним из пяти основных компонентов метаболического синдрома. Основная задача лечения НТГ — коррекция постприандиальной гипергликемии. Наряду с изменением образа жизни для медикаментозной коррекции НТГ используются три группы антигипергликемических препаратов: акарбоза, метформин и тиазодирины. Действие акарбозы основано на локальном ингибировании α -глюкозидазы — кишечного фермента с целью, чтобы предупредить возможную абсорбцию глюкозы на самой ранней стадии пищеварения. Результаты исследований STOP-NIDDM и APREL показали, что акарбоза является препаратом выбора для лечения больных с НТГ, а диагностика и лечение НТГ — приоритетные направления кардиологии.

Ключевые слова: нарушение толерантности к глюкозе, постприандиальная гипергликемия, акарбоза.

Pre-diabetes includes impaired glucose tolerance (IGT) and fasting hyperglycemia. According to epidemiologic data, the number of IGT patients is twice as high as the number of diabetes mellitus (DM) patients. Cardiovascular event (CVE) risk in IGT patients is by 1.32 times higher than that in normoglycemic individuals. IGT is one of the 5 metabolic syndrome components. The crucial task of IGT management is postprandial hyperglycemia control. Together with lifestyle modification, three groups of antihyperglycemic agents are used: acarbose, metformin, and thiazolidines. Acarbose locally inhibits α -glucosidase, an intestinal enzyme, and prevent glucose absorption at the early digestion stages. According to the results of STOP-NIDDM and APREL trials, acarbose is a medication of choice in treating IGT patients. IGT diagnostics and treatment are among priority areas of modern cardiology.

Key words: Impaired glucose tolerance, postprandial hyperglycemia, acarbose.

Понятие и современная классификация гипергликемии

Гипергликемия дословно означает «повышение уровня сахара в крови» и является нарушением соотношения между его всасыванием, синтезом и утилизацией. В эндокринологической практике основным заболеванием, связанным с нарушением углеводного обмена, является сахарный диабет (СД). Большинство пациентов обращаются к эндокринологу напрямую или через терапевта с характерными жалобами: появление сухости во рту, жажды после приема пищи, слабость, частое сердцебиение, зуд кожи, что сочетается с выраженными отклонениями в уровне

сахара в крови и даже в моче (маркер декомпенсации углеводного обмена). На момент первого обращения до 70% больных имеют среднюю степень выраженности СД. Существует два типа СД, альтернативное название которых характеризует их главное отличие: тип 1 — инсулин-зависимый и тип 2 — инсулин-независимый. На поздних этапах СД 2 типа (СД-2) при недостаточной эффективности лекарственной терапии пациентам назначают инсулинотерапию; в этом случае в диагнозе появляется дополнительное указание — инсулинпотребный. Несмотря на некоторую идентичность клинических признаков, они развиваются по различному сценарию. Причиной СД 1 типа (СД-1) является массивное повреждение β -клеток

поджелудочной железы, что сопровождается резким сокращением синтеза инсулина. СД-2 развивается поэтапно с участием нескольких механизмов — инсулинорезистентности (ИР), увеличения синтеза глюкозы в печени и медленного прогрессирования дефицита синтеза инсулина в β -клетках поджелудочной железы. Среди общего числа больных СД 80-90% составляют больные СД-2, который развивается у лиц > 40 лет [1].

В 90-х годах прошлого столетия эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин «предиабет» (ПСД), который объединяет два вида нарушений: высокую гликемию натощак (ВГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [2]. По сути эти изменения характерны для доклинической стадии СД-2 и диагностируются на основании результатов теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с применением 75 г глюкозы. Существуют две классификации: ВОЗ 1999, Американской Диабетической Ассоциации 2004, для определения ПСД и СД [2-4]. Общий принцип определения критериев по этим классификациям одинаков; различия заключаются только в отрезных точках уровня сахара в венозной крови; американские критерии по ПСД более жесткие. В России используются критерии ВОЗ, в клинической практике врачи ориентируются на содержание сахара в капиллярной крови (таблица 1, рисунок 1). Наглядно представлены кривые гликемии натощак и на фоне ТТГ, характерные для ПСД и СД. При НТГ концентрация сахара натощак не превышает норму, а через 2 часа снижается незначительно. ВГН отличается тем, что уровень сахара натощак выше нормы, но меньше значений критериев для СД, но при этом через 2 часа сахар возвращается к исходному уровню. При СД имеет место гипергликемия натощак и/или через 2 часа ТТГ. В практических условиях часто встречается одновременное сочетание двух видов ПСД, что в несколько раз увеличивает риск развития СД.

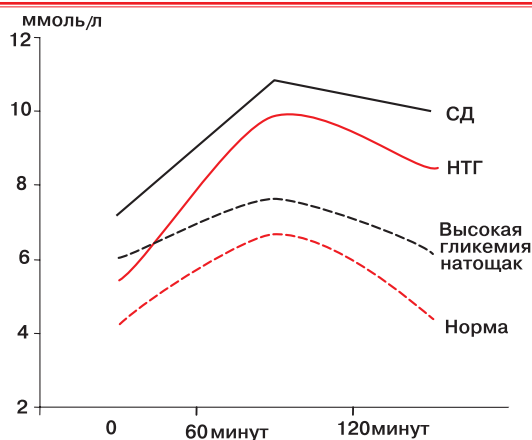


Рис. 1 Динамика уровня сахара в плазме крови у лиц с нарушением углеводного обмена на фоне ТТГ с использованием 75 г глюкозы.

Распространенность гипергликемии:

«таинственная» пандемия НТГ

В научной и популярной литературе часто публикуются тревожные сведения о глобальном распространении СД. ВОЗ объявила СД-2 «эпидемией» среди неинфекционных заболеваний, которая неуклонно расширяет свои границы. По сведениям этой международной организации в 2003г во всем мире число больных СД составило 189 млн., а в 2010 прогнозируется увеличение их числа до 220 млн., в 2025г — удвоение этих показателей. Ожидается увеличение количества больных СД, как в развивающихся странах Азии, Южной Америки и Африки, так и в развитых странах — США и Австралия [5].

В поисках эффективных мер профилактики и выявления ранних маркеров СД, ученые уделяют большое внимание состоянию ПСД. По мнению ведущих экспертов, своевременная диагностика промежуточной стадии нарушения углеводного обмена

Таблица 1

Диагностические критерии нарушения углеводного обмена (рекомендации ВОЗ, 1999)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Плазма венозной крови
Нормальная толерантность к глюкозе		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа	< 7,8	< 7,8
Высокая гликемия натощак		
Натощак	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
Через 2 часа	< 7,8	< 7,8
НТГ		
Натощак	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа	≥ 7,8 < 11,1	≥ 7,8 < 11,1
СД		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа	≥ 11,1	≥ 11,1

Примечание: для перевода величины уровня глюкозы в мг/дл необходимо умножить значение в ммоль/л на 18.

позволяет прогнозировать риск развития СД и служит надежной платформой для его профилактики. По данным эпидемиологических исследований, в западных странах 8-14% взрослого населения имеет НТГ, у 4-7% обнаружена ВГН, а сочетание этих нарушений — у 3-4% [6]. В апреле 2005г в Берлине состоялся первый международный конгресс по ПСД и метаболическому синдрому (МС), на котором на основании мета-анализа 8 масштабных, популяционных исследований было показано, что во всем мире ~300 млн. человек страдают НТГ. К 2025г прогнозируется увеличения числа лиц с НТГ до 500 млн. [7]. Таким образом, среди взрослого населения количество лиц с ПСД, в частности с НТГ, в два раза больше по сравнению с числом больных СД, и по прогнозу в ближайшие 20 лет эта тенденция будет сохранена.

НТГ и риск развития сердечно-сосудистых осложнений: данные доказательной медицины

Известно, что у больных СД риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 3-4 раза выше по сравнению с лицами с нормальным состоянием углеводного обмена. В структуре смертности больных СД основное место занимают макрососудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда (ИМ) (55%) и инсульт (29%), что в 70 раз превышает частоту смертности от микрососудистых ССО, таких как нефропатия, диабетическая кома. На основании этих данных эксперты Европейского общества кардиологов предлагают рассматривать СД как эквивалент ИБС [2,8].

В целом, риск возникновения СД у лиц с НТГ достаточно высокий ~ 50% за 10-15 лет. Результаты проспективных исследований продолжительностью ≥ 5 лет продемонстрировали, что ежегодно у 4-9%

пациентов НТГ конвертируется в СД, а у остальных такой статус может сохраняться на протяжении длительного времени [6]. Однако риск развития ССО у больных с НТГ остается довольно высоким. Наглядным примером этому могут служить результаты, полученные в исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe study) продолжительностью 7,3 лет. Согласно им, у лиц НТГ постпрандиальная гипергликемия (гликемия после еды) сопряжена с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти в 1,32 раза, по сравнению с теми, у кого уровень сахара в крови был в пределах нормы. У лиц с ВГН риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается 1,14 раза (рисунок 2) [9]. Результаты недавно завершившегося, многоцентрового исследования EuroHeart с участием 110 центров из 25 стран Европы, еще раз доказывают наличие взаимосвязи между НТГ и ИБС [10]. У 1/3 больных, госпитализированных в острой стадии ИБС, по результатам ТТГ обнаружена НТГ, при этом СД зарегистрирован у 20%, а ВГН у 7% больных. Таким образом, накопилось достаточно много материалов, которые разрушают стереотипы о том, что НТГ представляет интерес, только в качестве предиктора СД. Сегодня, это нарушение рассматривается как независимый (самостоятельный) фактор риска (ФР) ССО.

НТГ — мост, соединяющий эндокринологов и кардиологов: фокус на МС

Создание теории МС является одним из важных факторов, определяющих интерес к НТГ в кардиологической практике. Бантингская лекция американца Reaven G. 1988 [11] вошла в историю как рождение метаболической теории и нового направления, объ-

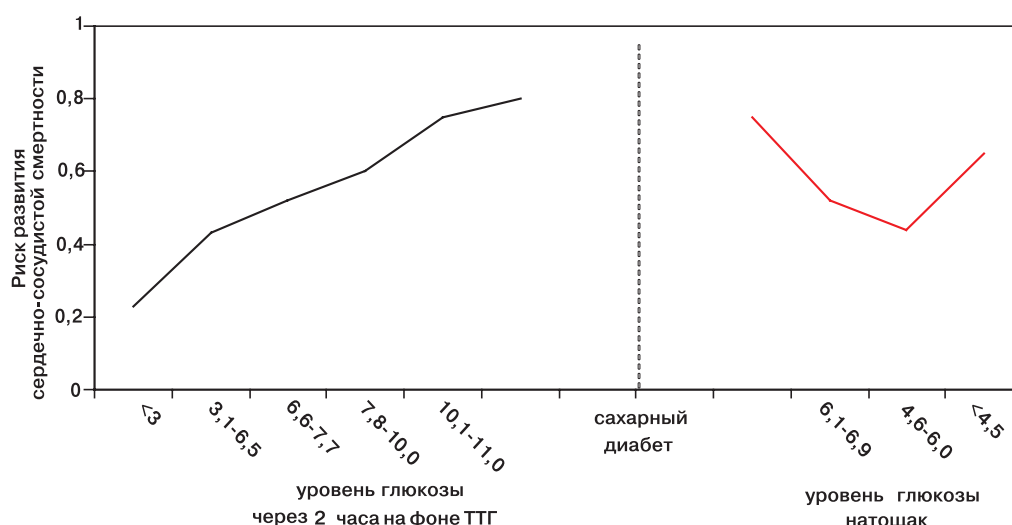


Рис. 2 Влияние уровня глюкозы натощак и через 2 часа на фоне ТТГ на риск сердечно-сосудистой смертности (DECODE study).

единяющего интересы кардиологов и эндокринологов. В состав синдрома X (в дальнейшем, название изменено на «синдром инсулинорезистентности», а затем «метаболический синдром») наряду с гипертриглицеридемией (ГТГ), низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), артериальной гипертонией (АГ), включили НТГ. Основным механизмом развития каскада метаболических нарушений является ИР. Для компенсации ИР в β -клетках поджелудочной железы вырабатывается большое количество инсулина, в свою очередь, хроническая гиперинсулинемия (ГИ) выступает катализатором вышеуказанных нарушений [11]. Другими словами, ИР служит не только начальным механизмом развития СД, т.е. патогенетической основой НТГ, но и выступает в качестве универсального механизма целого ряда метаболических нарушений. Таким образом, образуется некий замкнутый круг, объединяющий, на первый взгляд разные нарушения: дислипидемию (ДЛП), АГ и нарушение углеводного обмена.

В последние годы идет дискуссия вокруг критериев диагностики МС. Критерии, лежащие в основе теории о синдроме X, существенно изменились, главной причиной этого стали сложности, связанные с техническим определением ИР. В 1998г ВОЗ предложила новый модифицированный вариант критериев МС: наличие ИР или ее эквивалентов в виде гипергликемии, в т.ч. НТГ, в сочетании с двумя из следующих нарушений: ожирение/абдоминальное ожирение, АГ, ДЛП и микроальбуминурия (МАУ) [5]. В 2001г экспертная комиссия образовательной программы по холестерину в третьем чтении (NCEP) предложила принципиально новый подход к диагностике МС — наличие у больного трех из пяти нарушений: абдоминального ожирения, ГТГ, низкого уровня ХС ЛВП, гипергликемии натощак и АГ [12]. Критерии ВОЗ принято рассматривать как «проэндокринологические», поскольку хорошо прогнозируют риск развития СД, а критерии NCEP — «прокардиологические», т.к. выступают предикторами развития ССЗ [5,12]. Последнее определение МС нашло широкое применение во всем мире и дало толчок к проведению широкомасштабных, эпидемиологических и клинических исследований. По мнению некоторых ученых сочетание трех компонентов МС без гипергликемии не всегда предполагает наличие ИР [13]. По мнению автора главным недостатком критериев NCEP является то, что гипергликемия диагностируется только на основании определения уровня сахара натощак. Конечно, высокая гликемия натощак в сочетании с другими метаболическими нарушениями увеличивает вероятность наличия НТГ. Однако большая часть лиц с НТГ имеет нормальные концентрации сахара натощак, поэтому при диагностике МС целесообразно использовать ГТГ, что позволяет эффективно оценить состояние углеводного обмена.

Тактика лечения НТГ: роль изменения образа жизни и антигипергликемических препаратов

Главной задачей при НТГ является коррекция постпрандиальной гипергликемии, что в конечном итоге должно снижать риск развития СД и ССО. В конце 90-х годов были опубликованы результаты масштабного исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) продолжительностью 10 лет, цель которого была оценка влияния интенсивного снижения уровня сахара натощак на риск развития осложнений, связанных с СД и ССЗ. В исследование были включены 5100 больных с впервые диагностированным СД, которые были распределены на 4 группы лечения: обычная терапия, инсулинотерапия, прием препаратов из группы сульфонилмочевины и метформин [14,15]. По сравнению с обычной терапией интенсивное снижение уровня сахара натощак до целевых уровней, привело к снижению риска развития осложнений, связанных с СД, на 21%, микрососудистых осложнений на 37%, ИМ на 14% и инсульта на 12%. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что снижение содержания сахара в крови натощак до целевых уровней играет важную роль в профилактике микрососудистых и макрососудистых осложнений.

С учетом того факта, что при НТГ концентрация сахара натощак может быть в пределах нормы (близко к верхней границе нормы) и только постпрандиальный уровень сахара в крови остается высоким, агрессивная сахароснижающая терапия с использованием препаратов сульфонилмочевины и инсулинотерапии при таком состоянии), увеличение физической активности, диетотерапия с уменьшением потребления жиров, является одним из эффективных и безопасных методов коррекции НТГ. В 2001-2002гг. были завершены две национальные программы по профилактике СД у лиц с НТГ. В исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program Study) в США пациенты с ожирением и НТГ на протяжении трех лет получали плацебо, метформин или рекомендации по изменению образа жизни — снижение МТ на 7% + физические нагрузки. По сравнению с плацебо, перемена образа жизни и метформин снизили случаи развития СД на 58% и 31% соответственно. Аналогичную эффективность оказало изменение образа жизни, в исследовании DPS (The Finnish Diabetes Prevention Study), в котором участвовали пациенты с НТГ на протяжении 3,2 лет. В реальной практике программа изменения образа жизни воспринимается, как трудновыполнимая задача, и только у 30% лиц с НТГ этот метод лечения может считаться успешным. Эти обстоятельства требуют применения медикаментозной терапии у большинства больных с НТГ [17,18].

В настоящее время для медикаментозной коррекции НТГ потенциально могут использоваться три группы антигипергликемических (не гипогликемические!) препаратов: метформин, акарбоза и тиа-

золидиндионы [16,19]. Метформин в первую очередь подавляет повышенный синтез глюкозы печенью, снижает ИР и опосредованно действует на постпрандиальную гипергликемию. Наличие дополнительных позитивных метаболических эффектов делает его привлекательным для больных с МС. Тиазолидиндионы являются «инсулин-сенсайзерами», т.е. улучшают тканевую чувствительность к инсулину. Первый представитель этой группы — троглитазон, показал хорошие результаты по предупреждению СД, однако из-за развития серьезных побочных эффектов был изъят из дальнейшего применения. Исследования с использованием нового поколения тиазолидиндионов — розиглитазона и пиоглитазона, будут завершены в 2007-2008 гг. В отличие от первых двух групп препаратов, акарбоза имеет принципиально другой механизм действия, который непосредственно обеспечивает стабильность уменьшения уровня постпрандиальной гликемии.

**Акарбоза — локальный ингибитор
глюкозазоды: опыт применения в
эндокринологии**

Акарбоза относится к группе препаратов, которые являются локальными ингибиторами α -глюкозидазы — кишечного фермента. В эту группу входят также эмиглитат и миглитол, которые мало изучены и пока не нашли широкого применения в клинической практике. Акарбоза, являясь псевдотетрасахаридом бактериального происхождения, обладает высоким сродством к α -глюкозидазе и не всасывается в кишечнике. В отличие от других препаратов, применяемых для лечения СД, акарбоза не обладает системным действием. Принцип ее влияния заключается в том, что при поступлении с пищей больших количеств углеводов предотвращается расщепление поли- и олигосахаридов в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах кишечника, что препятствует абсорбции глюкозы на самой ранней стадии пищеварения [1,20]. Углеводы продолжают пассаж в нижние отделы кишечника, и абсорбция моносахаридов растягивается на 3–4 часа вместо 1–2 часов. В результате этого предотвращается ранняя гипергликемия, следовательно, уменьшается токсическое воздействие глюкозы на β -клетки поджелудочной железы. Изначально акарбоза была предназначена для применения в эндокринологии в виде монотерапии или в сочетании с другими средствами — метформином, препаратами сульфонилмочевины, инсулинотерапией и т.д. По результатам мета-анализа 13 плацебо-контролируемых исследований монотерапия акарбозой снизила уровень сахара плазмы натощак на $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л, тогда как уровень глюкозы через 2 часа в ходе ТТГ уменьшился больше — в 2 раза (на $2,9 \pm 0,8$ ммоль/л) [21]. Был обнаружен липидмодулирующий эффект акарбозы при выраженной ДЛП, характерной для СД. В частности, концентрация ТГ достоверно снизилась на 17%, уровень ХС ЛВП

увеличился до 15%, что сопровождалось уменьшением индекса атерогенности (ИА) — соотношения ХС ЛНП к ХС ЛВП на 20%. На основании полученных результатов был выявлен еще один позитивный эффект акарбозы. В отличие от гипогликемических препаратов, акарбоза на фоне непрерывного лечения уже через 3 месяца способствовала снижению МТ на 2 кг, и это действие сохранялось на протяжении всего периода наблюдения [21]. В исследовании UKPDS прием акарбозы в течение трех лет наблюдения привел к идентичному с метформином, препаратами сульфонилмочевины и инсулином снижению гликированного гемоглобина (0,5%). Одним из первых кто изучал клиническую эффективность акарбозы, был основоположник теории о МС — американский ученый Reaven G., который показал, что добавление акарбозы к терапии препаратами сульфонилмочевины и диетой, приводит к дополнительному снижению уровня глюкозы натощак на 10% и на 30% через 2 часа ТТГ [22]. Согласно результатам нескольких крупных исследований длительное применение акарбозы у больных СД способствует значительному снижению (на 74%) эпизодов развития ИМ по сравнению с плацебо [21].

**Первое, международное, проспективное
исследование по применению акарбозы у лиц
с НТГ: основные результаты исследования
STOP-NIDDM**

Влияние акарбозы преимущественно на постпрандиальную гипергликемию послужило основанием для проведения многоцентрового, проспективного исследования с участием 40 центров из 9 стран мира (Канада, Германия, Австрия, Норвегия, Дания, Швеция, Финляндия, Израиль и Испания) [20,23]. Цель исследования STOP-NIDDM (The Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) продолжительностью в 3,3 года — изучить возможное влияние акарбозы на риск развития СД и ССО у лиц с НТГ. 1429 мужчин и женщин, средний возраст 55 лет, путем рандомизации были распределены на две группы: одна группа больных принимала акарбозу 300 мг/сут. по нарастающей схеме, другая группа — плацебо. В конце исследования, частота развития СД среди лиц, лечившихся акарбозой, была на 25% меньше по сравнению с группой плацебо. В абсолютных значениях в группе плацебо у 41% был диагностирован СД, тогда как у больных, получавших акарбозу, этот показатель оказался достоверно меньшим — 32%. Применение акарбозы, способствовало полному восстановлению нормальной толерантности к углеводам у 35% больных (рисунок 3). Одной из главных задач исследования было изучение влияния акарбозы на целый ряд сердечно-сосудистых событий: ИМ, впервые возникшая стенокардия, необходимость коронарной реваскуляризации, развитие СН и цереброваскулярной патологии. Установлено, что акарбоза снижала суммарный показатель всех

	норма	←	НТГ	→	сд
Акарбоза	35,3*		28,4		32,4*
Плацебо	30,9		24,9		41,5

Примечание: * $p < 0,01$ - достоверность различия по сравнению с плацебо.

Рис. 3 Результаты исследования STOP-NIDDM: влияние акарбозы на толерантность к глюкозе у лиц с НТГ.

сердечно-сосудистых событий на 49% ($p=0,03$) по сравнению с плацебо. В частности этот эффект был наиболее ощутим в предотвращении риска развития ИМ – 91% ($p=0,02$) (рисунок 4). У 132 больных, принимавших участие в исследовании STOP-NIDDM, была изучена динамика толщины интима-медиа. Оказалось, что через 3,9 года у больных, лечившихся акарбозой, толщина интима-медиа в сонных артериях увеличилась на 0,02 мм (в группе плацебо 0,05 мм, $p=0,027$), что соответствует ежегодному замедлению роста этого показателя на 50%. А снижение темпов нарастания толщины интима-медиа признано одним из основных маркеров снижения риска нарушения мозгового кровообращения.

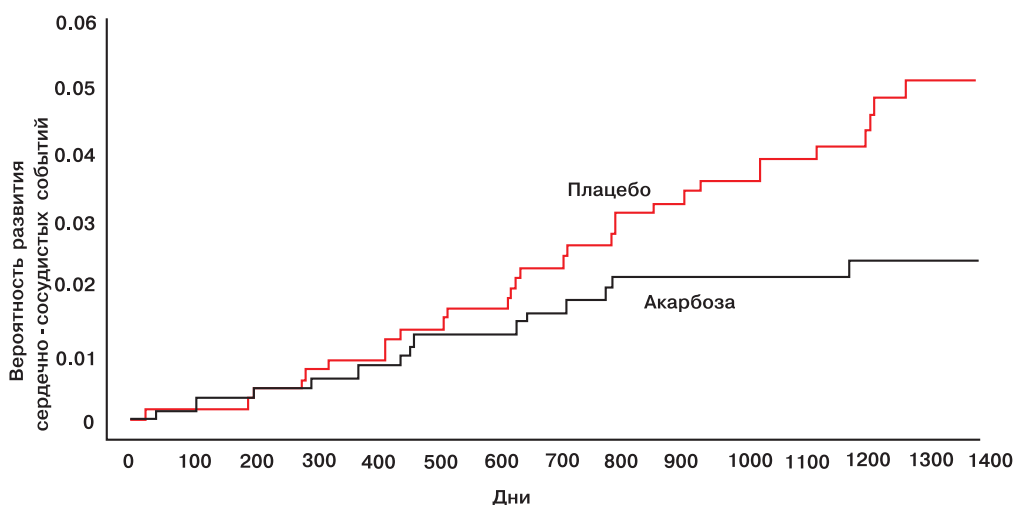
Экспертами было установлено, что позитивные сердечно-сосудистые эффекты акарбозы связаны не только с нормализацией постприандиальной гликемии, но и с положительной динамикой некоторых метаболических изменений. Акарбоза в дозе 300 мг/сут. способствовала плавному снижению АД на 3 мм рт.ст. Через 250 дней от начала терапии зафиксировано заметное снижение риска развития новых случаев АГ: только у 78 человек из 682 зарегистрировано повышение АД, а в группе, получавших

плацебо, число больных с вновь диагностированной АГ было достоверно больше – 115 человек из 686 ($p=0,006$). В целом, использование акарбозы в течение 3 лет, снизило риск развития новых случаев АГ на 34%. Большинство больных с НТГ имели ДЛП с преимущественным увеличением концентрации ТГ и избыточную МТ (или ожирение). На протяжении всего периода лечения отмечено стабильное уменьшение МТ в среднем на 2 кг, что сочеталось с достоверным падением концентрации ТГ.

Таким образом, результаты международного, многоцентрового исследования STOP-NIDDM позволяют относиться к акарбозе как препарату широкого спектра метаболического действия; который одновременно способствует снижению риска развития СД и ССО у лиц с наличием НТГ.

Дебют акарбозы в кардиологической практике: многоцентровая, российская программа АПРЕЛЬ

Впервые в мире кардиологами и терапевтами совместно с эндокринологами в России была проведена многоцентровая, клиническая программа АПРЕЛЬ (Российская программа по изучению эффективности применения Акарбозы у Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией), инициатором которой были отечественные кардиологи (руководитель проекта – профессор И.Е.Чазова). Целью программы было изучение эффективности двух доз акарбозы (Глюкобай®, БАЙЕР АГ, Германия): 150 и 300 мг в сутки в сравнении с гипокалорийной диетой (дефицит 500-600 ккал) на протяжении 24 недель у больных с МС, у которых нарушение углеводного обмена представлено НТГ. В исследование были включены 383 пациента и участвовали 17 исследовательских центров из



Примечание: За 3,3 года наблюдения в группе акарбозы у 15 больных развились сердечно-сосудистые события, тогда как в группе плацебо число больных составило 32 ($p < 0,026$).

Рис. 4 Влияние акарбозы на вероятность развития сердечно-сосудистых событий

разных городов России. Исходно больные имели абдоминальное ожирение, НТГ, АГ преимущественно I степени по критериям ВОЗ/МОАГ 1999 и комбинированную ГЛП – ГХС и ГТГ [8]. Анализ полученных данных показал, что обе дозы акарбозы имели идентичные метаболические эффекты. В конце исследования у 70% больных достоверно снизился уровень постпрандиальной гликемии, что сочеталось с уменьшением (недостовверным) концентрации глюкозы натощак. Наряду с этим, 6-месячная монотерапия акарбозой привела к снижению МТ в среднем на 9 кг, что оказалось достоверно значимым по сравнению с группой диетотерапии (-4 кг) ($p < 0,05$). В двух группах лечения акарбозой имело место достоверное различие в снижении САД по сравнению с группой контроля – -14,2 мм рт.ст. vs -7,3 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). ДАД достоверно уменьшилось только в группах акарбозы – -8,4 мм рт.ст. ($p < 0,05$). В целом у большинства больных на терапии акарбозой (83-89%) удалось достичь целевых уровней АД. Лечение акарбозой также как и диетотерапия привело к заметному снижению содержания ТГ и увеличению концентрации ХС ЛВП. Еще одним важным результатом исследования АПРЕЛЬ явились безопасность и переносимость акарбозы. В целом переносимость препарата была хорошей; только 5,6% больных прекратили прием препарата из-за развития метеоризма. У 2% больных в первые дни лечения зарегистрирован преходящий дискомфорт в желудочно-кишечном тракте. Эпизоды гипогликемии не отмечены ни у одного из пациентов. Таким образом, акарбоза зарекомендовала себя наиболее успешным препаратом у лиц с НТГ в сочетании с другими метаболическими нарушениями. Благодаря результатам исследования АПРЕЛЬ открываются широкие возможности для применения акарбозы в кардиологической практике [24].

Практические аспекты диагностики и коррекции НТГ

Главными вопросами настоящего обзора являются: кто и как должен лечить НТГ? Согласно опросу, проведенному среди эндокринологов, только в 10% случаев пациенты с НТГ попадают в учреждения эндокринологического профиля и получают адекватную терапию. Как правило, НТГ обнаруживают при хорошо организованном диспансерном осмотре, чаще всего в ведомственных медицинских учреждениях. Около 90% больных с НТГ не подозревают у себя наличия этого промежуточного нарушения углеводного обмена. На протяжении десятилетий у 50% больных с НТГ этот статус сохраняется и не конвертируется в СД. Но даже в этом случае эти лица имеют довольно высокий риск развития ССО. Возвращаясь к результатам исследования EuroHeart, необходимо помнить, что у большинства больных с НТГ первым клиническим проявлением может стать ИМ. Учитывая бессимптомное течение и скудную клиническую

симптоматику НТГ, актуальным является выполнение ТТГ у всех больных с высоким коронарным риском. В выявлении НТГ основная роль принадлежит врачам терапевтам и кардиологам первичного звена здравоохранения (муниципальная и ведомственная поликлиника, больница и т.д.). По данным ГНИЦ ПМ при проведении ТТГ у лиц, страдающих АГ без СД, у 37% было диагностировано НТГ [25]. Вероятность выявления НТГ увеличивается при сочетании АГ с другими ФР, в частности с избыточной МТ или ожирением, ДЛП, курением и т.д. Нездоровый образ жизни – частые стрессы, малоподвижность, высококалорийное питание, и немодифицируемые ФР – возраст и наследственная отягощенность по СД, ожирению, ССО, связанными с атеросклерозом, играют значимую роль в развитии НТГ [26].

Какую тактику должен выбрать кардиолог (или терапевт) для лечения больных с НТГ?

В первую очередь, необходимо учитывать наличие и степень выраженности ФР для оценки общего или суммарного риска развития ССО. Только 1/3 больных с НТГ имеют умеренный риск, как правило, это лица молодого возраста с избыточной МТ при отсутствии других ФР. В остальных случаях к моменту развития НТГ обычно пациенты имеют сочетание как минимум трех ФР, что увеличивает суммарный риск развития ССО и СД [25]. При умеренном риске лечение начинается с диетотерапии в сочетании с увеличением физической активности. Эта группа пациентов должна находиться под наблюдением врача с ежегодным контролем уровня глюкозы (натощак и через 2 часа в ходе ТТГ). При высоком и очень высоком коронарном риске пациентам с НТГ наряду с диетотерапией необходимо медикаментозное лечение. Для коррекции постпрандиальной гипергликемии показано назначение акарбозы. Руководствуясь принципом «медленное начало и медленное действие», акарбоза используется по следующей схеме: I неделя – одна таблетка (50 мг) во время ужина, II неделя – по одной таблетке утром и вечером, III неделя – по одной таблетке 3 раза в день. У большинства больных с НТГ поддерживающая доза акарбозы составляет 150 мг/сут. Эта доза позволяет достичь и поддерживать целевой уровень постпрандиальной гликемии у 75% больных. Максимальная доза препарата составляет 300 мг/сут. Во избежание побочных действий необходимо соблюдение диеты с ограничением приема легкоусвояемых углеводов, а препарат должен приниматься с первой ложкой пищи [24]. При невозможности достичь целевых уровней постпрандиальной гликемии и при сочетании НТГ с другими метаболическими нарушениями, в частности МС, рекомендовано сочетание акарбозы с метформином, адекватная доза которого 500-1000 мг/сут. Для оценки эффективности и безопасности акарбозы необходимы врачебные осмотры и контроль биохимических анализов крови: параметров липидного

спектра, сахар натощак и через 2 часа ТТГ, каждые 3-6 месяцев.

Заключение

Таким образом, НТГ, с одной стороны, является промежуточной стадией развития СД, с другой стороны, выступает в качестве независимого ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом. НТГ в сочетании с

другими ФР заметно ухудшает КЖ пациента и негативно отражается на прогнозе заболевания. Акарбоза эффективно корригирует НТГ и при длительном лечении в сочетании с диетотерапией существенно уменьшает число случаев ССО и риск развития СД. Выявление и своевременная коррекция НТГ — приоритетное направление в работе терапевтов, эндокринологов и кардиологов.

Литература

- Аметов А.С., Кочергина И.И., Демидова Т.Ю., Кондратьева Л.В. Современные схемы лечения инсулиннезависимого сахарного диабета. Методическое пособие РМАПО. Москва 2000; 4-10, 16-27.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-7.
- World Health Organization, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva 1999; 1-59.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27(Suppl 1): S5-10.
- Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabetes Med 2002; 19: 1-17.
- Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414: 782-7.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
- The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. Diabetologia 1999; 42: 647-54.
- Bartnik M. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2004; 25(21): 1880-90.
- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
- Kim S, Abbasi F, Reaven G. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. Diabetes Care 2004; 27(8): 1998-2002.
- UKPDS group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-65.
- UKPDS group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
- Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога. Кардиология 2005; 10: 83-8.
- Diabetes Prevention Program research group. Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-50.
- Мкртумян А.М. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена. Сердце 2003; 2(6): 266-70.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The Stop-NIDDM trial. Lancet 2002; 359: 2072-7.
- Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25: 10-6.
- Reaven GM, Lardinois CK, Greenfield MS, et al. Effect of acarbose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulfonylureas. Diabetes Care 1990; 13(Suppl 3): 32-6.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The Stop-NIDDM trial. JAMA 2003; 290: 486-94.
- Мычка В.Б., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первые результаты российской программы по изучению эффективности применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией (АПРЕЛЬ). Кардиоваск тер профил 2004; 3(6): 66-73.
- Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. Москва, издательство «Мультипринт» 2004; 37-44, 52-3.
- Моисеев В.С. Современные подходы к лечению нарушений углеводного обмена в общей практике. Фарматека 2005; 10: 16-20.

Поступила 11/10-2005

Место внутривенных нитратов в современной кардиологии

И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Intravenous nitrates in modern cardiology

I.V. Zhiron, S.N. Tereshchenko

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Нитраты с успехом применяются в кардиологии, начиная с XIX века. В настоящее время при неотложных состояниях преимущественно пользуются внутривенными формами. Многочисленные исследования доказывают высокую клиническую эффективность и безопасность назначения внутривенных форм нитратов при остром коронарном синдроме, острой сердечной недостаточности, острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нитраты, острая сердечная недостаточность.

Nitrates are widely used in cardiology since XIX century. In modern urgent cardiology, intravenous nitrates are administered most often. Numerous studies confirm high clinical efficacy and safety of intravenous nitrates in acute coronary syndromes, acute heart failure, or acute decompensation of chronic heart failure.

Key words: Acute coronary syndromes, nitrates, acute heart failure.

В 1879г Murrell W. сообщил о возможности купирования приступа стенокардии приемом нитроглицерина (НГ). С этого времени началось интенсивное использование нитратов в клинике внутренних болезней. До момента появления β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов они являлись единственными представителями антиангинальных средств в арсенале кардиолога.

Появление внутривенных (в/в) форм нитратов позволило занять им лидирующие позиции не только в плановой, но и неотложной кардиологии. В настоящее время в формах для внутривенного введения выпускаются НГ (Перлинганит[®], Шварц Фарма АГ, Германия) и изосорбида динитрат (ИД) (Изокет[®], той же фирмы).

Механизм действия нитратов связан с их венодилатирующими свойствами. При этом происходит депонирование крови в венах, и снижаются преднагрузка на сердце, диастолическое артериальное давление (ДАД), степень механического стресса на стенки желудочков, уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Нестабильная стенокардия (НС)

Применение нитратов для лечения НС связано с выраженным антиангинальным действием. Есть со-

общения о полном купировании болевого синдрома у 89% пациентов с НС уже при назначении стартовой дозы НГ (5-10 мкг/мин.); при дальнейшем ее увеличении болевая симптоматика полностью редуцировалась у 98% больных. При этом клинически значимые побочные эффекты (гипотензия) развивались только у 1% пациентов [1]. Схожие результаты получены другими авторами [2-5]. Во всех случаях инфузия нитратов эффективно купировала болевой синдром, скорость инфузии варьировала от 5 мкг/мин. до 200 мкг/мин. Побочные эффекты, не связанные с гипотензией — головная боль, тошнота, рвота, возникали крайне редко.

В случае длительности инфузии > 24 часов обычно развивается толерантность к нитратам. Алгоритм действия при развитии толерантности к нитратам приведен в таблице 1.

Есть данные о том, что инфузия изосорбида динитрата (ИД) при НС позволяет в той или иной степени избежать неблагоприятных эффектов, наблюдаемых при терапии НГ [5,7].

Таким образом, при НС назначение в/в нитратов способствует полному купированию болевого синдрома в максимально ранние сроки, что значительно улучшает клиническое состояние пациента [8,9].

Последовательность действий при развитии толерантности к нитратам на фоне их непрерывной инфузии [6]

Способы устранения	-повышение скорости инфузии (проводить периодическое повышение скорости инфузии и/или дозы нитрата при тщательном мониторинге параметров гемодинамики);
	-назначение препарата, потенцирующего действие нитратов: • донаторы сульфгидрильных групп – метионин, альфа-липоевая кислота; • ИАПФ
Ошибки	-немедленное прекращение инфузии (особенно НГ) ведет к развитию так называемого «синдрома отмены» (появление ангинозных болей, в тяжелых случаях развивается ОИМ).

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

В/в введение нитратов позволяет улучшить долговременные прогнозы. В рандомизированном, сравнительном исследовании в/в введения дилтиазема и НГ при НС показано, что в течение года после непрерывной 48 часовой инфузии последнего частота сердечно-сосудистых событий у пациентов из группы высокого риска достоверно снижается в обеих группах [10].

Интересные данные были получены при сравнении эффективности в/в введения НГ и гепарина у пациентов с НС вследствие рестеноза после коронарной ангиопластики. Авторы рандомизировали 200 пациентов, госпитализированных в течение 6 месяцев после проведенной ангиопластики без стентирования, на двойную слепую терапию в/в инфузией НГ, гепарином, их комбинацией и плацебо общей продолжительностью 63630 часов. Рецидивы ангинозных приступов развились у 75% пациентов в группах плацебо и гепарина, по сравнению с 42,6% пациентов в группе НГ и 41,7% в группе комбинированной терапии НГ + гепарин ($p < 0,003$). Рефрактерный болевой синдром, требующий проведения ангиографии наблюдался в 22,9%, 29,2%, 4,3%, 4,2% случаев, соответственно ($p < 0,002$). Отношение шансов для купирования болевого синдрома составило 0,24, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13-0,45 ($p = 0,0001$) для НГ по сравнению с его отсутствием и 0,98, 95% ДИ 0,55-1,73 ($p = \text{недостаточно}$ – нд) для гепарина по сравнению с его отсутствием [11].

Считается необходимым назначать в/в формы нитратов в случае, если при трехкратном использовании сублингвальных форм не произошло полного купирования болевого синдрома. Вместе с тем, в специализированных отделениях рекомендуется сразу начинать в/в инфузию в случае отсутствия противопоказаний к использованию препаратов данной группы [12].

ОИМ

При проведении в 1988г мета-анализа рандомизированных исследований по использованию в/в форм нитратов для лечения ОИМ на материале более чем 2000 пациентов [13] обнаружено, что при такой форме терапии летальность в первую неделю пос-

ле ОИМ уменьшается на 35%. Расхождение кривых выживаемости продолжалось вплоть до 7 месяцев, а после этого срока различия оказались недостоверными. При этом благотворное влияние на краткосрочный и среднесрочный прогнозы было выше у пациентов, перенесших ОИМ передней локализации. Следовательно, в/в введение нитратов в острой фазе ИМ пациентам, не получавшим тромболитической терапии (ТЛТ), оказывает благоприятное действие не только на внутрибольничную смертность, но и на среднесрочные параметры.

Мета-анализ рандомизированных исследований по применению нитратов при ОИМ в «эру» ТЛТ был осуществлен в 1996г [14]. В него были включены 22 исследования: 11 небольших с использованием в/в форм, 9 малочисленных с применением пероральных форм и итоги многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых исследований ISIS-4 (International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico).

В исследовании ISIS-4 участвовали 58050 человек, доставленных в стационар в течение первых 24 часов после начала клинической симптоматики. Пациентам назначали пероральную форму изосорбида мононитрата с контролируемым высвобождением – начальная доза 30 мг, последующее титрование до 60 мг однократно в сутки, или плацебо в течение четырех недель. Зафиксировано уменьшение смертности на 35 день на 3%, нд [15]. Терапия пероральными нитратами позволяла снизить интенсивность болевого синдрома, не влияла на частоту развития кардиогенного шока, ассоциировалась с головной болью и гипотензией, требовавших прекращения терапии нитратами.

В исследование GISSI-3 [16] были включены 19394 человека, доставленных в стационар в течение первых 24 часов после появления клинических симптомов. Больные получали или в/в инфузию НГ – начальная доза 5 мкг/мин., титрование проводили до тех пор, пока систолическое артериальное давление (САД) не снизилось на 10%, в течение 24 часов, а затем переходили на использование его чрескожных

форм (10 мг/сут.), или назначалась обычная стандартная терапия.

В группе нитратов уменьшилась общая смертность на 6% (нд), снизилась частота постинфарктной стенокардии ($p < 0,033$) и кардиогенного шока ($p < 0,009$). Следует отметить, что в исследовании GISSI-3 нитраты применялись у 57,1% участников, рандомизированных в другую группу. Авторы считают, что этот факт повлиял на достоверность полученных результатов [14, 17]. При общем анализе всех исследований, посвященных применению нитратов при ОИМ без их разделения на в/в и оральные формы, выявлено уменьшение 30-дневной смертности в группе нитратов на 5,5% — всего 81908 пациентов, относительный риск смерти 0,94, 95% ДИ 0,90–0,99 ($p = 0,03$), уровень доказательности В [14, 15]. Известны данные о том, что только в/в введение нитратов при ОИМ уменьшает размер инфарктной зоны и улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ) [18–20]. Это может быть связано, в т.ч. и с их положительным влиянием на реологию крови [21]. Для изучения гемодилюционного эффекта в/в формы НГ обследовали 70 больных ИМ без подъема сегмента ST. Инфузию НГ в дозе 1–5 мкг/мин. в течение 24 часов проводили 51 больному; 19 человек составили группу контроля. В группе нитратов через 24 часа содержание гемоглобина, гематокрита, сывороточного альбумина и непрямые показатели гемодилюции были достоверно ниже, чем в группе контроля. Был сделан вывод, что в/в формы НГ благотворно влияют на реологические свойства крови, что наряду со снижением преднагрузки и потребности миокарда в кислороде усиливает их протективное действие при острой ишемии миокарда. Благоприятное действие на размер зоны инфаркта описано также для в/в формы ИД [20].

В/в формы нитратов являются единственными антиангинальными препаратами в арсенале специалиста в случае развития ОИМ на фоне потребления кокаина. Известно, что назначение в данном случае β -адреноблокаторов категорически противопоказано из-за избыточной стимуляции α -адренорецепторов и дальнейшего усугубления клинической ситуации [22]. У данной категории больных в/в инфузия НГ [23] или ИД [24] позволяет полностью купировать ангинозные боли и предотвращает развитие осложнений ОИМ. Следует также отметить, что большинство исследований проводилось у пациентов с повышенным центральным венозным давлением и стабильными параметрами гемодинамики.

В/в введение нитратов с успехом применяется при осложненном ИМ. Болюсное введение НГ при отеке легких на фоне ОИМ позволяет не только купировать симптоматику острой сердечной недостаточности (СН), но и благоприятно влияет на дальнейшее течение заболевания [25]. В ряде случаев обоснованным является использование в/в форм нитратов при кардиогенном шоке [26, 27], хотя ран-

домизированных работ по этому вопросу не проводилось. НГ имеет преимущество перед другими вазодилататорами, т.к. не вызывает синдрома коронарного «обкрадывания» [19]. Особое значение имеет НГ при кардиогенном шоке на фоне острой митральной регургитации [27]; внимание при этом необходимо уделять мониторингу гемодинамических параметров.

Выбор нитратов для инфузионной терапии при ОИМ происходит следующим образом. НГ оказывает быстрое и непродолжительное действие, им легко управлять. Следовательно, он обладает преимуществом у больных с нестабильной гемодинамикой. Быстро наступающий антиангинальный и гемодинамический эффекты позволяют рекомендовать его также при наличии левожелудочковой недостаточности. Ограничивает возможности его применения быстро развивающаяся толерантность (таблица 1). Во всех других случаях преимущество на стороне ИД [14, 28, 29].

В/в инфузия нитратов показана всем пациентам с ОИМ при наличии ишемии миокарда, артериальной гипертензии (АГ), СН. Инфузию НГ осуществляют с начальной скоростью 5–10 мкг/мин. При хорошей переносимости и клинической необходимости дозу титруют на 5–15 мкг/мин. до купирования имеющейся клинической симптоматики или уменьшения среднего артериального давления (АД) на 10%. При этом САД может снизиться не более чем на 30 мм рт.ст. от исходных значений.

Начальная скорость в/в введения ИД составляет 25 мкг/мин. Ее титруют по параметрам, приведенным выше, с шагом 25 мкг/мин. Следует помнить, что при дозе НГ и ИД > 200 мкг/мин, дальнейшее их использование нецелесообразно, т.к. в данном случае можно говорить об имеющейся резистентности к нитратам.

При рецидивирующей ишемии миокарда возможны повторные инфузии нитратов по тем же схемам, однако при этом почти всегда необходимо использовать более высокую дозировку из-за развития толерантности.

Таким образом, хотя эффективность использования нитратов в острую фазу ИМ абсолютно у всех больных убедительно не доказана, имеется группа пациентов, для которых назначение этих лекарственных средств является целесообразным, а в ряде случаев и совершенно необходимым.

В таблице 2 указаны противопоказания к назначению нитратов при ОИМ.

Таблица 2

Противопоказания к назначению нитратов при ОИМ [30]

- САД < 90 мм рт.ст. или его снижение более чем на 30 мм рт.ст. от исходного;
- выраженная брадикардия — частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 уд/мин. или тахикардия — ЧСС > 100 уд/мин.;

- подозрение или четкие доказательства ИМ правого желудочка;
- предшествующий — в течение 24 часов, для тадалафила — 48 часов, прием ингибиторов фосфодиэстеразы.

Острая сердечная недостаточность (ОСН)

В настоящее время в нескольких рандомизированных исследованиях доказана эффективность в/в введения нитратов совместно с фуросемидом. Показано, что титрование нитратов до максимально переносимых доз и низкие дозы фуросемида являются более предпочтительным способом лечения ОСН по сравнению с высокими дозами фуросемида и низкими — нитратов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [31].

В одном из этих рандомизированных исследований продемонстрирована возможность более эффективного купирования тяжелого отека легких в/в инфузией ИД по сравнению с использованием фуросемида [32]. Эффективным является устранение отека легких в/в введением НГ [33,34].

При купировании ОСН нитратами следует помнить о наличии U-образной зависимости между дозой лекарственного средства и эффективностью лечения. При назначении субмаксимальных доз они неэффективны, а высокие дозы также не способны ликвидировать клиническую симптоматику [31]. Инфузию НГ следует осуществлять с минимальной скоростью 20 мкг/мин., при необходимости повышая дозу до 200 мкг/мин. Стартовая доза ИД составляет 1 мг/час, при необходимости доза титруется до 10 мг/час.

Гипертонический криз

В/в формы нитратов незаменимы при осложненных гипертонических кризах при наличии дисфункции ЛЖ или ишемии миокарда. Показано, что при этих состояниях НГ не уступает по эффективности натрия нитропруссиду [35]. Вследствие своего преимущественного венодилатирующего действия нитраты не могут рассматриваться как средства пер-

вой линии для купирования неосложненного гипертонического криза, однако при поражении органов-мишеней, в частности сердца, их значение трудно переоценить [36].

Другие точки приложения в/в форм нитратов

У пациентов после аорто-коронарного шунтирования в/в введение нитратов уменьшает спазм коронарных сосудов [37]. В/в формы НГ с успехом используются для поддержания нормальной деятельности сердца у пациентов в ожидании кардиотрансплантации [38], для предотвращения реперфузионных повреждений после пересадки сердца и легких [39], а также для профилактики стресс-индуцированных аритмий у больных ишемической болезнью сердца [40].

Актуальные вопросы назначения в/в форм нитратов

Ранее в литературе можно было встретить указания на то, что при сочетанном использовании нитратов и гепарина снижается эффективность последнего. Специально выполненные работы показали, что для назначаемых в неотложной кардиологии доз нитратов их взаимодействие с гепарином клинически незначимы [41,42].

Значительное количество в/в форм нитратов являются спиртовыми растворами, при этом объемная и весовая доля этилового спирта в некоторых из них может превышать 80-90%. Для улучшения профиля безопасности и переносимости следует применять водные растворы: НГ (Перлинганит®) и ИД (Изокет®). Для повышения эффективности необходимо использовать системы для в/в введения, изготовленные только из полиэтилена и полипропилена.

В/в формы нитратов являются высокоэффективными и безопасными лекарственными средствами, широко применяемыми в неотложной кардиологии. Относительно невысокая стоимость и простота применения делают препараты этой группы еще более привлекательными и выгодными.

Литература

1. Mikolich J, Nicoloff N, Robinson P, et al. Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. Chest 1980; 77: 375-8.
2. Leinbach R, Gold H. Intermittent and continuous nitroglycerin infusion for control of myocardial ischemia. Circulation 1977; 56: 194-7.
3. Dauwe F, Affaki G, Waters D, et al. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina. Am J Cardiol 1979; 43: 416-20.
4. Gobel E, Hautvast R, van Gilst W, et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. Lancet 1995; 346: 1653-7.
5. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA 1988; 260: 2259-63.
6. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest Eur Heart J 1991; 12: 405-11.
7. Староверов И.И. Нитраты при остром коронарном синдроме. Кардиология 2005; 10: 82-4.
8. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC scientific statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104: 1577-9.
9. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672-93.

10. Gobel E, van Gilst W, de Kam P, et al. Long-term follow-up after early intervention with intravenous diltiazem or intravenous nitroglycerin for unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1998; 19: 1208-13.
11. Doucet S, Malekianpour M, Theroux P, et al. Randomized Trial Comparing Intravenous Nitroglycerin and Heparin for Treatment of Unstable Angina Secondary to Restenosis After Coronary Artery Angioplasty. *Circulation* 2000; 101: 955-61.
12. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276-82.
13. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, et al. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
14. Hennekens C, Albert C, Godfried S, et al. Adjunctive Drug Therapy of Acute Myocardial Infarction - Evidence from Clinical Trials. *N Engl J Med* 1996; 335(22): 1660-8.
15. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
17. Tavazzi L, Volpi AA. Remarks About Postinfarction Prognosis in Light of the Experience With the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI) Trials. *Circulation* 1997; 95(5): 1341-5.
18. Jugdutt BI. Prevention of ventricular remodelling post myocardial infarction: timing and duration of therapy. *Can J Cardiol* 1993; 9: 103-14.
19. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications: effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906-19.
20. Gibbons R, Valeti U, Araoz P, et al. The quantification of infarct size. *JACC* 2004; 44(8): 1533-42.
21. Arend S, Bax J, Hermans J, et al. The short-term effect of intravenous nitroglycerin on haematocrit; an additional benefit in patients with myocardial ischaemia? *Eur Heart J* 1994; 15: 114-9.
22. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-8.
23. Baumann B, Perrone J, Hornig S, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Diazepam, Nitroglycerin, or Both for Treatment of Patients with Potential Cocaine-associated Acute Coronary Syndromes. *Acad Emergency Med* 2000; 7: 878-85.
24. Hollander JE. Cocaine-associated acute coronary syndromes. *Ann Emergency Med* 2001; 38: 95-6.
25. Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н. Нитраты в купировании отека легких у больных с острым инфарктом миокарда. *Мед критич сост* 2004; 1: 20-2.
26. Гуглина М.Э. Струйное внутривенное введение нитроглицерина при кардиогенном шоке. *Клин мед* 1990; 8: 56-8.
27. Califf R, Bengtson JR. Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1994; 330(24): 1724-30.
28. Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, et al. Influence of Infarct-Zone Viability on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96(10): 3353-9.
29. Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н., Гендельман А.М. Сравнение клинико-гемодинамических эффектов нитроглицерина, изосорбида динитрата и изосорбид-5-мононитрата при остром инфаркте миокарда. *Кардиология* 1991; 31: 13-5.
30. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *JACC* 2004; 44: 671-719.
31. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehi044.
32. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-93.
33. Терещенко С.Н., Гендельман А.М., Лазебник Л.Б. и др. Купирование отека легких введением 0,1% раствора нитроглицерина болюсом. *Сов мед* 1991; 12: 57-9.
34. Levy P, Hexdall A, Gordon P, et al. A Randomized Trial of Bolus Nitroglycerin for the Treatment of Acute Congestive Heart Failure. *Acad Emerg Med* 2003; 10(5): 544-5.
35. Eryonucu B. Comparison of the Effects of Nitroglycerin and Nitroprusside on Transmittal Doppler Flow Parameters in Patients with Hypertensive Urgency. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 997-1001.
36. Varon J, Marik P. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. *Chest* 2000; 118: 214-27.
37. Apostolidou I, Despotis G, Hogue Jr C, et al. Antiischemic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 417-22.
38. Perry GY, Murali S, Uretsky BF. Continuous six-month infusion of intravenous nitroglycerin in a patient awaiting cardiac transplantation. *Chest* 1991; 100: 1470-1.
39. Kawashima M, Bando T, Nakamura T, et al. Cytoprotective Effects of Nitroglycerin in Ischemia-Reperfusion-Induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 935-43.
40. Margonato A, Bonetti F, Mailhac A, et al. Intravenous nitroglycerin suppresses exercise-induced arrhythmias in patients with ischaemic heart disease: implications for long-term treatment. *Eur Heart J* 1991; 12: 1278-82.
41. Bode V, Welzel D, Franz G, et al. Absence of drug interaction between heparin and nitroglycerin. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2117-9.
42. Gonzalez ER, Jones HD, Graham S, et al. Assessment of the drug interaction between intravenous nitroglycerin and heparin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1512-4.

Поступила 16/11-2005



ГЕРМАН ГЕОРГИЕВИЧ ЕФРЕМУШКИН

К 75-летию со дня рождения

14 октября 2005г исполнилось 75 лет со дня рождения заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Алтайского государственного медицинского университета Германа Георгиевича Ефремушкина.

Первым шагом к воплощению мечты стать врачом, нести людям здоровье было поступление в Алма-атинский медицинский институт и работа в студенческих кружках. После окончания 4 курса был переведен на военно-медицинский факультет при Куйбышевском медицинском институте, по окончании которого направлен для прохождения службы в Группу Советских войск в Германии на должность врача отдельного батальона. Демобилизовался из армии в 1960г с должности дивизионного токсиколога и поступил в аспирантуру при Отделе курортологии института краевой патологии АНКаЗССР. В 1963г защитил кандидатскую диссертацию, посвященную вопросам влияния преформированных физических факторов на больных артериальной гипертензией.

В 1964г Герман Георгиевич продолжил свою научно-практическую деятельность ассистентом на кафедре терапии Алма-атинского института усовершенствования врачей. Этот период был связан с изучением вопросов микробного спектра и иммунологических изменений у больных с острой и хронической легочной патологией.

С 1970г по настоящее время научно-педагогическая и практическая врачебная работа Г.Г.Ефремушкина связана с Алтайским краем и Алтайским государственным медицинским университетом, сначала ассистентом кафедры факультетской терапии, с 1979г — доцентом кафедры госпитальной терапии, с 1981г — заведующим той же кафедры. Научная работа, которой занимался Герман Георгиевич, была посвящена изучению иммунологической реактивности больных инфарктом миокарда и влияния на нее сезонных факторов. Итогом исследований стала защита докторской диссертации в 1986г.

С 1980г Герман Георгиевич руководил исследованием и разработкой вопросов реабилитации больных инфар-

ктом миокарда жителей сельской местности. Впервые в СССР на Алтае была создана система реабилитации больных инфарктом миокарда жителей сельской местности, которая позволила реабилитировать их в санаторных условиях.

Будучи главным кардиологом Алтайского края, он организовал межрайонные кардиологические центры, что способствовало приближению специализированной медицинской помощи к сельским жителям.

Для решения проблемы реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией были проведены исследования, направленные на методическое обеспечение программ реабилитации. Разработанная совместно с кафедрой физиологии методика свободного выбора нагрузок позволила практически решить проблему физической реабилитации с индивидуализацией физических нагрузок для больных инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью. Эта методика вошла в качестве основной в республиканские рекомендации по реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью. Работы Г.Г.Ефремушкина значительно расширили и уточнили современные представления о возможностях физической реабилитации не только в кардиологии.

Г.Г.Ефремушкин создал Сибирскую школу реабилитологов и воспитал плеяду молодых ученых. Под его руководством защищено 6 докторских и 32 кандидатских диссертации. Он является бесспорным авторитетом в области физической реабилитации кардиологических больных, автором 6 монографий, более 600 научных статей и изобретений.

Вклад Г.Г.Ефремушкина в отечественную науку и здравоохранение был отмечен присвоением ему званий «Отличник здравоохранения» и «Заслуженный врач РФ».

Коллектив журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» сердечно поздравляет Ефремушкина Германа Георгиевича с юбилеем, желает ему доброго здоровья, больших творческих успехов на благо России.



АНАТОЛИЙ АДАЛЬБИЕВИЧ ЭЛЬГАРОВ

К 60-летию со дня рождения

11 августа 2005г заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова, главному терапевту МЗ республики, заслуженному деятелю КБР, клиницисту, ученому и педагогу, профессору Эльгарову Анатолию Адальбиевичу исполнилось 60 лет.

После окончания Ставропольского медицинского института в 1969г он работал врачом-ординатором специализированного отделения профпатологии санатория «Эльбрус» курорта Нальчик до 1972 года. Эльгаров А.А. защитил кандидатскую диссертацию в 1971г и докторскую в 1975г. С 1979г по настоящее время заведует кафедрой пропедевтики внутренних болезней университета.

Формированию клинических и научных взглядов Эльгарова А.А. способствовали многочисленные стажировки, тематические циклы, повышение квалификации на специализированных факультетах, рабочем месте в различных клиниках и научных учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга, а также активное участие в работе ряда конференций, симпозиумов и конгрессов в стране и за рубежом.

Под патронажем РКНПК и ГНИЦ ПМ МЗ РФ им и его сотрудниками осуществлены 3 национальные профилактические программы. С 2003г по настоящее время выполняется фрагмент федеральной программы «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» 2002-2008гг. по теме «Выявление и профилактика повышенного артериального давления среди школьников и студентов».

Реализован международный научно-практический проект «Контроль за употреблением алкоголя водителями автотранспорта» 1994-1996гг. совместно с Национальным Институтом Гигиены (Хельсинки) при участии президента международной ассоциации автодорожной медицины и дорожно-транспортных происшествий (IAATM), проф. Jarmo Pikkarainen. Впервые под эгидой IAATM в 1993г на базе университета проведен I Северо-Кавказский международный симпозиум «Болезни, лечение водителей автотранспорта и дорожно-транспортные происшествия» с участием российских и зарубежных коллег из Финляндии, Швеции, Италии, Австрии и Объединенных Арабских Эмиратов. Установлены тесные контакты с рядом международных организаций, о чем свидетельствуют доклады и сообщения профессора Эльгарова А.А. на многочисленных конгрессах IAATM, конференциях.

В Стокгольме в 2000г проф. Эльгаров А.А. был удостоен медали «За выдающиеся заслуги в области автодорожной медицины», он в течение 15 лет был вице-президентом

IAATM от Восточной Европы и России. Анатолием Адальбиевичем опубликованы 460 научных статей, тезисов в отечественной и около 100 в зарубежной печати, в т.ч. 10 монографий и учебных пособий. В Нальчике и Приэльбрусье по его инициативе и непосредственному участию проводились Пленумы национальных обществ кардиологов и терапевтов, 3 Всесоюзных рабочих совещания, международный и российский симпозиумы, 29 региональных и республиканских научно-практических конференций с участием практических врачей. Под его руководством выполнены и защищены 16 диссертационных работ.

К наиболее важным результатам исследований, проведенных под руководством проф. Эльгарова А.А., следует отнести: особенности возникновения, течения и вторичной профилактики артериальной гипертензии («гипертония рабочего места») и ишемической болезни сердца у водителей автотранспорта, сотрудников органов внутренних дел, а также научно-практический проект «Здоровье водителей автотранспорта и безопасность дорожного движения».

Более 20 лет как Председатель республиканского научно-медицинского общества терапевтов, а в последнее время как главный терапевт МЗ КБР Эльгаров А.А. уделяет большое внимание поиску организационно-методических, инновационных методов совершенствования терапевтической службы. Он занимается вопросами систематического контроля за качеством амбулаторно-поликлинической и стационарной работы, внедрения новых методов, оптимизации системы поствузовского медицинского образования, повышения качества аттестации терапевтов, индивидуальных и коллективных способов повышения врачебной квалификации – работа с медицинской литературой, участие во внутриучрежденческих семинарах, ЛКК, патолого-анатомических конференциях, привлечение к научно-практической работе, организация и проведение городских, республиканских, региональных, российских и международных конференций и симпозиумов, усиление профилактической деятельности, в т.ч. образование и просвещение пациентов.

В научном и медицинском мире А.А.Эльгаров пользуется авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и профессионального клинициста.

Сотрудники и редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» сердечно поздравляют Анатолия Адальбиевича Эльгарова с юбилеем, желают ему доброго здоровья и дальнейших творческих успехов

План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2006г

	Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1	Образовательный форум «Кардиология 2006»	24-27 января	г. Москва
2	Первый Съезд кардиологов Урала	14-15 февраля	г. Челябинск
3	Всероссийская научно-практическая конференция по артериальной гипертонии.	1-2 марта	г. Москва
4	Четвертый съезд кардиологов Южного Федерального округа	апрель	г. Кисловодск
5	Научно-практическая конференция кардиологов Центрального Федерального округа	май	г. Рязань
6	Симпозиум «Симпатическая нервная система и сердечно-сосудистые заболевания»	25-26 мая	г. Санкт-Петербург
7	Американо-израильско-российский форум «Современные технологии в кардиологии»	13-15 сентября	г. Москва
8	Всероссийская конференция «Некоронарогенные заболевания миокарда»	14-15 сентября	г. Санкт-Петербург
9	Российский национальный конгресс кардиологов	10-12 октября	г. Москва
10	Всероссийская научно-практическая конференция по профилактической кардиологии	декабрь	г. Тюмень

Перечень материалов, опубликованных в 2005г в журнале
«Кардиоваскулярная терапия и профилактика»

Передовая статья

Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Лапанашвили Л.В., Кассирский Г.И., Мацкеплишвили С.Т., Лобжанидзе Т.Г., Июшина В.И., Камардинов Д.Х.

Возможности использования оригинального метода наружной мышечной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца в условиях кардиохирургического стационара. №5, (4-11)

Марцевич С.Ю.

Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования. №2, (4-8)

Марцевич С.Ю.

Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций. №4, (4-9)

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.

Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний - основа улучшения демографической ситуации в России. №3, ч.1, (4-9)

Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.

Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. №1, (4-9)

Оригинальные работы

Эпидемиология и профилактика

Акимов Е.В., Гакова Е.И., Драчева Л.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А.

Отношение к своему здоровью и готовность к профилактическим мероприятиям по результатам региональной программы «Мониторинг основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в открытой популяции г.Тюмени». №3, ч.11, (56-60)

Ступаков И.Н., Гербер В.И.

Сердечно-сосудистая заболеваемость среди военнослужащих. №2, (12-17)

Токарев С.А., Буганов А.А., Уманская Е.Л.

Эпидемиологическая оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей на Крайнем Севере. №1, (10-13)

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

Эпидемиология инсульта в Красноярском крае. №2, (9-11)

Артериальная гипертензия

Андреева О.Н., Корочкин И.М., Речнова Н.П., Пивоваров В.Ю.

Оценка эффективности, безопасности комбинированного применения периндоприла и индапамида в низких дозах у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. №3, ч.1, (46-52)

Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М., Мельников О.А., Воронина В.П., Жигарева И.П.

Оценка действия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни больных стабильной артериальной гипертензией и головокружением. №3, ч.1, (35-39)

Апарина Т.В., Бритов А.Н., Гомазков О.А., Якименко О.Н.,

Эктова Т.В., Дылакан Э.А.

Влияние периндоприла и гидрохлортиазида на эндотелий-зависимую вазодилатацию и активность ангиотензин-превращающего фермента у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. №3, ч.1, (17-23)

Барсуков А.В., Горячева А.А.

Клиническое значение признака кинетики кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией. №2, (25-34)

Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г.

Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА 2). Два года наблюдения. Что в итоге? №6, ч.1 (4-14)

Велитченко Е.В., Автандилов А.Г., Рябов Г.С., Бобков А.Ф.

Особенности суточного ритма артериального давления у молодых пациентов в зависимости от полиморфизма гена бета 3 субъединицы G-протеина. №3, ч.11, (24-26)

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

О роли поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни. №2, (35-39)

Глезер М.Г., Тхостова Э.Б., Демидова М.А., Белоусов Ю.Б.

Моэксиприл при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. №1, (14-19)

Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю., Голиков П.П.,

Давыдов Б.В., Руднев Д.В.

Новые возможности лечения и профилактики гипертонических

кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. №3, ч.1, (10-16)

Демин А.А., Медведева О.М., Бондарь И.А.

Оценка эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями. №3, ч.11, (11-17)

Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Бурмистрова Л.Ф., Казанцева Л.В., Богданова С.Р.

Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении больных артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца: эффективность и безопасность. №6, ч.11, (38-43)

Каримова Б.Ш., Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р., Сирожиддинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Хасанова Ф.М.

Эффективность эпросартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией с учетом ремоделирования миокарда и полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензина II. №1, (26-31)

Кириченко Л.Л., Шарандак А.П., Цека О.С., Королев А.П., Вострякова О.В., Вашева Ж.И., Бабич Ю.А.

Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. №4, (21-28)

Кондрахин А.П., Гороховская Г.Н., Мартынов А.И.

Применение рилменидина в лечении больных артериальной гипертензией, осложненной транзиторными ишемическими атаками головного мозга. №5, (12-17)

Лопатин Ю.М., Капанов Т.Д., Иваненко В.В., Рязанцева Н.В.,

Легкий А.В., Анисимова Л.П.

Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией. №1, (20-25)

Лямина Н.П., Долотовская П.В.

Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста — болезнь или фактор риска? №6, ч.11, (16-20)

Маколкин В.И., Замбахидзе Ш.З., Анапаненко Т.Н.

Оценка кислородного обеспечения физической нагрузки при лечении периндоприлом больных артериальной гипертензией. №6, ч.1, (25-30)

Машин В.В., Белова Л.А., Гришук Д.В., Альберт М.А.

Характеристика суточного профиля артериального давления при различных подтипах ишемического инсульта. №6, ч.11, (27-31)

Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевалде С.В., Емельянов И.В.

Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни. №6, ч.11, (32-37)

Намаканов Б.А., Расулов М.М.

Нарушение диастолической функции сердца у больных семейной артериальной гипертензией. №3, ч.11, (27-30)

Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А., Брель У.А., Цома В.А.,

Прохорова Е.А., Кесарева Э.С.

Возможность снижения индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с артериальной гипертензией из групп высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении рилменидином. №3, ч.1, (40-45)

Ольбинская Л.И., Белов А.А., Юсупова А.О.

Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. №1, (42-48)

Остроумова О.Д., Ролик Н.Л., Ищенко К.А.

Артериальная гипертензия и первичная профилактика инсульта. №4, (16-20)

Раздобреева И.И., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М., Зволинская Е.Ю.,

Берзак Н.В., Земцова Н.А., Муромцева Г.А., Шальнова С.А.

Длительная контролируемая антигипертензивная терапия у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, ее эффективность и преимущества. №3, ч.11, (18-23)

Ратова Л.Г., Колос И.П., Чазова И.Е.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II - мы стали ближе к пациенту. №2, (40-45)

Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Разин В.А., Лукьяненко О.В., Сапожников А.Н., Шарангин С.А.

Структурно-функциональное состояние миокарда и показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью. №6, ч.11, (21-26)

- Симоненко В.Б., Фисун А.Я., Широков Е.А., Жуков В.Ф., Игонин В.А., Денищук И.С., Куроедов А.В., Овчинников Ю.В., Брижань М.В. Артериальная гипертензия с угрозой развития мозгового инсульта: клинические особенности, суточные профили артериального давления и терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II №3, ч.1, (29-34)
- Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В., Иванов В.М., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Лельчук И.Н., Деев А.Д. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, оценка общего сердечно-сосудистого риска №6, ч.1, (15-24)
- Туркасова Е.Ю., Волкова Т.Г., Кетова Т.Н., Идрисова Е.М., Кобякова О.С., Банин С.А., Чиняев М. Ф. Фармакоэпидемиологические аспекты лечения артериальной гипертензии в Томской области №6, ч.1, (4-9)
- Ушакова С.Е., Концевая А.В., Княжевская О.В., Концевая Т.Б., Назарова О.А., Калинина А.М. Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертензией на приверженность лечению №1, (32-35)
- Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Гайдамакина Н.Е., Дьякова Т.А., Затеищикова Д.А. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией №3, ч.1, (4-10)
- Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Дьякова Т.А., Гайдамакина Н.Е. Роль нарушений почечной гемодинамики на ранних стадиях артериальной гипертензии у молодых больных №3, ч. 1, (24-28)
- Чесникова А.И., Стешина Т.Е., Терентьев В.П. Оценка эффективности применения амлодипина для лечения артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких №4, (29-36)
- Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Криковцов А.С. Возможности применения антагониста АТ₁ рецепторов, эпросартана, у больных «мягкой» и «умеренной» артериальной гипертензией №6, ч.1, (31-37)
- Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Мышкин С.В., И.В. Колышкина, Л.Л. Горбунова, А.С. Криковцов Факторы риска эссенциальной артериальной гипертензии и их ассоциация у сотрудников уголовно-исполнительной системы города Кемерово №6, ч.1, (10-15)
- Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Кутишенко Н.П., Оганов Р.Г. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии №4, (10-15)
- Шилов А.М., Мельник М.В., Чубаров М.В. Бисопролол и препараты магния при лечении артериальной гипертензии №1, (36-41)
- Якусевич В.В., Можейко М.Е., Сударева Н.В. Концептуальные подходы к коррекции нарушений церебрального кровотока у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе №2, (18-24)
- Ишемическая болезнь сердца**
- Арабидзе Г.Г. Связь липопротеина(а) и аполипопротеина В как факторов риска с заболеваемостью ишемической болезнью сердца и развитием острого инфаркта миокарда №1, (49-55)
- Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшинева И.В., Асымбекова Э.У., Шерстянникова О.М. Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клинико-патологические корреляции №5, (23-31)
- Довголис С.А., Кучерова И.Ю., Козлов Э.А., Фомина И.Г. Кальцификация клапанов сердца у больных ишемической болезнью сердца №1, (62-65)
- 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 №2, (52-59)
- Ефремушкина А.А., Петренко Т.А., Ефремушкин Г.Г. Физическая работоспособность и центральная гемодинамика у больных инфарктом миокарда с аортокоронарным шунтированием и баллонной ангиопластикой в процессе полклинической реабилитации физическими тренировками в режиме свободного выбора нагрузки №3, ч.1 (66-71)
- Желыхажева М.В., Мамаев Х.К., Мерзляков В.Ю., Захаров А.А. Минимально инвазивная реваскуляризация миокарда при поражении ствола левой коронарной артерии: безопасность, эффективность и клинический результат №5, (32-36)
- Закирова А.Н., Перевалов А.В., Закирова Н.Э. Влияние пробуккола и ципрофibrата на перекисное окисление липидов, реологические свойства крови и течение стенокардии №1, (66-71)
- Калюта Т.Ю., Царева О.Е., Трубецков А.Д., Шварц Ю.Г. Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией №2(46-51)
- Кратнов А.Е., Углов Е.С. Состояние кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и развитие нефропатии у больных острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа №1, (56-61)
- Кириченко А.А., Панчук Л.Н. Влияние ингаляционной формы изосорбида динитрата на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией №3, ч.1, (72-76)
- Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д., Майбородин А.В., Бецкий О.В. Тромбоциты больных нестабильной стенокардией как эффекторные клетки на воздействие терагерцового излучения на частоте оксиды азота №6, ч.1, (53-59)
- Коряков А.И. Ангиографические эквиваленты стабильной стенокардии, обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий у больных после инфаркта миокарда №5, (44-49)
- Курбанов Р.Д., Алимухамедова Н.Р., Умаров Р.Т., Пулатова З.А., Мухамедова Д.А., Митропольская И. О. Роль наследственной отягощенности в распространении ишемической болезни сердца №5, (18-22)
- Латфуллин И.А., Билалов И.В., Билалова Р.Р. Клинико-функциональное обоснование метода новокаиновых блокад внутригрудных артерий на стационарном этапе комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца №5(50-56)
- Лецинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Петров А.Г., Пономарев С.Б. Влияние артериальной гипертензии на электрическую гетерогенность миокарда у больных ишемической болезнью сердца №3, ч.1(36-43)
- Марцевич С.Ю. Оптимизация назначения антиангинальных препаратов: рандомизированное, сравнительное изучение изосорбида-5-мононитрата продленного действия в сравнении с изосорбида динитратом у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения №4, (41-45)
- Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Аязян Э.А., Гулямова Д.Д., Кавташвили Т.В. Возможности топической диагностики поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца при помощи контрастной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом №5, (37-43)
- Никитин Ю.П., Воевода М.И., Маскитов В.Н., Лисиченко О.В., Малютин С.К., Гафаров В.В. Связь семейного анамнеза и ишемической болезни сердца в популяции города Новосибирска (программа ВОЗ MONICA) №4, (37-40)
- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Шкрёбнева И.И., Титарова Ю.Ю., Громаковская С.В. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере московской популяции. №3, ч.1, (53-60)
- Парнес Е.Я., Александрова О.Д., Перепада Е.А., Стрюк Р.И., Иоселиани Д.Г. Особенности появления эпизодов резкого снижения вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца и практически здоровых людей при обычной физической нагрузке №3, ч.1, (31-35)
- Рыбак О.К., Шамьянов М.Р., Шигин Ю.Н., Довгалецкий Я.П., Свиустонов А.А. Роль домашнего мониторинга электрокардиограммы методом аутотрансляции в диагностике аритмий сердца у больных в постинфарктном периоде в амбулаторных условиях №3, ч.1, (61-65)
- Семенова Ю. Е., Алимова Е.В., Дмитриева Н.А., Козырева М.П., Коняхина И.П., Лукина Ю.В., Соколова С.О., Мазеев В.П., Шиман Л.Г., Попов Ю.М., Рязанова С.В., Кузнецова Г.В. Влияние клинических и ангиографических факторов на отдаленные результаты стентирования коронарных артерий №4, (46-54)

Фомина И.Г., Галанина Н.А., Георгадзе З.О., Гайдамакина Н.Е.
Роль острой лекарственной пробы с нитроглицерином для прогнозирования эффективности терапии периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью №6, ч.II, (44-52)

Инфаркт миокарда

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

Исследование ПРЕСТИЖ: оценка эффективности ингибиторов АПФ у больных острым инфарктом миокарда с дисфункцией левого желудочка №2, (60-66)

Лебедева Н.Б., Лебедев О.В., Тарасов Н.И., Якушева Е.Ю., Барбараиш О.Л.

Психосоциальные особенности пациентов с инфарктом миокарда и эффективность реабилитационных программ №6, ч.II, (65-69)

Семёнова Ю.В., Карпов А.Б., Литвиненко Т.М., Тахауов Р.М., Леонов В.П.

Основные факторы риска развития острого инфаркта миокарда у работников радиационно-опасных производств №3, ч.II, (44-49)

Терещенко С.Н., Джагани Н.А.

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных острым инфарктом миокарда №4, (55-59)

Шульман В.А., Головенкин С.Е., Радионов, В.В., Матюшин Г.В., Шестерня П.А.

Сравнительная эффективность тромболитической терапии тканевым и плазменным активаторами плазминогена у различных по тяжести больных острым инфарктом миокарда №6, ч.II, (60-64)

Хроническая сердечная недостаточность

Стаценко М.Е., Спорова О.Е.

Влияние триметазидина на функциональное состояние сердца, почек и качество жизни в комплексной длительной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста №5, (57-62)

Легочная гипертензия

Юрасова Е.С., Сахнова Т.А., Чазова И.Е., Царева Н.А., Авдеев С.Н., Атьков О.Ю.

Корригированная ортогональная векторкардиографии в диагностике легочной гипертензии №6, ч.1, (38-44)

Эндокардиты

Демин А. А.

Профилактика и лечение инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов №4, (60-65)

Аритмии

Валиев В.Г., Радзевич А.Э., Горшков В.А., Зельный Е.М., Безprozванный А.Б., Остроумов Е.Н.

Клиническое изучение отечественного антиаритмического препарата III класса Нибентана для купирования суправентрикулярных нарушений ритма сердца №6, ч.II, (70-76)

Ветлужский А.В., Фомина И.Г.

Современные принципы диагностики и лечения пароксизмальных наджелудочковых тахикардий №4 (70-78)

Терещенко С.Н., Утешев Ю.А., Морозова М.Н., Чуич Н.Г., Кочетов А.Г.

Применение бисопролола и соталола для удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью №6, ч.1, (45-50)

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. №2, (67-73)

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

Пропafenон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» - открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации №4, (66-69)

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

Пропafenон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» - открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II) №5, (63-65)

Чанурных А.В., Беленко А.А., Дранова Н.Ю., Мочалова О.В., Войнов А.С., Черстова М.В., Тарловский А.К.

Структурно-функциональная модель сердца и ее скрытые кинетические свойства у пациентов с индуцируемой фибрилляцией предсердий №3, ч.II, (50-55)

Метаболический синдром

Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С.

Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма №4, (85-90)

Галаяи Р.А., Литвин А.Ю., Чазова И.Е.

Влияние терапии постоянным положительным давлением на показатели углеводного и липидного обменов у больных с синдромом Z №6, ч.1, (67-75)

Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаев В.В., Сергиенко В.Б.

Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом №4, (79-84)

Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В.

Менопаузальный метаболический синдром после гистерэктомии №6, ч.1, (76-81)

Трусов В.В., Филимонов М.А., Аксенов К.В.

Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом нолипрел у больных с метаболическим синдромом №6, ч.1, (62-66)

Чазова И.Е., Мычка В.Б., Эриванцева Т.Н., Олимпиева С.П., Кликовский В.В.

Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением №6, ч.1, (51-61)

Разное

Автандилов А.Г., Аметов А.С., Аушева А.К., Болотцева А.К.

Динамика липидного спектра и циркадных ритмов артериального давления у больных с ожирением и артериальной гипертензией при лечении орлистатом и его комбинацией с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента №1, (78-82)

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

Модификация уровней липопротеидов и аполипопротеинов крови с помощью физических нагрузок различного вида и интенсивности у здоровых мужчин с нормо- и гиперлипидемией №2(74-83)

Дочкина Н.Л., Барбараиш Н.А.

Взаимосвязь групповой принадлежности крови и факторов риска сердечно-сосудистой патологии №5, (89-94)

Евсеева М. Е., Мириджанян Э. М., Бабунц И. В., Первушин Ю. В.

Особенности липидного спектра крови и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья №6, ч.II, (77-81)

Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Махакова Г.Ч., Неманова Д.И., Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А., Велитченко И.В.

Ранняя диагностика «кифосколиотического сердца» у больных грудным сколиозом №6, ч.II, (82-86)

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

Психологические особенности личности в зависимости от типа распределения жировой ткани у клинически здоровых лиц №2, (84-89)

Маль Г.С.

Сравнительная оценка эффективности фибратов и статинов при изолированной и сочетанной гипертриглицеридемии в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма №3, ч.II, (69-74)

Мишина И.Е., Полятыкина Т.С., Андреева С.В., Безрукова О.В.

Возможности амбулаторной диагностики психовегетативного статуса беременных с различной степенью повышения артериального давления №3, ч.1, (77-81)

Мурзабекова Л.И., Орлов В.А.

Влияние различных клинических факторов на отдаленные результаты хирургической коррекции пороков сердца путем протезирования клапанов №1, (72-77)

Подзолков В.И., Напалков Д.А., Маколкин В.И.

Метформин в лечении метаболического синдрома №3, ч.II, (61-65)

Свиридов С.Н., Новиков В.Ю., Стародубцева Т.А., Окунева М.Е.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы в оценке нарушений сердечного ритма у работников железнодорожного транспорта №3, ч.II, (66-68)

Сидлина И.М., Фомина И.Г., Швейкина В.Н., Костылев В.Г.

Изучение церебрального сосудистого резерва у мужчин в возрасте до 50 лет с факторами риска развития атеросклероза №3, ч.II, (75-80)

Клинический случай

Фрейдлина М.С., Харламов А.Н., Габинский Я.Л., Рождественская Е.Д., Новоселова О.С., Алтухов В.В., Найданова Т.А., Шардина Л.А., Чернышев С.Д.

Результаты двухлетнего наблюдения за молодой женщиной с повторным инфарктом миокарда №5, (99-104)

Лекция

Гуревич М.А.

Особенности патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии №1, (83-89)

Мнение по проблеме

Арипов М.А., Камардинов Д.Х., Мадоян С.В.

Изменения метаболизма жирных кислот и углеводов при острой ишемии миокарда №5, (95-98)

Евсеева Я.В., Курильская Т.Е., Рунович А.А.

Ультразвуковое исследование вазодилатационных реакций эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа ассоциированным с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией №6, ч.II, (87-91)

Марцевич С.Ю.

Принципы современной терапии хронической ишемической болезни сердца. Роль антиангинальных препаратов №3, ч.I, (88-92)

Руксин В.В.

Неотложная профилактика при сердечно-сосудистых заболеваниях №2, (90-94)

Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В.

Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертензии при сосудистой патологии мозга №3, ч.I, (82-87)

Обзоры литературы

Аронов Д.М.

Одновременное ингибирование всасывания и синтеза холестерина при сочетанном применении эзетимиба и симвастатина №4, (91-100)

Аронов Д.М., Лупанов В.П.

Роль нитратов в комплексном лечении стенокардии в эпоху «агрессивной» терапии коронарного атеросклероза №5, (71-78)

Барышикова Г.А.

Место ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний №4, (116-120)

Брагина А.Е., Салимжанова Ю.Н., Панфилова Е.Ю., Фомина И.Г.

Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде. Особенности антигипертензивной терапии №6, ч.II (92-97)

Бритов А.Н.

Роль кардиоселективного β-адреноблокатора (бисопролола) в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сердечной недостаточностью №3, ч.I, (104-110)

Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Камардинов Д.Х.,

Ушерзон М.Б., Григорян М.Р., Бокерия Л.А.

Возможности использования аутологичных клеток костного мозга у пациентов с сердечной недостаточностью №5, (79-82)

Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Долаберидзе Д.З., Полупанова Ю.С.

Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения №3, ч.II, (101-112)

Гомазков О.А.

Васкулярные ростовые факторы в патогенезе гипертензивных состояний №3, ч.I, (93-103)

Горбунов В.М.

Спирраприл - современный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента №3, ч.I (111-115)

Дупляков Д.В.

Антитромбоцитарная терапия и риск желудочно-кишечных кровотечений №4, (108-115)

Жиров И.В., Терещенко С.Н.

Место внутривенных нитратов в современной кардиологии №6, ч.I, (97-101)

Кириченко Л.Л., Колесникова К.О., Шараудак А.П., Цека О.С.,

Коралев А.П.

Агонисты имидазолиновых рецепторов и гипертрофия миокарда левого желудочка №2, (95-98)

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

Триметазидин: механизм действия и результаты контролируе-

мых исследований у больных ишемической болезнью сердца

№2, (99-107)

Маколкин В.И.

Новые возможности в лечении ишемической болезни сердца

№1, (90-95)

Маколкин В.И.

Новые возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

№5, (66-70)

Мамедов М.Н.

Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить?

№6, ч.I, (89-96)

Мравян С.Р., Гуревич М.А.

О так называемой «воспалительной кардиомиопатии»

№3, ч.II, (88-93)

Намаканов Б.А., Расулов М.М.

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

№6, ч.II, (98-101)

Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Дюкова Г.М., Федотова А.В.

Психозоматические расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики №6, ч.I, (82-88)

Перова Н.В.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии №4, (101-107)

Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В.

Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом №5, (83-88)

Самородская И.В.

Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации

№3, ч.II, (94-100)

Тарзиманова А.И., Фомина И.Г., Ветлужский А.В., Сырцова М.В.

Современные принципы терапии фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью

№3, ч.II, (81-87)

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 №2, (108-116)

Зарубежная информация

Сорокин Е.В.

Конгресс Европейского Кардиологического Общества в 2004г.

Краткий обзор и основные результаты №1, (96-98)

Документ о соглашении экспертов по блокаторам бета-адренергических рецепторов №1(99-125)

Научная жизнь

Итоги научно-практической конференции по проблемам артериальной гипертензии №3, ч.I (116-117)

Новые книги

Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г.

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

№2, (119)

Фомина И.Е., Ишина Т.И.

В.А. Сулимов. Внезапная сердечная смерть М: «Боргес» 2004; 218

№6, ч.II, (102-104)

Юбилей

№6, ч.I, (102-103)

Опечатка

№1 (125)

Информация

№1 (125-127),

№3, ч.I, (118-120),

№3, ч.II, (100)

Кардиосайт - официальный сайт Всероссийского научного общества кардиологов

№2, (117-118)

План мероприятий ВНОК на 2006г

№6, ч.I, (104)

Перечень материалов, опубликованных в 2005г

№6, ч.I (105-108)

К сведению авторов

№1, (128),

№2, (120)