

Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди работников газовой промышленности: сравнение с результатами проекта MONICA и распределение уровней 10-летнего риска тяжелых коронарных осложнений у лиц без ишемической болезни сердца

В.А. Аксенов, А.Н. Тиньков

Медицинская служба ООО «Оренбурггазпром». Оренбург, Россия

Prevalence of cardiovascular risk factors in gas industry workers: comparison with MONICA Study results; 10-year risk distribution for severe coronary complications in coronary heart disease-free patients.

V.A. Aksenov, A.N. Tin'kov

Medical Service, "Orenburggazprom Ltd.". Orenburg, Russia

Цель. Сравнить показатели, характеризующие факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), среди работников газовой промышленности и других популяций РФ. Анализ распределения уровней 10-летнего риска тяжелых коронарных осложнений (ТКО) у лиц без ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Обследованы 1807 мужчин, работников газовой промышленности, средний возраст $47,05 \pm 6,12$ лет. Регистрировались информация о курении, рост, вес, артериальное давление (АД), содержание общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). В качестве сравнения были использованы данные контрольных групп проекта MONICA в Москве и Новосибирске. Проведен анализ распределения 10-летнего риска ТКО.

Результаты. Различия АД в группах проекта MONICA и у участников исследования были статистически незначимы. Средние значения ОХС у работников газовой промышленности во всех возрастных подгруппах были статистически значимо выше, чем у всех участников проекта MONICA в Москве и Новосибирске, а ХС ЛВП — ниже. Доля ХС ЛВП в ОХС была статистически значимо ниже во всех оренбургских возрастных подгруппах, чем у участников проекта MONICA в Москве и Новосибирске. Средние значения индекса массы тела и распространенность табакокурения среди работников ООО «Оренбурггазпром» были статистически значимо выше, чем у всех участников проекта MONICA в Москве. При сравнении с участниками проекта MONICA из Новосибирска статистически значимой разности в распространенности этого ФР не обнаружено. Анализ распределения уровней 10-летнего риска ТКО продемонстрировал повышение риска с увеличением возраста обследованных, а также негативные различия в распределении риска по сравнению с их распределением среди взрослого населения США по данным исследования NHANES III.

Заключение. Высокая распространенность ФР ССЗ и повышенных уровней 10-летнего риска ТКО среди работников газовой промышленности указывает на необходимость интенсификации первичной профилактики ССЗ в отрасли с использованием дифференцированного подхода на основе 10-летнего риска ТКО.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, первичная профилактика, факторы риска, 10-летний риск тяжелых коронарных осложнений.

Aim. To compare characteristics of cardiovascular disease (CVD) risk factors (RF) in gas industry workers and other Russian populations. To analyze 10-year risk distribution for severe coronary complications (SCC) in individuals without coronary heart disease (CHD) at baseline.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: 8 (3532) 73 11 30

Факс: 8 (3532) 73 01 72

e-mail: V.Aksenov@ogp.ru

Material and methods. In total, 1807 men were examined; mean age 47.05 ± 6.12 years. Information on smoking status, height/weight, blood pressure (BP), total cholesterol (TCH), and high-density lipoprotein (HDL) CH was registered. For comparison aims, control groups from MONICA Project in Moscow and Novosibirsk were used. Ten-year SCC risk was analyzed.

Results. BP difference between MONICA Project populations and present group were statistically non-significant. Mean TCH levels in gas industry workers of all age groups were significantly higher, and HDL-CH levels – lower than in Moscow and Novosibirsk MONICA Project participants. HDL-CH percentage in TCH was substantially higher in all Orenburg age sub-groups, comparing to Moscow and Novosibirsk MONICA Project participants. Mean body mass index and smoking prevalence in «Orenburggazprom Ltd.» employees were significantly higher than in all Moscow, but not Novosibirsk, MONICA Project participants. Ten-year SCC risk was increasing with age, demonstrating inverse correlation with similar distribution in American adults (NHANES III data).

Conclusion. High prevalence of CVD RF and increased 10-year SCC risk levels in gas industry workers explain a need for more aggressive primary CVD prevention, differentiated by 10-year SCC risk.

Key words: Cardiovascular disease, primary prevention, risk factors, 10-year risk of severe coronary complications.

Несмотря на то, что во второй половине 20 века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали основными причинами смерти населения в экономически развитых странах, в большинстве из них в течение последних десятилетий отмечается устойчивая благоприятная динамика показателей сердечно-сосудистого здоровья. В это же время в России наблюдается прямо противоположная тенденция, в результате чего заболеваемость и смертность от ССЗ приобрели характер эпидемии, а связанный с этим демографический и экономический уровни давно превратили проблему роста ССЗ из медицинской в государственную.

Считается, что резкое ухудшение показателей здоровья населения РФ в 90-х годах прошлого века и значительный рост общей и сердечно-сосудистой смертности связаны с социальным стрессом, вызванным катастрофическим падением уровня жизни большей части населения на фоне проводимых в стране социально-экономических преобразований [2,4, 15-17,23].

В настоящее время имеется достаточно научных подтверждений того, что низкий уровень жизни сопровождается более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью, а социально-экономический статус является важным предиктором многих хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в т.ч. ССЗ [11,20].

Учитывая эти факты можно сделать вполне логичный вывод о том, что улучшение социально-экономического положения населения и повышение уровня жизни на популяционном уровне само собой приведут к улучшению сердечно-сосудистого здоровья и снижению бремени ХНИЗ в целом.

Парадокс, однако, заключается в том, что во всем мире быстрый рост бремени ХНИЗ в развивающихся странах и странах с переходной экономикой происходит параллельно росту уровня жизни и улучшению социально-экономического положения населения этих стран. ССЗ уже стали ведущей причиной смертности в развивающихся странах [29], а в ближайшие два десятилетия прогнозируется трехкратный рост смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта (МИ) в Латинской Америке, на Среднем Востоке и в некоторых регионах Африки [30].

Ожидается, что ИБС, являющаяся основной причиной смертности и пятой по значимости причиной заболеваемости в мире в 1990г, к 2020г станет основной причиной и смертности, и заболеваемости во всем мире именно за счет роста ее распространенности в развивающихся странах [18].

Главной причиной этих тенденций служит рост распространенности поведенческих факторов риска (ФР) главных ХНИЗ – ССЗ, рака и диабета (СД) на фоне вестернизации образа жизни населения развивающихся стран. Изменение условий жизни и улучшение материального положения создают возможность для отказа от физического труда при отсутствии понимания важности физической активности (ФА) для здоровья, а также приводят к широкому распространению курения и избыточного нерационального питания.

Существует интересный опыт долгосрочного прогнозирования здоровья населения стран с переходной экономикой, основанный на изучении показателей здоровья популяций, в которых улучшение материального положения и изменения в образе жизни начались задолго до

аналогичных изменений среди остальной части населения. Примером такого подхода являются работы о влиянии поведенческих ФР ССЗ на заболеваемость и смертность населения Гонконга, где вестернизация образа жизни началась ~ 20 лет назад, в то время как остальное население Китая только начинает менять национальные традиции и уклад жизни. Результаты этих исследований показывают, что главными причинами смерти жителей Гонконга являются заболевания, связанные с низкой ФА и курением; низкая ФА увеличивает риск смерти от рака на 45% для мужчин и на 28% для женщин, от заболеваний легких — на 92% для мужчин и на 75% для женщин, а ССЗ — на 52% и 28% соответственно [25]. Среди живущих в Гонконге мужчин среднего возраста смертность от заболеваний, вызванных курением, более чем в 2 раза превышает этот показатель 10-летней давности в остальной части Китая [26]. Результаты этих исследований позволяют прогнозировать распространенность ХНИЗ во всем Китае примерно через ~ 20 лет.

Социально-экономические трудности, негативно влияющие на показатели здоровья населения России в целом, в наименьшей степени коснулись работников газовой промышленности. Средний уровень заработной платы работников системы ОАО «Газпром» является самым высоким среди отраслей промышленности и примерно в 6 раз превышает общероссийский показатель. Работники отрасли обеспечены широкими социальными гарантиями, предоставляющими возможность получения качественной медицинской помощи, санаторно-курортного лечения и доступа к физкультурно-оздоровительным учреждениям.

Основные причины смертности работников отрасли в целом совпадают со структурой смертности в РФ, выводя на первые места ССЗ, внешние причины и онкологические заболевания. В 1999-2004гг ССЗ были причиной выхода на инвалидность в 19,5-47,8% случаев от общего числа, получивших инвалидность, и занимали от 37% до 56,1% в структуре смертности работников ООО «Оренбурггазпром». Однако при этом остается неясным, каковы тенденции в сердечно-сосудистом здоровье работников отрасли, и оказывает ли влияние их уровень жизни на распространенность в этой группе населения корригируемых ФР ИБС. Настоящее исследование выполнено с целью сравнения средних

уровней показателей, характеризующих корригируемые ФР ССЗ среди работников газовой промышленности, с их средними уровнями в других популяциях РФ.

Материал и методы

Работа выполнена на материале одномоментного, эпидемиологического исследования случайной репрезентативной выборки работников газовой промышленности (ООО «Оренбурггазпром»). Обследованы 1807 работников газовой промышленности мужского пола, средний возраст $47,05 \pm 6,12$ лет, не имеющих клинической симптоматики ИБС и эквивалентов ИБС по риску коронарных осложнений по критериям АТР III (Adult Treatment Panel III) 2002, (стеноз сонных артерий с клиническими проявлениями, облитерирующие поражения периферических сосудов, аневризма брюшной аорты, СД). Состав выборки соответствовал структуре общей популяции работников ООО «Оренбурггазпром» по возрастному составу и профессиональному статусу. Обследование осуществлялось в 2002-2003гг в здравпунктах ООО «Клиника промышленной медицины Оренбурггазпром» в процессе проведения периодических, обязательных медицинских осмотров работающих в условиях профессиональных вредностей, а также во время диспансерных осмотров тех, чья работа не связана с профессиональными вредностями. Биохимические анализы крови выполнялись в клинической лаборатории ООО «Клиника промышленной медицины Оренбурггазпром». Паспортные данные, сведения о месте работы, антропометрические характеристики (рост, вес), информация о курении, постоянном приеме антигипертензивных препаратов, а также показатели артериального давления (АД) и результаты лабораторных исследований заносились в таблицы. Данные, внесенные в таблицы, затем вводились в базу данных, выполненную в формате MS Access 2000.

Артериальная гипертензия (АГ) определялась по критериям Второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии [3] и Европейских рекомендаций 2003г по лечению АГ [5]. Для анализа использовались показатели систолического АД (САД).

У всех обследованных изучались параметры липидного спектра сыворотки крови: общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Образцы крови для исследования забирались из локтевой вены натощак, т.е. через 9-12 после последнего приема пищи. Концентрацию ОХС определяли энзиматическим колориметрическим методом на анализаторе KeySys (Boeringer Mannheim GmbH, Германия), ХС ЛВП — прямым (без предварительной преципитации) энзиматическим колориметрическим методом. Контроль качества при выполнении исследований осуществляли контрольными сыворотками фирмы «Roche». Дополнительно рассчитывали процентное содержание ХС ЛВП в ОХС.

Гиперхолестеринемия (ГХС) диагностировалась по критериям Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике [8], т.е. при уровнях ОХС ≥ 5 ммоль/л.

Массу тела (МТ) оценивали с помощью индекса МТ (ИМТ): $ИМТ = МТ \text{ (в кг)} / \text{рост}^2 \text{ (в м}^2\text{)}$, по критериям ВОЗ [19]. МТ рассматривалась как избыточная при $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$, ожирение — при $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Курящим считался человек, регулярно выкуривающий хотя бы одну сигарету в день.

В качестве групп сравнения были использованы российские популяции международного проекта BO3 MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases). Проект BO3 MONICA является крупнейшим в истории популяционным исследованием ССЗ, проведенным международным коллективом ученых из 21 страны. Это исследование проводили в течение 10 лет с середины 80-х до середины 90-х годов в более чем 30 популяциях, в основном европейских; наблюдали > 7 млн. мужчин и женщин в возрасте от 35 до 64 лет. Цель исследования — установить, как определенные ФР ССЗ и новые методы лечения этих заболеваний влияют на тенденции заболеваемости и смертности от ССЗ. Общедоступная база данных описательных статистик этого исследования, размещенная на Интернет-сайте проекта MONICA [27], содержит основные статистические параметры, характеризующие уровни АД, ОХС, ХС ЛВП, %ХС ЛВП в ОХС, ИМТ и курения в наблюдаемых популяциях, зарегистрированные при 3 скринингах (1986, 1989, 1995 гг) в группах воздействия и контроля. Для сравнительного анализа были взяты результаты обследования — изучаемые показатели, полученные в контрольных группах во время последнего скринингового исследования (1995) в Москве и Новосибирске.

Дополнительно в качестве интегрального метода оценки риска ССЗ у лиц без ИБС был использован показатель 10-летнего риска тяжелых коронарных осложнений (ТКО) — инфаркт миокарда (ИМ) или смерть от ИБС, по методу, предлагаемому в практических рекомендациях Национальной образовательной программы США по повышенному уровню холестерина (NCEP), опубликованных в виде доклада комиссии экспертов NCEP по выявлению, оценке и лечению ГХС, АТРИИ, 2002 [9].

Методика основана на прогностическом алгоритме, выработанном по результатам Фремингемского исследования [28]. Формулы для прогностических оценок разрабатывались на основе 12-летнего наблюдения за ФР и их связь с развитием ТКО — ИМ или смерть от ИБС, в популяции, первоначально (1971-1974гг) включавшей 5573 человека в возрасте 30-74 лет, исходно не имевших ССЗ. Фремингемский прогностический алгоритм позволяет количественно оценивать краткосрочный (10-летний) риск развития ТКО и является полезным инструментом, обеспечивающим возможность индивидуализировать планирование мероприятий по первичной и вторичной профилактике ИБС, а также повышать мотивацию к изменению образа жизни, особенно у лиц с несколькими умеренно выраженными ФР. Кроме АТРИИ, этот алгоритм использовался в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 1998 [21], а также в национальных рекомендациях Великобритании [14] и Новой Зеландии [13].

Достоверность прогностических оценок риска на основе Фремингемской модели в разных популяциях белой расы была неоднократно подтверждена [6,7,22].

Расчет 10-летнего риска ТКО в процентах производился с помощью электронного калькулятора ATP Risk Estimator, являющегося приложением к АТРИИ. В калькуляторе заложены формулы описанных выше прогностических оценок, позволяющие рассчитывать возможный 10-летний риск ТКО исходя из нескольких известных ФР: САД, курения, ОХС, ХС ЛВП, постоянного приема антигипертензивных средств, с учетом возраста и пола.

Сравнительный анализ изучаемых параметров выполняли в четырех возрастных декадах: 25-34 (n=23; 1,27%), 35-44 (n=632; 34,98%), 45-54 (n=970; 53,68%) и 55-64 лет (n=182; 10,07%). Количественный анализ нормальности распределения изучаемых признаков выполнен с помощью критерия Шапиро-Уилка. В большинстве подгрупп переменных распределение признаков отличалось от нормального. Однако, наличие в базе данных проекта MONICA только описательных статистик изучаемых показателей — объемы выборок, среднее, стандартное отклонение, ошибка среднего, 20%-80% процентиля, исключало возможность применения непараметрических методов, в связи с чем, при анализе количественных показателей проводилось сравнение средних значений с использованием t-критерия Стьюдента.

При анализе собственных данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Доверительные интервалы для средних значений, разности средних значений и ошибки среднего разности средних значений, а также статистики критерия t для определения величины p при сравнении количественных показателей с описательными статистиками базы данных проекта MONICA рассчитывались с помощью программы Confidence Interval Analysis (BMJ Publishing, London). При сравнении дихотомических признаков, характеризующих частоту явлений (курение), использовался двухсторонний точный тест Фишера. Точный тест Фишера проводили с помощью программы CalcFisher [1,12], позволяющей оперировать большими значениями частот. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Параметры, приводимые далее в тексте, таблицах и диаграммах, имеют следующие обозначения: M — среднее, s — стандартное (среднеквадратичное) отклонение, m — стандартная ошибка среднего, n — объем анализируемой подгруппы, Δ — разность, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

При сравнении средних значений АД работников ООО «Оренбурггазпром» с данными участников проекта MONICA в Москве его уровень был статистически значимо выше у работников газовой промышленности в возрастных категориях 35-44 и 45-54 года — $\Delta \pm m = 4,51 \pm 1,12$ и $2,53 \pm 1,29$, 95% ДИ для $\Delta = 2,3-6,72$ и $0,9-5,05$; ($p < 0,01$) и ($p < 0,05$) соответственно. В возрастной подгруппе 55-64 года АД, напротив, было статистически значимо выше в московской подгруппе проекта MONICA — $\Delta \pm m = 5,75 \pm 2,42$; 95% ДИ для $\Delta = 10,52-1,97$; ($p < 0,01$). При сравнении средних значений АД мужчин всех возрастных категорий в московской группе проекта MONICA и участников исследования их разность была статистически незначима — $\Delta \pm m = 0,37 \pm 0,83$; 95% ДИ для $\Delta = 1,26-2$; ($p > 0,1$). При сравнении средних значений АД работников ООО «Оренбурггазпром» и новосибирской выборки проекта MONICA их разность была статистически незначима как во всех воз-

растных категориях по отдельности ($p > 0,1$), так и в целом — $\Delta \pm m = 1,23 \pm 0,79$; 95% ДИ для $\Delta = -2,78 - 0,32$; ($p > 0,1$).

Средние значения ОХС у работников газовой промышленности во всех возрастных подгруппах, а также в целом были статистически значимо выше, чем у всех обследованных в рамках проекта MONICA как в Москве, так и в Новосибирске — $\Delta \pm m = 0,65 \pm 0,05$ и $0,9 \pm 0,05$; 95% ДИ для $\Delta = 0,55 - 0,75$ и $0,8 - 0,99$; ($p < 0,01$) и ($p < 0,01$) соответственно.

У работников газовой промышленности в целом статистически значимо ниже, чем у всех участников проекта MONICA в Москве и Новосибирске, были средние значения ХС ЛВП — $\Delta \pm m = 0,07 \pm 0,01$ и $0,13 \pm 0,02$; 95% ДИ для $\Delta = 0,1 - 0,04$ и $0,16 - 0,1$; ($p < 0,01$) и ($p < 0,01$) соответственно, за исключением мужчин в возрастной подгруппе 35-44 года при их сравнении с новосибирской подгруппой этого возраста ($p > 0,1$).

Доля ХС ЛВП в ОХС была статистически значимо ниже во всех оренбургских возрастных подгруппах, чем у всех участников проекта MONICA в Москве и Новосибирске — $\Delta \pm m = 4,24 \pm 0,32$ и $7,03 \pm 0,36$; 95% ДИ для $\Delta = 4,96 - 3,62$ и $7,73 - 6,33$; ($p < 0,01$) и ($p < 0,01$) соответственно.

Средние значения ИМТ всех работников ООО «Оренбурггазпром» были статистически значимо выше, чем у всех участников проекта MONICA в Москве — $\Delta \pm m = 1,42 \pm 0,19$; 95% ДИ для $\Delta = 1,06 - 1,79$; ($p < 0,01$). При сравнении с участниками проекта MONICA из Новосибирска средние значения ИМТ работников газовой промышленности были статистически значимо выше в целом и в возрастных подгруппах 35-44 и 45-54 года ($p < 0,01$), в остальных подгруппах разность средних значений ИМТ не достигла статистической значимости.

При анализе распространенности курения обнаружено, что работники газовой промышленности курят статистически значимо чаще, чем участники проекта MONICA из Москвы — $\Delta \pm m = 12\% \pm 2,3\%$; 95% ДИ для $\Delta = 7,4\% - 16,5\%$; ($p = 0,0002$), хотя в подгруппах 45-54 и 55-64 статистически значимая разность в долях курящих отсутствовала ($p = 0,9353$ и $p = 0,0857$, соответственно). При сравнении с участниками проекта MONICA из Новосибирска статистически значимой разности в распространенности курения не было отмечено, за исключением возрастных подгрупп 35-44 года, где участники проекта

MONICA из Новосибирска курили чаще — $\Delta \pm m = 8,2\% \pm 3,9\%$; 95% ДИ для $\Delta = 15,4\% - 0,4\%$; ($p = 0,0436$). Основные результаты сравнительного анализа изучаемых показателей у обследованных лиц представлены в диаграммах (рисунки 1-6).

Распределение уровней 10-летнего риска ТКО

Анализ распределения уровней 10-летнего риска ТКО продемонстрировал повышение риска с увеличением возраста обследованных (таблица 1 и рисунок 7).

Особое внимание привлекает то, что у 8,5% обследованных работников 10-летний риск ТКО $> 20\%$.

По критериям АТР III 10-летний риск ТКО $> 20\%$ является эквивалентом ИБС по риску, и, таким образом, 8,5% работников газовой промышленности без ИБС имеют такой же 10-летний риск острого ИМ и смерти от ИБС, как лица с установленным диагнозом ИБС. Согласно рекомендациям АТР III, таким лицам следует назначить медикаментозную терапию и одновременно рекомендовать изменить образ жизни.

В связи с отсутствием в отечественной научно-медицинской литературе публикаций, характеризующих распределение трех категорий риска в каких-либо группах населения РФ, полученные в настоящем исследовании данные сравнивались с результатами изучения распределения уровней 10-летнего риска ТКО среди взрослого населения США по результатам Третьего национального исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey III - NHANES III), проведенного в 1988-1994 гг. [10].

Авторы исследования рассчитали 10-летний риск ТКО по критериям АТР III, используя материалы исследования репрезентативной выборки 13769 участников исследования NHANES III в возрасте 20-79 лет без ИБС, заболеваний периферических сосудов, СД и не перенесших МИ. Выборка проецировалась на 157 366 716 самодетельных (неинституционализированных) жителей США, из которых по результатам этого анализа 81,7% ($n = 140$ млн.) имели 10-летний риск ТКО $< 10\%$, 15,5% ($n = 23$ млн.) — $10\% - 20\%$ и 2,9% ($n = 4$ млн.) $> 20\%$.

Для сравнительного анализа участники исследования ($n = 1757$) были распределены на 3 возрастные категории, аналогичные возрастным категориям исследования NHANES III:

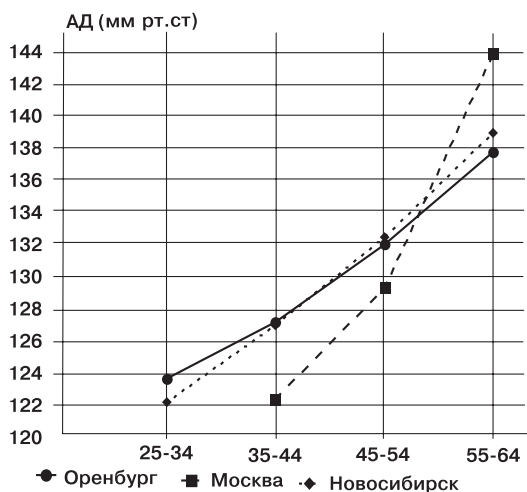


Рис.1 Средние значения АД в 4 возрастных категориях.

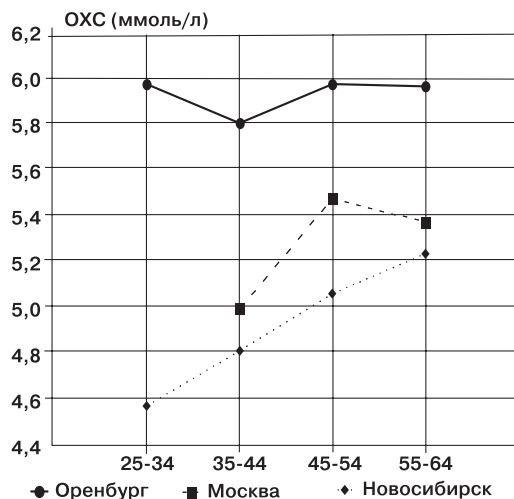


Рис.2 Средние значения ОХС в 4 возрастных категориях.

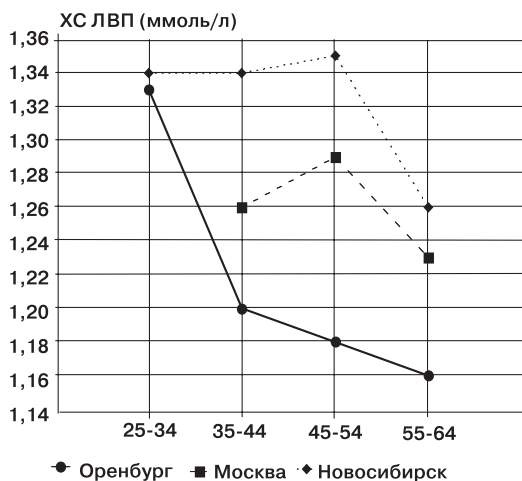


Рис.3 Средние значения ХС ЛВП в 4 возрастных категориях.

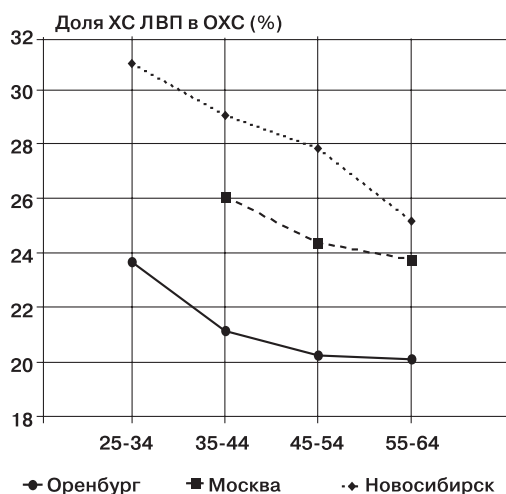


Рис.4 Средние значения доли ХС ЛВП в ОХС в 4 возрастных категориях.

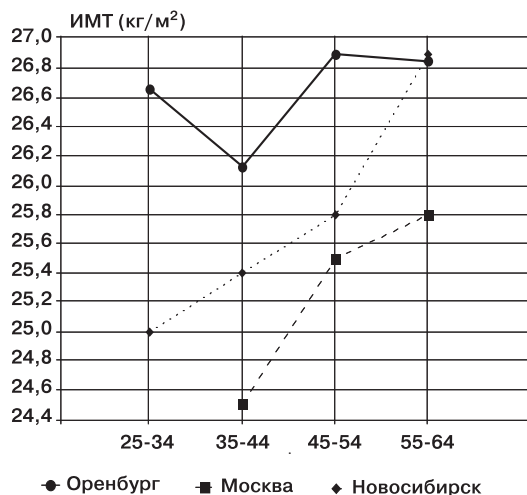


Рис.5 Средние значения ИМТ в 4 возрастных категориях.

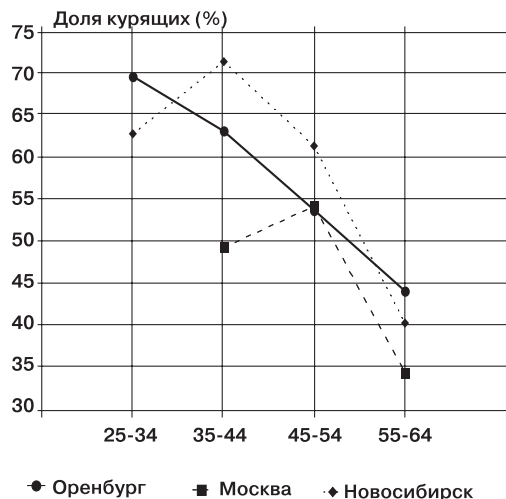


Рис.6 Распространенность курения в 4 возрастных категориях.

Таблица 1

Распределение уровней 10-летнего риска ТКО

Мужчины	n (%)	10-летний риск ТКО (%)					
		<10		10-20		>20	
		n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)
25-34	23(1,3)	18	78,3 (58,1-90,3)	5	21,7 9,7-41,9)	0	0 (0-14,3)
35-44	632(35)	424	67,1 (63,3-70,6)	178	28,2 24,8-31,8)	30	4,7 3,3-6,7)
45-54	970(53,7)	442	45,6 (42,5-48,7)	436	44,9 41,8-48,1)	92	9,5 7,8-11,5)
55-64	182(10,1)	40	22,0 (16,6-28,5)	111	61 53,7-67,8)	31	17 12,3-23,2)
Всего	1807(100)	924	51,1 (48,8-53,4)	730	40,4 (38,2-42,7)	153	8,5 7,3-9,8)

30-39 лет (n=183), 40-49 лет (n=965) и 50-59 лет (n=609). В исследовании NHANES III количественный состав этих возрастных категорий был следующим: 30-39 лет (n=1256), 40-49 лет (n=988) и 50-59 лет (n=614). Результаты сравнительного анализа распределения уровней 10-летнего риска ТКО представлены в диаграммах (рисунки 8-10).

Как следует из представленных данных, во всех возрастных подгруппах доли работников газовой промышленности в категориях более высокого риска значительно превышают их уровень в США, достигая почти двукратного превышения в категории риска >20%. Наиболее негативные различия в распределении уровней риска отмечаются в более молодых возрастных категориях 30-39 и 40-49 лет.

Представляется, что наибольший вклад в эти различия вносит курение, т.к. распространенность его среди участников исследования составила 56,2%; доля курящих уменьшалась

с увеличением возраста: 30-39 лет – 69,95%; 40-49 лет – 59,38% и 50-59 лет – 47,95%. Распространенность курения в США в 2000г составила 24,4% среди мужчин и 21,2% среди женщин [24].

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о неблагоприятном профиле корректируемых ФР ССЗ среди мужчин – работников газовой промышленности, как по сравнению с их уровнями среди российских участников проекта MONICA, так и при сопоставлении распределения среди них уровней 10-летнего риска ТКО с их распределением среди населения США.

Это позволяет сделать вывод о том, что одного материального благополучия и высокого уровня социальной защищенности недостаточно для сохранения и поддержания достаточного уровня сердечно-сосудистого

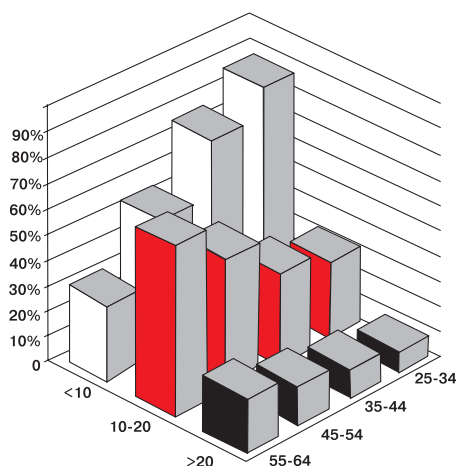


Рис. 7 Распределение (%) трех уровней 10-летнего риска ТКО в четырех возрастных подгруппах работников газовой промышленности.

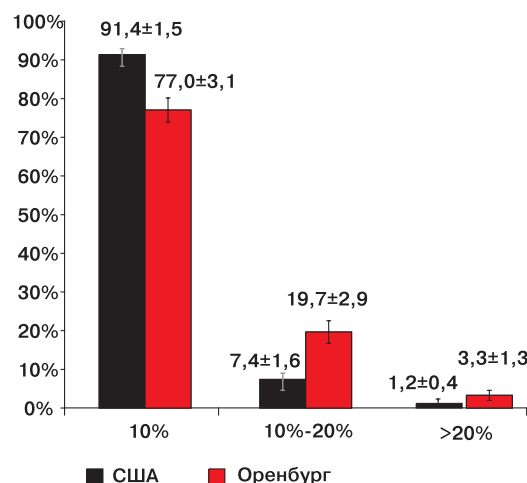


Рис. 8 Сравнение распределения уровней 10-летнего риска ТКО среди мужчин в возрастной категории 30-39 лет (%±m).

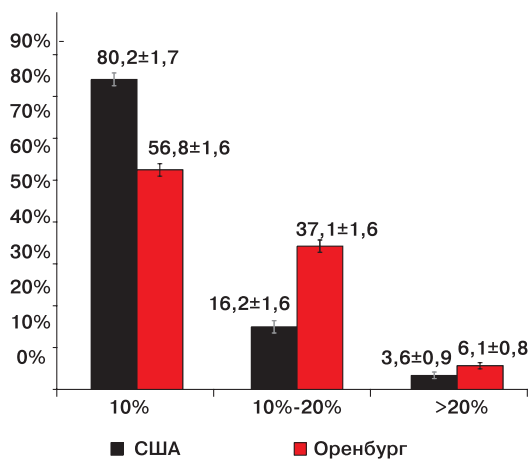


Рис.9 Сравнение распределения уровней 10-летнего риска ТКО среди мужчин в возрастной категории 40-49 лет (%±m).

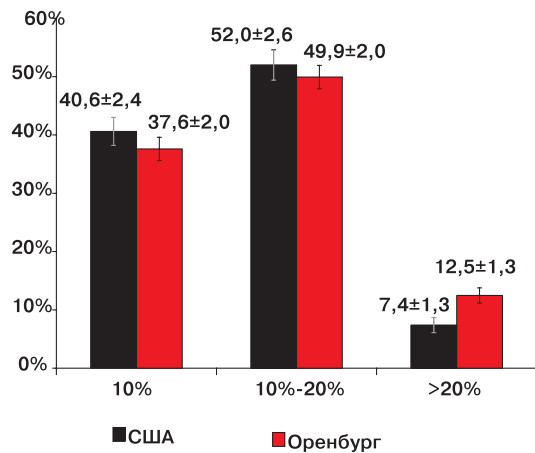


Рис.10 Сравнение распределения уровней 10-летнего риска ТКО среди мужчин в возрастной категории 50-59 лет (%±m).

здоровья. Необходимо срочно активизировать первичную профилактику ССЗ как на уровне ООО «Оренбурггазпром», так и на уровне газовой отрасли в целом. Полученные данные позволяют осуществлять дифференцированный подход к первичной профилактике ИБС у работников газовой промышленности на основе прогнозируемого 10-летнего риска ТКО.

Факторами, лимитирующими значимость настоящего исследования, является его тип — одномоментное, эпидемиологическое, а также косвенность оцениваемых критериев. Средние показатели, характеризующие корригируемые ФР: АД, ОХС, ХС ЛВП, ИМТ, позволяют лишь косвенно оценивать распространенность самих ФР — АГ, ГХС, низкое содержание ХС ЛВП, ожирение. Данные о распространенности ФР ССЗ по результатам исследования изучены, но

не представлены в настоящей работе в связи с отсутствием источников, позволяющих провести столь же подробный сравнительный анализ, как с данными проекта MONICA.

Изучение распространенности ФР ССЗ и их связи с заболеваемостью и смертностью работников газовой отрасли в виде исследования «случай-контроль» позволило бы дать более объективную оценку особенностям сердечно-сосудистого здоровья в этой отрасли промышленности. Однако для обеспечения достоверности такого исследования необходимо собрать значительное число наблюдений, что возможно только на уровне всей газовой отрасли.

Авторы выражают благодарность главному врачу ООО «Клиника промышленной медицины «Оренбурггазпром» С.С. Макшанцеву за помощь в организации исследования и врачам клиники, принимавшим участие в проведении

Литература

1. Биометрика. URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/index.htm>
2. Бритов А.Н., Елисеєва Н.А., Деев А.Д. и др. Изучение социально-экономических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний на примере скрининга 4 городов Московской области. РЖЗ 2001; 5: 34-7.
3. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, Кардиоваск тер профил 2004; 6(приложение): 2-19.
4. Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения. Москва «ПЕР СЭ» 2002.
5. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-53.
6. Cappuccio P, Oakeshott P, Strazzullo P, Kerry S. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. BMJ 2002; 325: 1271-6.
7. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001; 286: 180-7.
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10(Suppl 1): S1-78.
9. 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 (ATP III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

10. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. JACC 2004; 43: 1791-6.
11. Galobardes B, Costanza MC, Bernstein MS, et al. Trends in risk factors for lifestyle-related diseases by socioeconomic position in Geneva, Switzerland, 1993-2000: health inequalities persist. Am J Pub Health 2003; 93(8): 1302-9.
12. Haseeb Ahmad Khan A Visual Basic Software for Computing Fisher's Exact Probability. J Statist Softw 2003; 8(21): 1-7.
13. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. BMJ 2000; 320: 709-10.
14. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. Heart 1998; 80(Suppl 2): S1-29.
15. Leon DA, Shkolnikov VM. Social stress and the Russian mortality crisis. JAMA 1998; 279: 790-1.
16. Levintova M, Novotny T. Noncommunicable disease mortality in the Russian Federation: from legislation to policy. Bulletin of the WHO November 2004; 82(11): 875-80.
17. Men T, Brennan P, Boffetta P, Zaridze D. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region. BMJ 2003; 327: 964-70.
18. Murray CJ, Lopez AD, eds. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Disease, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Mass: Harvard School of Health; 1996.
19. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO Tech Rep Ser 1995; 854: 1-452.
20. Plavinski S L, Plavinskaya S I, Klimov A N. Social factors and increase in mortality in Russia in the 1990s: prospective cohort study. BMJ 2003; 326: 1240-2.
21. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies† on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
22. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, et al. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. BMJ 2000; 320: 676-7.
23. Shkolnikov V, McKee M, Leon DA. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. Lancet 2001; 357: 917-21.
24. State-Specific Prevalence of Smoking Among Adults, and Politics and Attitudes About Secondhand Smoke-United States, 2000; Centers for Disease Control and Prevention Weekly Report, 2000; 50: 1101-6.
25. Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, et al. Leisure Time Physical Activity and Mortality in Hong Kong: Case-control Study of All Adult Deaths in 1998 Ann Epidemiol 2004; 14: 391-8.
26. Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, et al. Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998. BMJ 2001; 323: 1-6.
27. The WHO MONICA Project URL: <http://www.ktl.fi/publications/monica/index.html>
28. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.
29. World Health Organization. The World Health Report 2003—Shaping the Future. Geneva, Switzerland: WHO; 2003.
30. Yach D, Hawkes C, Gould C, Hofman K. The Global Burden of Chronic Diseases Overcoming Impediments to Prevention and Control. JAMA 2004; 291: 2616-22.

Поступила 30/05-2005

Эпидемиологическая характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенности питания у детей школьного возраста

Л.В. Эльгарова, А.А. Эльгаров, А.М. Кардангушева

Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова. Нальчик, Россия

Epidemiological characteristic of cardiovascular risk factors and diet patterns in schoolchildren

L.V. El'garova, A.A. El'garov, A.M. Kardangusheva

Kh. M. Berbekov Kabardino-Balkar State University. Nal'chik, Russia.

Цель. Оценить эпидемиологическую ситуацию в отношении факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и характера питания детей школьного возраста.

Материал и методы. Эпидемиологическими методами обследована репрезентативная выборка из организованной популяции школьников Кабардино-Балкарской республики. Программа обследования включала опрос по стандартной анкете, антропометрию, тонометрию, определение уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, диетологический опрос (метод суточного воспроизведения питания) и почтовый опрос родителей. Распространенность ФР определяли по фиксированным критериям. Результаты анализировались с учетом возраста, пола, национальности, места и региона проживания.

Результаты. Определена распространенность основных ФР ССЗ, выявлены половозрастные, климатогеографические и национальные особенности в частоте низкой физической активности, дислипидемий, повышенного артериального давления, избыточной массы тела и табакокурения. Получены сведения о фактическом питании школьников и его связи с уровнями ФР. Изучена зависимость распространения ФР ССЗ у детей и подростков от профессионально-образовательного статуса родителей.

Заключение. Широкая распространенность ФР среди детей школьного возраста свидетельствует о неблагоприятной эпидемиологической ситуации в отношении развития ССЗ и необходимости осуществления многофакторных профилактических программ на популяционном уровне.

Ключевые слова: эпидемиология, факторы риска, питание, школьники.

Aim. To assess epidemiological situation regarding cardiovascular disease (CVD) risk factors (RF) and diet patterns in schoolchildren.

Material and methods. A representative sample, selected from organized population of Kabardino-Balkaria Republic schoolchildren, was examined by epidemiology methods. Survey with a standard questionnaire, anthropometry, tonometry, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol levels measurement, daily diet survey, and mailing survey of parents were performed. RF prevalence was estimated by standard criteria. Results were analyzed according to age, gender, nationality, region and type of location.

Results. Prevalence of main CVD RF was calculated. Age-, gender-, climate-geographic, and national-specific patterns of low physical activity, dyslipidemia, high blood pressure, overweight, and smoking were examined. Data on actual diet of schoolchildren, and its link to RF levels were obtained. Correlation between CVD RF prevalence in children and adolescents, from one hand, and professional and educational status of their parents, from another hand, was studied.

Conclusion. High RF prevalence in schoolchildren points to poor epidemiology situation with CVD risk, as well as to a need for multi-factor population-level preventive programs.

Key words: Epidemiology, risk factors, diet, schoolchildren.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (866) 2 42-35-47

Факс: (095) 337-99-55; (866) 2 40-09-77

e-mail: liana_el@list.ru

Введение

Научной основой снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является концепция факторов риска (ФР), подтвержденная многочисленными, эпидемиологическими и клиническими исследованиями [3]. Существенные различия в частоте распространения ФР между регионами диктуют необходимость изучения и контроля их на локальном, региональном и национальном уровнях [7].

Значительная распространенность ФР ССЗ в детской популяции свидетельствует о том, что формирование здоровья детей в современных условиях неразрывно связано с созданием устойчиво функционирующей системы управления ФР [2,6,8]. Для построения такой системы необходимо знать истинную эпидемиологическую ситуацию в отношении ФР среди детского населения. В Кабардино-Балкарии (КБР) по данным проведенных ранее выборочных исследований основные ФР ССЗ выявлены у 80,4% школьников 11 и 14 лет г.Нальчика [10]. Столь неблагоприятная эпидемиологическая обстановка послужила основанием для дальнейших исследований детской популяции в более широком возрастном диапазоне 7–17 лет.

Материал и методы

1991–1998 гг в рамках программы «Мониторинг здоровья населения и влияющих на него факторов в различных регионах России» выполнены эпидемиологические исследования 7–17-летних школьников КБР; всего обследованы 6 555 учащихся 5 городских и 10 сельских населенных пунктов. Отклик составил 84,9%. Характеристика обследованных школьников с учетом возраста и пола представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение школьников по возрасту и полу

Возраст (годы)	Мальчики (n)	Девочки (n)	Всего (n)
7-9	774	795	1569
10-14	1535	1692	3227
15-17	781	978	1759
7-17	3090	3465	6555

Обследование школьников осуществлялось бригадой врачей – сотрудников лаборатории профилактической медицины Кабардино-Балкарского госуниверситета, прошедших стандартизацию по эпидемиологическим методам исследования в ГНИЦ ПМ Росздрава. Программа включала опрос по стандартной анкете ГНИЦ ПМ, оценку степени физического развития, трехкратное измерение артериального давления (АД), почтовый опрос родителей.

У 20% обследованных школьников 10–17 лет проведен диетологический опрос методом суточного воспроизведения питания (Н.Г. Халтаев, 1976) и выполнены биохимические исследования: определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови.

Повышенное АД (ПАД) регистрировалось в соответствии с фиксированными критериями, предложенными программой: при значениях АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. для 7–9-летних, $\geq 130/80$ мм рт.ст. для 10–14-летних и $\geq 140/85$ мм рт.ст. для 15–17-летних. Индекс массы тела (ИМТ) определялся с помощью индекса Кетле (ИК) – отношение МТ (кг) к росту в квадрате (м^2). Наличие избыточной МТ у школьников соответствовали значения ИК для 7–9-летних $\geq 20 \text{ кг}/\text{м}^2$, для 10–14-летних $\geq 22 \text{ кг}/\text{м}^2$, для 15–17-летних $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Недостаточная физическая активность (НФА) определялась в том случае, если занятия физической культурой ограничивались рамками обязательной школьной программы. Курящими считались дети, выкуривающие хотя бы одну сигарету в неделю. Гиперхолестеринемия (ГХС) регистрировалась при значениях ОХС ≥ 200 мг/дл, гипертриглицеридемия (ГТГ) – при уровнях ТГ ≥ 95 мг/дл, гипоальфахолестеринемия (гипо- α ХС) – при концентрации ХС ЛВП ≤ 40 мг/дл. При наличии либо ГХС, либо ГТГ, либо гипо- α ХС, либо при их сочетании диагностировалась дислипидемия (ДЛП).

Анализ полученных результатов осуществляли с учетом возраста – 7–9 лет – младшая, 10–14 лет – средняя и 15–17 лет – старшая группы; пола; этнической принадлежности – кабардинцы, балкарцы, русские; места – городские, сельские; региона проживания – равнина, предгорье, горы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических программ SAS 6.04 и STATISTICA 6.0. Достоверность отличий сравниваемых показателей оценивалась по парному t-критерию Стьюдента. Результат считался достоверным при вероятности ошибки $p < 0,05$. С помощью таблиц сопряженности и χ^2 изучали зависимость ФР ССЗ у детей и подростков от профессионально-образовательного статуса родителей.

Результаты и обсуждение

Распределение ФР ССЗ среди школьников с учетом пола и возрастных групп представлено в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте распространения ФР среди детей и подростков республики. Только у 32,7% мальчиков и 16,5% девочек не было обнаружено ни одного ФР. Число лиц без ФР было самым минимальным среди девочек 7–9 лет (11,1%) и максимальным среди 15–17-летних мальчиков (41,5%). Независимо от возраста, число детей без ФР среди мальчиков было достоверно выше, чем среди девочек.

Большая часть обследованных школьников имела один ФР – 46,1%. Наибольшее число лиц с одним ФР зафиксирован в младшей возрастной группе – 54,8%. С возрастом число детей с одним ФР среди мальчиков уменьшалось ($p < 0,001$), а среди девочек оставалось стабильным.

Таблица 2

Распределение ФР ССЗ среди школьников (%)

Возраст	Пол	без ФР	с 1 ФР	с 2 ФР	с 3 ФР	с 4 ФР
7-9	мальчики	20,7***	50,4***	28,0	0,9	-
	девочки	11,1	59,0	29,4	0,5	-
10-14	мальчики	37,0***	33,3***	28,5	1,0	0,2
	девочки	17,9	51,2	29,4	1,5	-
15-17	мальчики	41,5***	28,8***	28,9	0,8	-
	девочки	19,4	51,8	27,5	1,3	-
7-17	мальчики	32,7***	37,9***	28,4	0,9	0,1
	девочки	16,5	53,4	28,9	1,2	-
Всего		23,7	46,1	28,7	1,1	0,1

Примечание: *** ($p < 0,001$) — достоверность различий между мальчиками и девочками.

Частота различных ФР ССЗ среди школьников с учетом пола и возраста представлена в таблице 3. Самым распространенным ФР в изучаемой популяции была НФА. Независимо от возраста, национальности, места и региона проживания гиподинамия чаще наблюдалась у девочек — 80,7% по сравнению с мальчиками — 59,2% ($p < 0,001$). У последних была выявлена четкая закономерность: с возрастом мальчики становились более физически активными ($p < 0,001$). Гиподинамия чаще встречалась у сельских мальчиков по сравнению с их городскими сверстниками — 65,0% vs 56,5% ($p < 0,001$). У девочек частота этого ФР оставалась стабильной на протяжении всего периода обучения и зависела от этнической принадлежности: школьницы балкарской национальности оказались более физически пассивными по сравнению с русскими девочками — 84,2% и 78,9% соответственно ($p < 0,05$).

Вторым по частоте ФР ССЗ у школьников КБР оказалась ДЛП (24,6%). Распространенность нарушений липидного спектра среди мальчиков, как в целом в выборке, так и в груп-

пе 10-14-летних школьников, была достоверно ниже, чем у девочек ($p < 0,01$). В старшей возрастной группе статистически значимые различия отсутствовали. Обращает на себя внимание увеличение с возрастом ДЛП среди мальчиков от 14,4% до 24,8% ($p < 0,01$). ГХС в целом была зарегистрирована в 7,1% случаев, ГТГ — у 8,4% обследованных, гипо- α ХС — у 6,7% школьников. ДЛП с возрастом увеличивалась и чаще наблюдалась у девочек, однако статистической значимости ($p < 0,05$) половозрастные различия достигали только в отношении гипо- α ХС у 15-17-летних школьников — 9,2% у девочек и 3,9% у мальчиков. В структуре ДЛП (таблица 4) среди мальчиков в средней возрастной группе преобладала гипо- α ХС (40,6%), а в старшей — ГХС (40,4%); среди девочек, независимо от возраста, наибольший удельный вес имела ГТГ (38,8%). Возрастная динамика нарушений липидного спектра характеризовалась у мальчиков учащением ГХС ($p < 0,001$) и достоверным уменьшением гипо- α ХС ($p < 0,001$), а у девочек — нарастанием ГХС ($p < 0,05$), стабильностью ГТГ и гипо- α ХС.

Таблица 3

Распространенность ФР среди школьников

Возраст	Пол	НФА	ДЛП	ПАД	Избыточная МТ	Курение
7-9 лет	мальчики	76,6***	-	9,1	4,1	0,3
	девочки	87,6	-	11,7	3,1	0,6
10-14 лет	мальчики	55,3***	14,4**	10,2	7,3	2,6***
	девочки	78,9	24,5	10,3	8,3	0,4
15-17 лет	мальчики	41,2***	24,8	9,2	3,5***	18,1***
	девочки	77,0	30,0	8,2	7,4	1,2
7-17 лет	мальчики	59,2***	19,7**	9,7	5,6*	5,9***
	девочки	80,7	27,3	10,2	6,8	0,7
Всего		71,1	24,6	10,0	6,3	3,2

Примечание: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) *** ($p < 0,001$) — достоверность различий между мальчиками и девочками.

В структуре ДЛП были выявлены национальные особенности: у кабардинских детей, независимо от пола и возраста, превалировала ГХС (60%), у русских школьников – ГТГ (56%), у мальчиков и девочек балкарской национальности – гипо-αХС (52%). Частота ДЛП среди русских школьников независимо от возраста была выше, чем у их балкарских сверстников ($p<0,05$ - $0,001$) и кабардинских девушек ($p<0,001$). Самая высокая частота распространения ДЛП обнаружена среди русских девушек (46,5%), самая низкая – среди мальчиков 10-14 лет балкарской национальности (11,9%). Статистически значимых различий в частоте ДЛП в зависимости от региона проживания не установлено, в то же время среди городских школьников нарушения липидного спектра имели место чаще, чем среди учащихся сельских школ – 27,4% и 17,3% соответственно ($p<0,05$).

Наиболее частой комбинацией из двух форм ДЛП было сочетание гипо-αХС+ГХС (2,8%), на втором месте – ГХС + ГТГ (1,8%), на третьем месте – гипо-αХС + ГТГ (0,9%). В средней возрастной группе из сочетанных форм ДЛП одинаково часто наблюдались комбинации гипо-αХС + ГХС и гипо-αХС + ГТГ (3,5%); у 15-17-летних мальчиков – ГХС + ГТГ и гипо-αХС + ГХС (7,0%).

Частота ПАД в целом в обследованной выборке составила 10,0%. Статистически значимых различий, связанных с полом и возрастом, не установлено. В структуре АГ (рисунок 1) превалировала диастолическая гипертензия по сравнению с систолической – 49,5% и 34,5% ($p<0,001$) и систолодиастолической – 16,0% ($p<0,0001$), что не совсем соответствует данным других авторов [2]. Анализ распространенности ПАД в зависимости от места жительства (рисунок 2) показал более высокую частоту

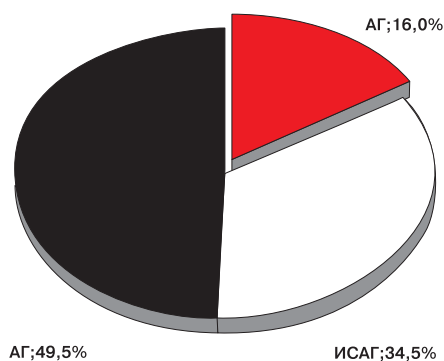


Рис. 1 Структура АГ у школьников 7-17 лет.

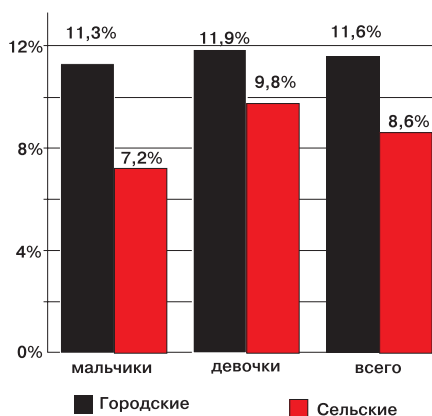


Рис. 2 Распространенность ПАД среди городских и сельских школьников.

гипертензии среди городских детей по сравнению с сельскими школьниками – 11,6% и 8,6% ($p<0,0001$). Эти различия были в большей степени выражены у мальчиков – 11,3% и 7,2% соответственно ($p<0,0001$), чем у девочек – 11,9% и 9,8% соответственно ($p=0,0509$). Частота ПАД зависела и от района проживания (рисунок 3): реже в горном – 9,4% ($p<0,002$) и предгорном районах – 7,4% ($p<0,0001$) по сравнению с равниной – 13,8%. ПАД чаще встречалось у школь-

Таблица 4

Структура ДЛП в выборке школьников

Возраст	Пол	ГХС	ГТГ	Гипо-αХС	ГХС+ГТГ	Гипо-αХС+ГТГ	Гипо-αХС+ГХС
10-14	м	25,1	34,3	40,6*	-	-	-
	д	22,8	38,6	31,6	-	3,5**	3,5**
15-17	м	40,4*	29,8*	15,8***	7,0***	-	7,0***
	д	30,6	38,8	30,6	-	-	-
10-17	м	34,8**	31,5**	24,7*	4,5***	-	4,5*
	д	27,0	38,8	31,0	-	1,6***	1,6
Всего		30,3	35,8	28,4	1,8	0,9	2,8

Примечание: * ($p<0,05$), ** ($p<0,01$), *** ($p<0,001$) – достоверность различий между мальчиками и девочками; м – мальчики, д – девочки.

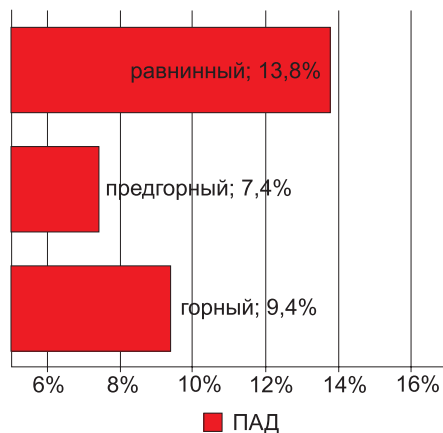


Рис. 3 Частота ПАД в зависимости от региона проживания.

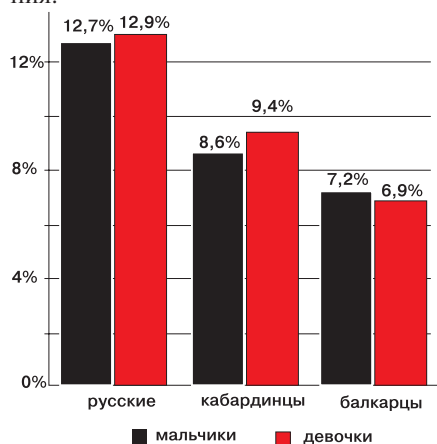


Рис. 4 Частота ПАД у школьников различной национальности.

ников русской национальности — 12,8%, в т.ч. у 12,7% мальчиков и у 12,9% девочек, реже у кабардинцев — 9,0%, 8,6% и 9,4% соответственно ($p < 0,01$) и балкарцев — 7,1%, 7,2% и 6,9% соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 4).

Наследственность по ССЗ оказалась отягощенной у 14,6% школьников с ПАД, в большей степени у девочек (20,3%), чем у мальчиков (9,5%), в т.ч. по АГ у 14,2% и 8,8% соответственно (рисунок 5). У детей с нормальными уровнями АД наследственная отягощенность выявлена у 13,8% обследованных.

Наименее распространенным ФР в исследуемой популяции оказалась избыточная МТ (рисунок 6). Анализ этого показателя в младшей и средней группах показал отсутствие половых различий и четкую возрастную динамику ($p < 0,05-0,001$). У старшеклассников наблюдалось достоверное снижение МТ с 7,3% до 3,5% ($p < 0,05$), в то время как у девочек частота распространения избыточной МТ оставалась стабиль-

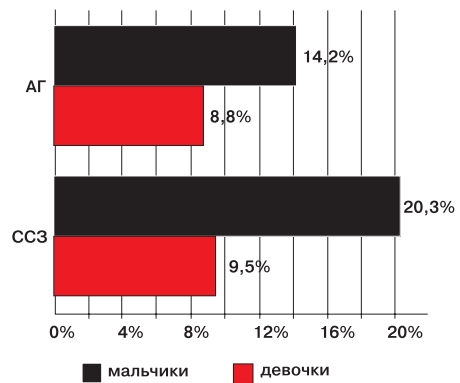


Рис. 5 Наследственная отягощенность по ССЗ и АГ у школьников 7-17 лет.

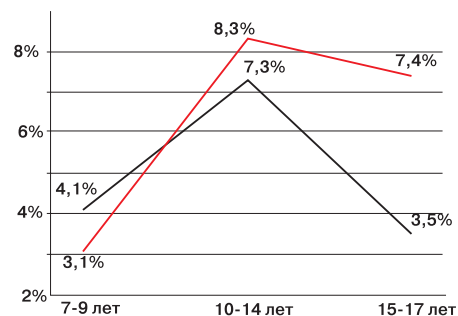


Рис. 6 Частота распространения избыточной МТ у школьников КБР.

ной, в результате чего появились различия, связанные с половой принадлежностью ($p < 0,05$). Выявлена зависимость избыточной МТ от места и региона проживания: среди городских детей достоверно чаще встречалась избыточная МТ по сравнению с сельскими сверстниками — 8,0% и 4,9% соответственно ($p < 0,0001$); у девочек эти различия были выражены в большей степени — 9,1% и 5,0% соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 7). Наиболее высокий процент школьников с избыточной МТ отмечен в равнинной зоне (8,3%), наименьший в горах — 3,8% ($p < 0,01$), в предгорье он составил 6,6% (рисунок 8).

Распространенность курения, по данным прямого опроса, оказалась очень низкой (рисунок 9). Полученные результаты значительно отличались от аналогичных показателей у сверстников из других регионов [1,4,5], что породило сомнения в достоверности полученных результатов. Основанием этому послужило также проведенное накануне данного исследова-

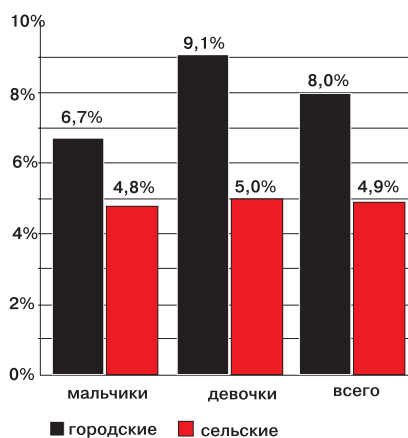


Рис. 7 Распространенности избыточной МТ с учетом места проживания школьников.



Рис. 8 Частота избыточной МТ с учетом региона проживания школьников.

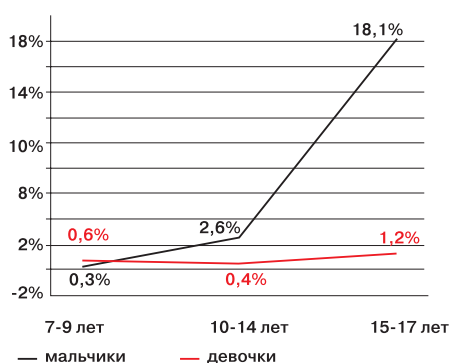


Рис. 9 Частота курения среди школьников КБР.

ния анонимное анкетирование школьников [9], показавшее высокую распространенность табакокурения как среди мальчиков (39,2%), так и среди девочек (11,8%).

Сочетание нескольких ФР оказывает особенно неблагоприятное воздействие на развитие ССЗ, поэтому интерес представляло исследование комбинаций ФР в изучаемой популяции. Сочетание двух ФР, в целом, встречалось у 28,7% обследованных. Статистически достоверных

различий, связанных с половой принадлежностью, не обнаружено ни в одной из возрастных групп. Наиболее частыми комбинациями из двух ФР были ДЛП + НФА (10,5%) и НФА + ПАД (6,4%). У 3,3% обследованных зафиксирована комбинация НФА + избыточная МТ, у 2,7% – ДЛП + ПАД. Другие сочетания ФР встречались у 0,1-2,4% обследованных. Распространенность комбинаций из трех ФР в популяции школьников встречалась крайне редко, колеблясь от 0,5% до 1,5%. Чаще всего наблюдалось сочетание НФА с избыточной МТ и ДЛП.

Изучение характера питания школьников выявило несбалансированность суточных рационов. Нарушения питания выражались в недостаточном потреблении животного белка ($28,4 \pm 0,9$ г), сложных углеводов ($131,6 \pm 0,9$), полиненасыщенных жирных кислот ($9,5 \pm 0,3$), избыточном потреблении насыщенных жирных кислот ($28,4 \pm 0,8$), легкоусвояемых углеводов ($67,1 \pm 1,7$) и выраженном дефиците ретинола, витаминов группы В и С, кальция. Энергетическая ценность рациона и уровень потребления основных пищевых веществ были выше у мальчиков, чем у девочек – $1937,4 \pm 53,3$ vs $1501,0 \pm 32,6$ ккал ($p < 0,001$). С возрастом росли потребление белка ($p < 0,01$), углеводов ($p < 0,01$) и калорийность питания ($p < 0,01$). Была установлена зависимость рационов школьников от места проживания и национальной принадлежности. Калорийность и потребление основных пищевых веществ в городе были достоверно выше, чем в сельской местности. Обнаруженные нарушения в качественном и количественном составе рационов способны влиять на частоту ФР ССЗ. Одним из наиболее важных алиментарно-зависимых ФР является ДЛП. Особенности рациона в определенной степени можно объяснить существенную разницу в частоте ДЛП у детей из различных этнических групп. Высокая частота ГТГ у русских школьников по сравнению с детьми кабардинской и балкарской национальностей может быть обусловлена большим содержанием в пище насыщенных жирных кислот – $32,2$ vs $27,2$ и $25,5$ г, рафинированного сахара – 34% vs $15,2\%$ и $17,5\%$ соответственно, и более высокой калорийностью рациона – $1907,0$ vs $1384,1$ и $1414,4$ ккал соответственно. Более высокую частоту распространения избыточной МТ у городских школьников по сравнению с сельскими можно объяснить более высоким потреблением в городе энергии, общего жира, насыщенных жирных кислот и ХС.

Изучение зависимости частоты ФР ССЗ у детей и подростков от профессионально-образовательного статуса родителей показало наличие влияния уровня образования и характера труда родителей только на распространенность НФА и избыточной МТ. Частота гиподинамии у школьников зависела от характера труда отца ($\chi^2=9,29$; $p=0,0023$), матери ($\chi^2=7,14$; $p=0,0075$) и уровня образования родителей ($\chi^2=8,09$; $p=0,0045$) и $\chi^2=5,4$; $p=0,02$) соответственно. В семьях с начальным и неполным средним образованием у родителей дети были менее физически активны, чем в семьях, где родители имеют высшее образование. В то же время, школьники, чьи матери занимались умственным трудом, чаще страдали избыточной МТ по сравнению с детьми матерей, занимающихся физическим трудом ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$). Таким образом, в настоящем исследовании не удалось получить однозначной зависимости ФР ССЗ, включая характер и структуру питания школьников, от профессионально-образовательного статуса родителей, что свидетельствует о том, что высшее образование и умственный характер труда родителей не гарантируют высокого уровня знаний в вопросах здоровья. Полученные данные служат дополнительным доказательством необходимости широкомасштабных профилактических программ, охватывающих все слои населения.

Заключение

Проведенное исследование показало широкую распространенность основных ФР ССЗ, выявило половозрастные, климатогеографические и национальные особенности в частоте

НФА, ДЛП, ПАД, избыточной МТ, табакокурения и характере питания школьников 7-17 лет. Сравнение результатов обследования школьников КБР с аналогичными исследованиями [4,5,6] показало, что изучаемая популяция наиболее неблагоприятна в отношении НФА и ПАД. Особую тревогу вызывают девочки, у которых, независимо от возраста, установлены достоверно более низкое число лиц без ФР и более высокие, по сравнению с мальчиками, уровни НФА, ДЛП и ИМТ.

Вышеизложенное указывает на необходимость создания региональных профилактических программ, направленных на коррекцию тех ФР, которые в наибольшей степени распространены в республике. Для КБР приоритетными должны стать проекты по физическому воспитанию школьников и мероприятия по контролю АД.

Учитывая несбалансированный характер питания школьников в профилактические программы необходимо включать диетические рекомендации. Для изменения поведенческих стереотипов детей требуются образовательные программы, которые могли бы не только повышать информированность школьников в вопросах здорового образа жизни, но и обучать их навыкам формирования здоровья. А для сохранения мотивации в течение длительного времени необходимо, чтобы образовательные проекты охватывали весь период обучения. И тогда, возможно, ситуация с распространенностью ФР ССЗ среди детей изменится к лучшему, а заболеваемость и смертность от ССЗ среди взрослых начнут уменьшаться.

Литература

1. Александров А.А., Александрова В.Ю., Ваганов А.Д. и др. Изучение распространенности курения среди подростков — основа разработки мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2003; 2(1): 65-9.
2. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией. Педиатрия 2003; 2: 17-20.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3), ч.1: 10-4.
4. Рабцун Н.А., Плотникова И.В., Трубочева И.А. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 11-16-летних детей и подростков Томска. Профил забол укреп здор 2003; 1: 36-40.
5. Токарев С.А., Буганов А.А., Уманская Е.Л. Эпидемиологическая оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей на Крайнем Севере. Кардиоваск тер профил 2004; 4(1): 10-3.
6. Тубол И.Б., Смоляникова А.В., Лебедькова С.Е. и др. Уровни предвестников атеросклероза и основных хронических неинфекционных заболеваний у детей школьного возраста в некоторых городах России. Профил забол укреп здор 2002; 5: 24-8.
7. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4): 4-11.
8. Щеплягина Л.А. Факторы риска и формирование здоровья детей. Росс педиатр ж 2002; 2: 4-6.
9. Эльгаров А.А., Эльгарова Л.В. Отношение школьников Нальчика к вредным привычкам. Тер архив 1994; 1: 45-8.
10. Эльгарова Л.В., Жасминова В.Г., Эльгаров А.А. Распространенность факторов риска атеросклероза среди детей и подростков. Кардиология 1994; 8: 54-8.

Поступила 24/11-2005

Основные результаты Российского исследования «АЛЬТАИР»

Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Ю.В. Свиричев от имени исследовательской группы*

ФГУ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава. Санкт-Петербург, Россия

Main results of the Russian trial «ALTAIR»

E.V. Shlyakhto, A.O. Conrady, Yu.V. Sviryaev, on behalf of the Research Team*

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, Russian Federal Agency of Health and Social Development. St. Petersburg, Russia.

Представлены результаты многоцентрового, открытого, титрационного исследования рилменидина АЛЬТАИР (АЛЬбарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии).

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность и безопасность терапии рилменидином в монотерапии и в комбинации с амлодипином у амбулаторных больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ), его влияние на качество жизни, а также приверженность больных лечению.

Материал и методы. В исследование были включены 677 больных, из них полностью без отклонений завершили протокол – 610 (90,4%), выбыли из исследования – 67 (9,6%). Длительность терапии составила 16 недель. Визиты осуществлялись на 4, 8, 12 и 16 неделях лечения.

Результаты. Назначение рилменидина в дозе 1-2 мг/сут. больным АГ I-II степеней сопровождается достижением целевых значений АД в 46,6% случаев при хорошей переносимости лечения. Побочные эффекты терапии наблюдались у 11,9% больных, но только у 4,4% они потребовали отмены лечения и прекращения участия в исследовании. Комбинированная терапия рилменидином и амлодипином в дозе 2,5-5 мг/сут. сопровождалась увеличением числа «респондеров» до 87,5% на фоне отсутствия существенного роста побочных эффектов.

Заключение. Результаты исследования АЛЬТАИР свидетельствуют о высокой эффективности рилменидина в монотерапии и в комбинации с амлодипином при хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рилменидин, амлодипин, исследование АЛЬТАИР.

The results of the multi-center, open, titrating trial of rilmenidine «ALTAIR» (ALbarel: effectiveness and Tolerability in Arterial hypertension) are demonstrated.

Aim. To assess antihypertensive effectiveness and safety of rilmenidine as monotherapy and in combination with amlodipine in out-patients with mild to moderate arterial hypertension (AH), to investigate its effects on quality of life and treatment compliance.

Material and methods. The study involved 677 patients: 610 participants (90.4%) completely fulfilled the protocol, and another 67 (9.6%) dropped out. Therapy lasted for 16 weeks. Clinical visits were performed at Week 4, 8, 12 and 16 of the treatment.

Results. Rilmenidine (1-2 mg/d) therapy in Stage I-II AH was associated with BP target level achievement in 46.6% of the cases, with good therapy tolerability. Adverse events were registered in 11.9% of the participants, but treatment discontinuation and study termination was necessary in 4.4% of the subjects only. Combination of rilmenidine and amlodipine (2.5-5 mg/d) resulted in responder percentage increase to 87.5%, with simultaneous increase in adverse event rates, though.

Conclusion. ALTAIR trial results demonstrated high effectiveness and good tolerability of rilmenidine treatment, as monotherapy or in combination with amlodipine.

Key words: Arterial hypertension, rilmenidine, amlodipine, ALTAIR trial.

Введение

Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) рассматривается в настоящее время не только как важнейшее звено па-

тогенеза артериальной гипертензии (АГ), но и как причина формирования целого ряда осложнений и сопутствующих метаболических нарушений [1,2]. С гиперактивностью СНС ассоци-

ируется развитие поражения органов-мишеней (ПОМ): миокарда, почек, сосудистой стенки, головного мозга. Повышенная симпатическая импульсация к сердцу способствует его гипертрофии, фиброзу и развитию нарушений ритма, в т.ч. фатальных. Гиперактивность СНС приводит к изменению реологических свойств крови, повышению агрегации тромбоцитов и тромбогенезу, а также к нарушению функции эндотелия. Крайне негативными являются метаболические последствия гиперсимпатикотонии, способствующей формированию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Таким образом, позитивные последствия симпатолитической терапии при АГ представляются очевидными, а применение симпатолитических препаратов патогенетически обоснованным. Существуют два основных уровня фармакологической блокады негативных эффектов СНС: центральный и периферический. Уменьшение периферических эффектов СНС путем блокады β -адренорецепторов имеет ряд ограничений: хронические обструктивные болезни легких, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей и др., и может сопровождаться неблагоприятными метаболическими эффектами — гипергликемией, дислипидемией и др. Эффективность антигипертензивных средств центрального действия — α_2 -адреномиметиков, известна, но их применение ограничивается побочными эффектами: седативное действие, сухость во рту и синдром отмены. Открытие в 80-х годах прошлого столетия имидазолиновых рецепторов и синтез их селективных агонистов позволили по-новому взглянуть на возможности препаратов с центральным механизмом действия и привели к их «ренессансу» [3-5]. Комплексность устранения последствий гиперактивности СНС, включая положительные изменения в углеводном и липидном обменах, обосновали современный взгляд на данный класс лекарственных препаратов как на препараты выбора у пациентов с признаками гиперактивности СНС и АГ [6-8].

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК [9] агонисты имидазолиновых рецепторов являются одной из основных групп антигипертензивных препаратов, которые используются в качестве первой линии терапии. Однако применение этих препаратов в широкой клинической практике до сих пор ограничено, что, возможно, связано с недостаточным опытом россий-

ских врачей, отсутствием данных, полученных на репрезентативной национальной выборке в отношении эффективности и переносимости лечения, основанного на этом классе лекарственных средств. Это, прежде всего, касается рилменидина, который в ряде крупных мировых исследований продемонстрировал отличный профиль переносимости и высокую эффективность в различных возрастных категориях [10,11]; он обладает целым рядом преимуществ в отношении влияния на метаболические показатели, вегетативную регуляцию кровообращения, ремоделирование сердца и сосудов [12,13].

Все это послужило основанием для проведения многоцентрового, открытого, титрационного исследования рилменидина (Альбарел[®], ЭГИС АО, Венгрия). Исследование получило название АЛЪТАИР (Альбарел: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии). Цель его — оценка антигипертензивной эффективности и безопасности терапии рилменидином в монотерапии и в комбинации с амлодипином (Кардилопин[®], ЭГИС АО, Венгрия) у большой группы амбулаторных больных мягкой и умеренной (I-II степеней) АГ по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, его влияния на качество жизни (КЖ), а также приверженность больных лечению.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения. В исследование включены амбулаторные больные в возрасте > 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения служили:

- документированная АГ длительностью не менее года на момент скрининга или впервые выявленная АГ;
- артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст., но $\leq 179/109$ мм рт.ст. при трехкратном измерении в положении сидя;
- способность больных прекратить прием антигипертензивных препаратов на 2 недели («wash-out» период);
- использование надежных методов контрацепции у женщин детородного возраста.

Критерии исключения:

- систолическое АД (САД) ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм рт.ст. на момент включения;
- вторичная АГ;
- невозможность временной отмены антигипертензивной терапии с наличием или планируемой беременностью; с недавно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), менее полугода; тяжелой сердечной недостаточностью (СН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA);

- атриовентрикулярная блокада II-III степеней при отсутствии кардиостимулятора;
- печеночноклеточная или тяжелая почечная (клиренс креатинина < 15 мл/мин или сывороточный креатинин > 400 мкмоль/л) недостаточность;
- любые тяжелые сопутствующие заболевания;
- постоянный или периодический прием антидепрессантов, нейролептиков, опиоидов или симпатомиметиков;
- нежелание или неспособность выполнять требования протокола;
- участие в другом клиническом исследовании в течение предыдущих 3 месяцев;
- предшествующая терапия Альбарелом®.

Дизайн и методы исследования. Исследование было многоцентровым, открытым и проспективным. В исследовании приняли участие 13 центров из различных регионов России.

Всем пациентам после «wash-out» периода (Д-14) продолжительностью от 5 до 14 дней, назначался Альбарел® в дозе 1 мг/сут. (Д0), через месяц после начала терапии при недостижении целевого уровня АД доза рилменидина увеличивалась до 2 мг/сут. (М1). Следующий визит осуществлялся через 2 месяца после начала терапии (М2), в случае недостижения целевого АД добавляли амлодипин в дозе 2,5 мг/сут. 5 визит (М3) — через 3 месяца терапии, предусматривал при необходимости увеличение дозы амлодипина до 5 мг/сут. Заключительный визит выполнялся через 4 месяца лечения.

Все пациенты на скрининговом визите знакомились с протоколом и подписывали информированное согласие; оценивались соответствие критериям включения в исследование и сопутствующая терапия, определяли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), массу тела (МТ) и при необходимости отменяли антигипертензивную терапию (таблица 1). На визите включения (Д0) проводили измерение АД и ЧСС, забор крови на клинический и биохимический

анализы, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), оценивали КЖ по 100-балльной шкале, исследовали глазное дно (если последний такой осмотр был < 6 месяцев до включения). На заключительном визите через 4 месяца терапии повторяли тот же объем обследований. На визитах М1, М2, М3 и М4 измеряли АД, ЧСС и МТ, оценивали приверженность лечению и сопутствующую терапию. Во время исследования больные могли быть исключены из него в случае отказа больного, появления критериев исключения, приверженности лечению < 80%, > 120% и развитие нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии.

Характеристика больных, включенных в исследование. Были включены 677 больных, из них полностью без отклонений завершили протокол — 610 (90,4%), выбыли из исследования — 67 (9,6%), в т.ч. 28 (4,1%) по причине побочных эффектов терапии, 10 (1,5%) по причине неэффективности лечения, 27 (4%) из-за плохой приверженности лечению и потери контакта. Из анализа исключены еще 2 пациента в связи с нарушениями протокола со стороны исследователей.

Характеристика пациентов, участников исследования, представлена в таблице 2.

Факторы риска. При анамнестической оценке факторов риска (ФР) было обнаружено, что в исследовании 49 (7,2%) пациентов имели 1 ФР, 559 (82,6%) — 2 ФР, 46 (6,8%) — 3 и более ФР. Средняя продолжительность АГ составила 93±84 месяца и колебалась от 1 до 636 месяцев (53 года). Распределение больных по группам риска следующее:

- Риск 1 — 31 (4,5%)
- Риск 2 — 281 (41,5%)
- Риск 3 — 291 (42,9%)
- Риск 4 — 74 (10,9%)

На момент визита включения средний уровень АД в положении сидя составил 155±11/95±7 мм рт.ст., в положении стоя — 153±13/95±6 мм рт.ст., ЧСС — 71±13 уд./мин. и 71±6 уд./мин., соответственно.

Таблица 1

Схема проведения исследования по визитам

Визиты	Д-14	Д0	М1	М2	М3	М4
Информированное согласие	+					
Анамнез	+					
АД, ЧСС, МТ	+	+	+	+	+	+
Сопутствующая терапия	+	+	+	+	+	+
Приверженность лечению			+	+	+	+
Клинический анализ крови		+				+
АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП		+				+
ОХС, ЛВП, ТГ		+				+
Na ⁺ , K ⁺ , общий белок, креатинин, мочевая кислота, глюкоза плазмы натощак		+				+
ЭКГ		+				+
Глазное дно, если последнее исследование было < 6 месяцев до визита Д-14		+				+
КЖ		+				+

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ОХС — общий холестерин; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование (n=667)

Показатель	Число больных /среднее значение
Мужчин/женщин	249 (36,7%)/ 428 (63,3%)
Возраст, лет	54,4±11,3
ИМТ, кг/м ²	29,3±4,2
Ожирение	277 (40,9%)
Избыточная МТ	280 (41,3%)
Основные ФР	
Мужчин > 55 лет	111 (44,5%)
Женщин > 65 лет	105 (24,5%)
Курение	152 (22,5%)
ОХС > 6,5 ммоль/л	197 (29,1%)
Семейный анамнез ССЗ	415 (61,3%)
Наличие ПОМ*	405 (59,8%)
ГЛЖ	346 (51,1%)
Протеинурия или микроальбуминурия	62 (9,2%)
Креатининемия	3 (0,4%)
Признаки наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях	44 (6,5%)
Ангиопатия сетчатки	260 (38,4%)
АКС*	81 (12,0%)
Инсульты или ТИА	23 (3,3%)
ИБС (ИМ, стенокардия или АКС)	70 (10,3%)
Поражение почек (ХПН)	7 (1,0%)
Болезни периферических сосудов (облитерирующий атеросклероз)	16 (2,2%)
Тяжелая ангиопатия сетчатки	9 (1,3%)
СД	30 (4,4%)
Длительность АГ, мес.	93±84

Примечание: * — рассчитано только для тех пациентов, у которых данный параметр известен; ИМТ — индекс МТ; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АКС — ассоциированные клинические состояния; ТИА — транзиторная ишемическая атака; СД — сахарный диабет; АКС — аортокоронарное шунтирование; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Терапия АГ на момент скрининга. Антигипертензивную терапию до включения в исследование получали 496 (73,3%) больных, в т.ч. монотерапию — 306 (61,7%), комбинированную терапию из 2 препаратов — 170 (34,3%), 3 и более препаратов — 20 (4%) пациентов. Однако у 354 (71,3%) больных лечение не было эффективным, и у 61 (13%) появились проблемы с переносимостью терапии. 181 (26,7%) пациент был включен в исследование без предшествующей антигипертензивной терапии.

У 109 (16%) больных в течение исследования использовалось сопутствующее лечение: чаще всего пациенты получали противодиабетические препараты — 29 (26,6%), статины — 16 (14,7%), аспирин — 12 (11%), предуктал — 4 (3,7%), тиреоидные гормоны — 4 (3,7%), противоязвенные средства — 7 (6,4%). 259 (38,3%) пациентов соблюдали диету, рекомендуемую при АГ.

Средний уровень АД на визите Д0 составил 155,8±11,3/95,7±7,1 мм рт.ст. в положении сидя и 154,6±11,4/94,3±6,7 мм рт.ст. в положении стоя. ЧСС — 71,1±11,3 и 73,9±7,2 уд./мин., соответственно.

Результаты

Анализ эффективности терапии.

Динамика АД по всей группе представлена на рисунке 1. На протяжении исследования отмечалось существенное прогрессирующее снижение уровня АД. В таблице 3 суммируются доли больных, получавших различные дозы

исследуемых препаратов на каждом визите. С учетом того, что все пациенты к моменту окончания исследования находились на различных дозах препаратов в зависимости от реакции на лечение, был выполнен отдельный анализ динамики АД в подгруппах монотерапии рилменидином в дозах 1 и 2 мг (первый и второй дозовые уровни, соответственно) и комбинированной терапии в дозах амлодипина 2,5 и 5 мг (третий и четвертый дозовые уровни).

К визиту М1 на 1 дозовом уровне рилменидина достигли целевого АД 158 (23,3%) пациентов. У остальных больных доза была увеличена до 2 мг/сут. Изменения параметров гемодинамики у пациентов, оставшихся до окончания исследования на 1 дозовом уровне, отражены в таблице 4. Суммарное снижение АД составило в этой подгруппе 21,8 мм рт.ст. к визиту М4 для САД и 12,6 мм рт.ст. для ДАД. ЧСС у этих пациентов незначительно снизилась к визиту М1 и в дальнейшем существенно не менялась. На визите М1 выбыли 28 (4,1%) больных, из них по причине побочных эффектов — 13 (1,9%).

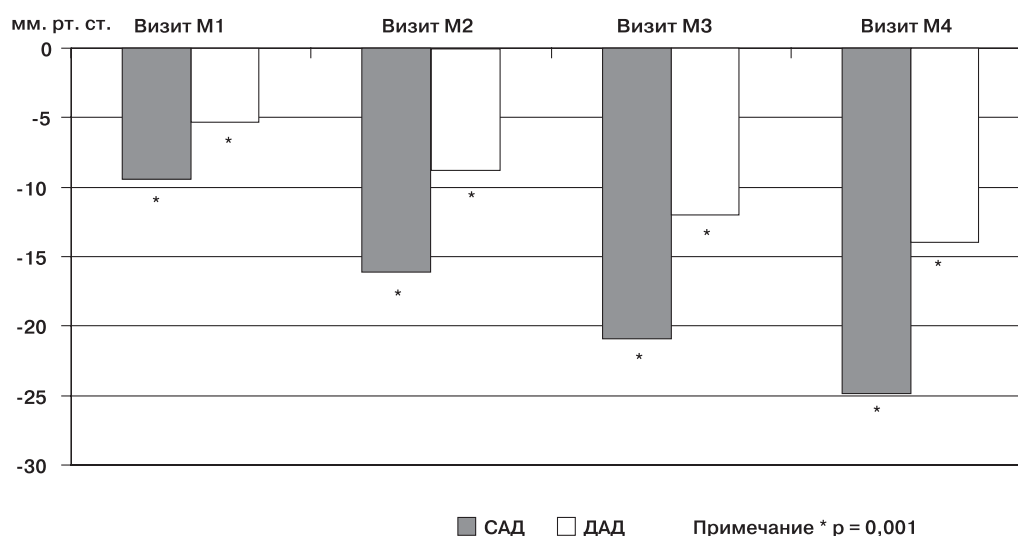


Рис. 1 Динамика АД по визитам (вся группа).

Таблица 3

Число больных (n), находившихся на различных дозовых режимах во время исследования

Визит	1 мг/сут. рилменидин	2 мг/сут. рилменидин	2 мг/сут. рилменидин + 2,5 мг/сут. амлодипин	2 мг/сут. рилменидин + 5 мг/сут. амлодипин
М1 (n=667)	667			
М2 (n=649)	158 (24,3%)	491 (75,7%)		
М3 (n=630)	138 (21,9%)	176 (27,9%)	316 (50,2%)	
М4 (n=610)	128 (21,0%)	162 (26,6%)	132 (21,6%)	188 (30,8%)

Визит М2 был выполнен 649 пациентами. На этом визите к терапии был добавлен амлодипин 2,5 мг/сут. 316 (48,7%) больным. Всего на визите М2 достиг целевого АД 301 больной (46,4%). Динамика АД и ЧСС на протяжении исследования у пациентов, которым доза рилменидина была увеличена до 2 мг/сут. и дальнейшая титрация дозы не проводилась, представлена в таблице 5. Достигли целевого АД на 2 дозовом уровне Альбарела® 180 (27,7%) пациентов. Суммарное снижение АД в этой подгруппе составило 28,1 мм рт.ст. для САД и 15 мм рт.ст.

для ДАД. Величина АД в этой подгруппе также оставалась стабильной до конца исследования. Следует отметить, что у 16 пациентов доза была увеличена с 1 до 2 мг/сут. рилменидина на визите М2. На визите М2 терапия была прекращена у 19 больных (3,1%), из них по причине побочных эффектов только у 3 (0,4%).

Следующий визит М3 был выполнен у 630 пациентов. На этом визите достигли целевого АД на комбинированной терапии в дозе 2 мг/сут. рилменидина и 2,5 мг/сут. амлодипина 107 пациентов – 33,9% от общего числа больных, получав-

Таблица 4

Изменения показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 1 – 1 мг/сут. Альбарела® (n=128)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	147,3±9,6	91,8±10,7		64,4±5,6
М1	130,1±8,0*	81,5±5,7*	- 17, 2/-10,3	61,6±7,0*
М2	125,5±13,2*	79,2±5,8*	- 11,0/-2,3	60,8±8,1
М3	124,8±7,5	78,1±6,6	- 0,7/-1,1	59,9±7,7
М4	125,5±7,2	77,6±6,1	+0,7/-0,6	60,3±5,9

Примечание: * – p<0,01 по сравнению с предыдущим визитом.

Таблица 5

Изменения показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 2 – 2 мг/сут. Альбарела® (n=162)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	154,2±8,8	94,3±6,1		72,6±7,9
М1	143,6±10,7*	88,7±6,2*	- 10,7*/-5,6*	70,4±10,1*
М2	132,6±6,2*	82,7±5,2*	- 11,0*/-6,0*	69,3±8,0*
М3	129,2±6,5*	80,8±5,9*	- 3,4*/-1,9	69,1±12,2
М4	126,2±7,8*	79,3±5,4	- 3,0/-1,5	68,1±13,4

Примечание: * – p<0,01 по сравнению с предыдущим визитом.

ших комбинированную терапию. Динамика АД и ЧСС по визитам в этой подгруппе представлена в таблице 6. Суммарное снижение АД в этой подгруппе составило 27,6 мм рт.ст. для САД, из них 13,6 мм рт.ст. после перехода на комбинированную терапию, и 14,6 мм рт.ст. для ДАД – 8,2 мм рт.ст. за счет присоединения амлодипина 2,5 мг/сут. Увеличение дозы Кардилопина® до 5 мг потребовалось у 188 (29,8%) больных. Всего к визиту М3 достигли целевого АД 442 (70%) больных. Терапия была прекращена у 20 (3,2%) больных, из них по причине побочных эффектов у 4 (0,6%).

Визит М4 (заключительный) был выполнен 610 пациентами. Достигли целевого АД на максимально предусмотренных в исследовании до-

зах препаратов 92 больных – 48,9% из тех, кому была увеличена доза амлодипина. Динамика АД и ЧСС на протяжении исследования в этой подгруппе отражена в таблице 7. Снижение АД в этой подгруппе пациентов составило в целом за 4 месяца терапии 22,6 мм рт.ст для САД и 12,7 мм рт.ст. для ДАД; ЧСС существенно не менялась.

Рисунок 2 иллюстрирует долю больных с целевыми значениями АД на каждом визите. Всего к визиту М4 достигли целевых значений АД 534 больных (87,5%). Приверженность терапии была достаточно высокой на протяжении всего исследования и составила > 90%.

По оценке врачами эффекта терапии в сравнении с предшествующим лечением 203

Таблица 6

Изменения показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 3 – 2 мг/сут. Альбарел® + 2,5 мг/сут. Кардилопин® (n=132)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	158,7±10,3	96,8±6,1		72,2±10,2
М1	150,1±11,1	92,9±6,9	-8,7*/-3,9*	70,8±7,9
М2	144,1±8,1	90,2±5,8	-6,0*/-2,7*	70,4±11,0
М3	134,9±6,9	82,8±6,2	-9,8*/-7,6*	70,3±10,8
М4	131,1±6,9	82,2±5,9	-3,8*/-0,6	70,1±9,6

Примечание: * - p<0,01 по сравнению с предыдущим визитом.

Таблица 7

Изменение показателей гемодинамики у пациентов на дозовом уровне 4 – 1 мг/сут. Альбарел® + 5 мг/сут. Кардилопин® (n=188)

Визит	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Динамика	ЧСС, уд./мин.
Д0	161,6±12,4	98,1±6,4		73±11,0
М1	157,6±11,4	95,3±6,6	- 4,0*/-2,8	72±9,3
М2	152,9±9,8	92,9±6,8	- 4,7*/-2,4*	71,3±9,5
М3	147,1±8,4	90,3±6,7	-5,8*/-2,6*	71,0±10,1
М4	139,4±10,5	85,4±6,5	-7,7*/-4,9*	70,5±11,2

Примечание: * - p<0,01.

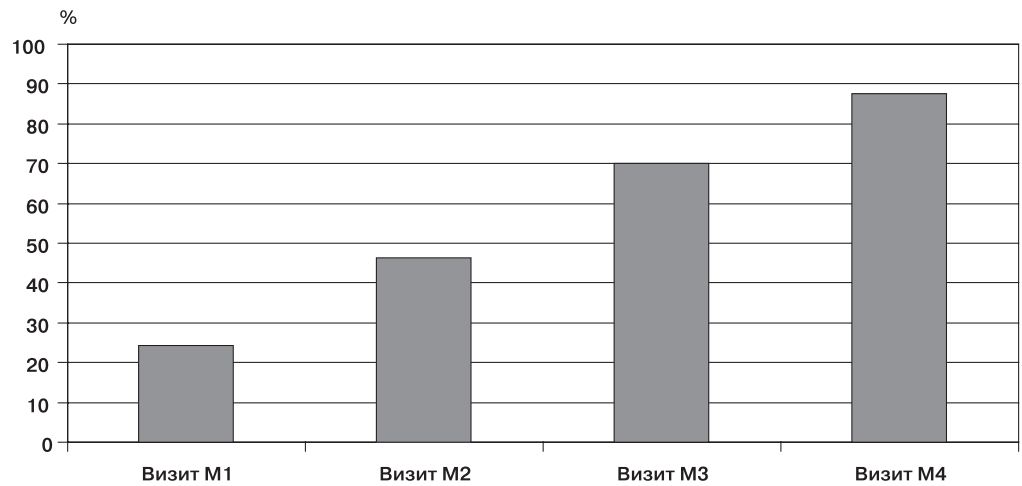


Рис. 2 Доля больных, достигших целевого АД.

(33,3%) оценили эффект как очень хороший, 302 (49,5%) – как хороший, 92 (15,1%) – как удовлетворительный и 13 (2,1%) – без эффекта. Переносимость терапии рассматривали как очень хорошую – 230 (37,7%), хорошую – 322 (52,8%), удовлетворительную – 55 (9%) и плохую – 2 (0,3%).

Субъективно эффект терапии, по сравнению с предшествующим лечением, 194 (31,8%)

больных оценили как очень хороший, 339 (55,6%) как хороший, 64 (10,5%) – как удовлетворительный и 10 (1,6%) посчитали лечение неэффективным. 432 (70,8%) больных выразили желание в последующем продолжить лечение исследуемыми препаратами (рисунки 3-6). Необходимо отметить, что данные, приведенные на рисунках 3-6, относятся только к пациентам, прошедшим визит М4.

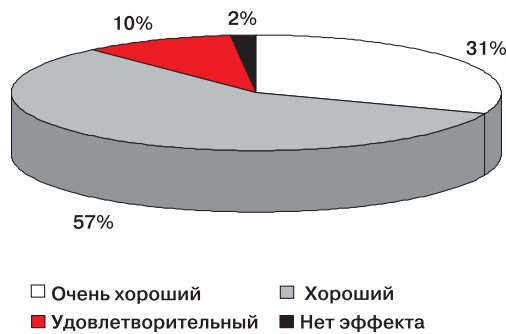


Рис. 3 Субъективная оценка пациентами эффективности терапии.

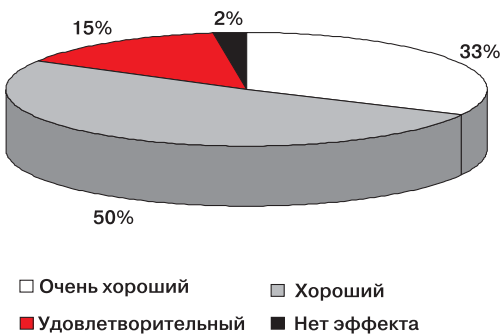


Рис. 4 Оценка врачами эффекта терапии.

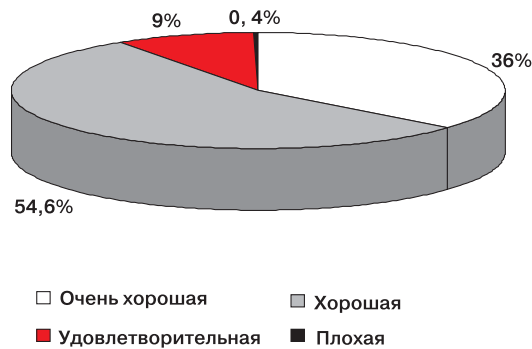


Рис. 5 Оценка врачами переносимости терапии.

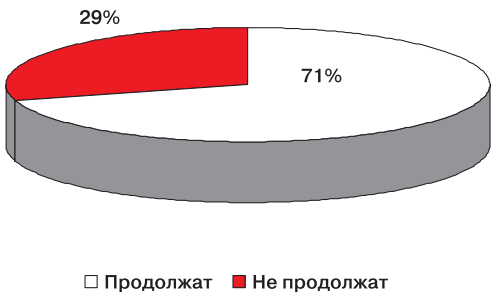


Рис. 6 Желание продолжить терапию Альбарелом® по окончании исследования.

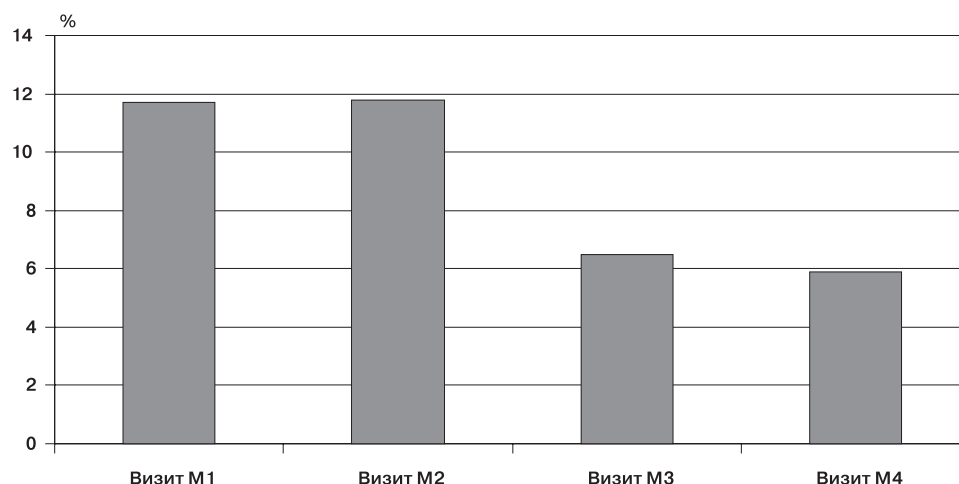


Рис. 7 Количество пациентов (%), у которых наблюдались побочные эффекты.

Побочные эффекты терапии наблюдались всего у 11,9% больных, но лишь у 4,4% это потребовало отмены лечения и прекращения участия в исследовании. При этом максимальное число побочных эффектов зафиксировано на визите М1, в дальнейшем за счет исключения больных с побочными эффектами их число уменьшилось и не нарастало даже при переходе на комбинированную терапию (рисунок 7). Характер побочных эффектов приведен в таблице 8. Среди них чаще отмечались сухость во рту и сонливость.

Таблица 8

Характер побочных эффектов	
Сухость во рту	50 (9,3%)
Сонливость, заторможенность	12 (1,9%)
Слабость	14 (2,2%)
Головная боль	14 (2,2%)
Аллергические реакции	3 (0,4%)
Боли в животе	3 (0,4%)
Кашель, ОРВИ	3 (0,4%)
Бессонница	1 (0,1%)
Отеки голеней (визит М3)	1 (0,1%)
Выход из исследования по причине побочных эффектов	28 (4,4%)

Обсуждение

АЛБТАИР — первое, крупное, многоцентровое исследование применения рилменидина, выполненное в российской популяции. Это исследование открытое и неконтролируемое; в его задачи не входило сравнение эффективности терапии рилменидином с другими классами антигипертензивных средств. Ранее было выполнено большое количество работ по сравнительной эффективности монотерапии рилменидином, которые продемонстрировали сопоставимую эффективность с другими препаратами цент-

рального действия (метилдопа, клонидин), празозином, нифедипином, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторами, диуретиками [11, 14].

В отношении эффективности и переносимости рилменидина больными АГ, было выполнено несколько крупных проектов на других популяциях. В 1988г опубликованы результаты исследования по оценке эффективности рилменидина в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами у больных в широком возрастном диапазоне 22-80 лет [15]. Длительность терапии в этой работе существенно превышала настоящее исследование, но объем выборки был небольшим — 317 пациентов, из них 269 на монотерапии. В данном исследовании среднее снижение АД составило в различных группах 21-22 мм рт.ст. для САД, что сопоставимо с результатами, полученными в ходе проекта АЛБТАИР. Наиболее крупным исследованием, касающимся эффективности и переносимости рилменидина, был многоцентровой проект с участием 18235 пациентов, которые наблюдались 2072 врачами [16]. Следует отметить, что в отличие от настоящего исследования АЛБТАИР, исходный уровень АД в проекте [16] был выше и составил 175/102 мм рт.ст., что привело к тому, что степень снижения АД на монотерапии была несколько большей, чем по данным АЛБТАИРА — 27-28 мм рт.ст. для САД и 19-20 мм рт.ст. для ДАД в различных возрастных группах. В остальном эффективность и переносимость препарата в российской популяции оказались сопоставимыми с другими странами Европы.

При анализе подгрупп больных, получавших различные дозы препаратов, отчетливо видно,

что, чем большие дозы требовались для достижения целевого АД, тем более высокими были исходные величины АД на визите Д0. В таблице 6 представлены данные по всем пациентам, получавшим максимально предусмотренные дозы, включая больных, которые не достигли целевых значений АД. Этим объясняется менее выраженное снижение АД в этой подгруппе по сравнению с остальными.

Анализ динамики АД в первой и второй подгруппах (таблицы 4,5) свидетельствует о том, что среди пациентов, реагирующих на монотерапию рилменидином, эффект сохраняется на протяжении 4 месяцев лечения и даже несколько нарастает со временем. Эти данные имеют существенное практическое значение и еще раз подтверждают, что максимальный эффект терапии данным классом препаратов развивается на протяжении достаточно большого отрезка времени.

Одной из существенных особенностей проекта АЛbТАИР является оценка эффекта комбинированной терапии с амлодипином. Ранее в большинстве работ изучалась комбинация рилменидина с диуретиками, ИАПФ [11,14]. Только в упомянутом ранее исследовании [16] 4% врачей назначали совместно с рилменидином антагонисты кальция, но отдельного анализа данной подгруппы не проводили. Считается, что агонисты имидазолиновых рецепторов можно использовать в комбинации практически со всеми классами антигипертензивных препаратов, включая β -адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний.

Проведенное исследование показало, что комбинация рилменидина с амлодипином позволяет повысить долю больных, достигающих целевых значений АД на 33,9% при назначении дозы в 2,5 мг/сут. и на 66,1% при увеличении дозы амлодипина до 5 мг/сут., которая не является максимальной. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой эффективности подобной комбинации и позволяют рекомендовать ее для широкого применения на практике. Следует иметь в виду,

что переход на комбинированную терапию не сопровождается существенным увлечением числа побочных эффектов, что также может служить доводом в пользу назначения подобной комбинации.

Результаты проведенного исследования также представляют интерес с позиций анализа отношения больных к лечению. Препараты центрального действия занимают незначительную долю среди используемых в России. В то же время, подавляющее большинство участников исследования отметили желание продолжить терапию рилменидином по окончании проекта и считали терапию, получаемую во время исследования, более эффективной в сравнении с проводимой ранее, что свидетельствует о необходимости расширения сферы использования данного класса препаратов.

Заключение

Основные результаты исследования АЛbТАИР свидетельствуют о том, что назначение рилменидина больным АГ I-II степеней сопровождается достижением целевых значений АД в 46,6% случаев в условиях хорошей переносимости лечения. Отказ от терапии по причине побочных эффектов не превышал 4%, что сопоставимо с эффектом плацебо. Комбинированная терапия рилменидином и амлодипином сопровождалась увеличением числа «респондеров» до 87,5% на фоне отсутствия существенного роста побочных эффектов.

Анонс предстоящих публикаций

Исследование АЛbТАИР позволяет оценить результаты, полученные в различных подгруппах и, прежде всего, эффективность лечения у больных различного возраста, эффекты терапии на углеводный и липидный обмены у больных с нормальной и избыточной МТ, отдельный анализ эффективности при СД. Подробные результаты углубленного анализа полученных данных, в т.ч. частоты и выраженности побочных явлений терапии, будут опубликованы в течение 2006г.

Литература

1. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
2. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
3. Bousquet P. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamine and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 232-6.
4. Guynet PG. Do imidazoline binding sites play a role in the efficacy of clonidine and related centrally acting antihypertensive drugs? *Am J Physiol* 1997; 273: R1580-4.
5. Ernsberger P, Haxhiu MA. The I1-imidazoline binding site is also functional receptor mediating vasodepression via the ventral medulla. *Am J Physiol* 1997; 273: R1572-9.
6. Bousquet P, Dontenwill M, Grenay H, Feldman J. Imidazoline Receptors in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(Suppl. 4): 21-5.
7. Krentz AJ, Evans AJ. Selective Imidazoline Receptors Agonists for Metabolic Syndrome. *Lancet* 1998; 351: 152-4.
8. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989; 298: 1152-7.
9. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артер гипертензия* 2000; 7/1, приложение.
10. Koldas L, Ayan F, Ikitimur B. Short term effects of rilmenidine on left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in patients with essential hypertension. *Jpn Heart J* 2003; 44: 693-704.
11. Farsang C, Lengyel M, Borbas S, et al. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). *Curr Med Res Opin* 2003; 19(3): 205-17.
12. Sadowski Z, Azweld H, Kuch-Wocail, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl. 3): S29-35.
13. Anichkov DA, Shastak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipids and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res* 2005; 21: 113-9.
14. Небиеридзе Д.В. Рилменидин — один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии. *Артер гипертензия* 2002; 8(4): 147-50.
15. Beau B, Mahieux F, Paraire M, et al. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61(7): 95D-102.
16. Luccioni R. Efficacy and Acceptability of Rilmenidine in 18235 Patients over One Year. *Presse Med* 1995; 124: 1827-64.

*Группа исследователей, принимавших участие в проекте: Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Ю.В. Свиричев (Санкт-Петербург), С.Ю. Марцевич, Г.Ш. Малкиман, Н.В. Пушкарева, Д.В. Небиеридзе, Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, В.В. Фомин, Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская (Москва), С.В. Недогода, В.В. Цома, Т.А. Чаляби (Волгоград), А.С. Галявич (Казань), Э.Г. Волкова (Челябинск), З.Г. Бондарева (Новосибирск), П.Я. Довгалецкий, М.Р. Шамьюнов (Саратов), О.А. Хрусталева (Ярославль), Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону), Л.И. Гапон (Тюмень), И.А. Велижанина (Тюмень).

Поступила 13/12-2005

Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией

В.Б. Мычка, К.М. Мамырбаева, В.П. Масенко, В.Б. Сергиенко И.Е. Чазова

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

Fixed dose combination of perindopril with indapamide in primary prevention of cerebrovascular complications among patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

V.B. Mychka, K.M. Mamyrbayeva, V.P. Masenko, V.B. Sergienko, 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. Изучить влияние монотерапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом (Нолипрелом®) в течение 24 недель на показатели суточного мониторирования (СМ) артериального давления (АД), углеводного, липидного, пуринового обменов, чувствительности тканей к инсулину, состояние перфузии головного мозга у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ) и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 26 пациентов с мягкой и умеренной АГ и МС. Всем больным назначали Нолипрел® или Нолипрел® форте по 1 таблетке утром. Исходно и через 24 недели терапии всем пациентам выполняли СМАД, ручное измерение АД, исследование углеводного и липидного обменов, а также определяли чувствительность периферических тканей к инсулину. Исходно и через 24 недели всем пациентам проводили скintiграфию головного мозга для оценки состояния его перфузии.

Результаты. На фоне терапии Нолипрелом® отмечено достижение целевого уровня АД у 84% пациентов, произошло достоверное снижение практически всех средних показателей суточного профиля АД. Достоверно улучшились характеристики липидного обмена, снизился уровень гликемии, увеличился исходно пониженный индекс чувствительности к инсулину. У всех пациентов улучшились исходно выявленные значимые нарушения перфузии головного мозга обоих полушарий.

Заключение. Терапия Нолипрелом® у пациентов с АГ и МС сопровождалась не только снижением АД, но и улучшением функции эндотелия сосудов, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и позитивными метаболическими эффектами, что привело к значимому улучшению перфузии головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, цереброваскулярные осложнения, Нолипрел®.

Aim. To study 24-week Fixed dose combination of perindopril with indapamide (Noliprel®) therapy effects on parameters of 24-hour blood pressure monitoring (BPM), carbohydrate, lipid, and purine metabolism, tissue insulin sensitivity, and cerebral perfusion in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Twenty-six patients with mild to moderate AH and MS participated in the study. All patients were administered Noliprel® or Noliprel® Forte (one tablet per day, in the morning). At baseline and 24 weeks later, all patients underwent 24-hour BPM, manual BP measurement, carbohydrate and lipid metabolism, peripheral tissue insulin sensitivity assessment, as well as cerebral scintiography, for cerebral perfusion assessment.

Results. Noliprel® therapy was associated with target BP level achievement in 84% of the patients, and significant decrease in virtually all mean circadian BP profile parameters. Lipid metabolism parameters substantially improved, glycemia level decreased, initially reduced insulin sensitivity index increased. In all participants, bilateral cerebral perfusion, severely impaired at baseline, substantially improved.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (095) 414-66-96

e-mail: mychka@moscow.portal.ru

Conclusion. Noliprel® therapy in patients with AH and MS was associated with BP reduction, together with endothelial function improvement, peripheral tissue insulin sensitivity increase, and positive metabolic effects, that resulted in substantial improvement of cerebral perfusion.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, cerebrovascular complications, Noliprel.

У больных с метаболическим синдромом (МС) риск развития мозгового инсульта (МИ) в 7 раз выше, чем в популяции. Одной из наиболее частых причин развития МИ, особенно при отсутствии гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий является хроническое снижение мозгового кровотока (МК) вследствие реакции микроциркуляторного русла головного мозга на повышение артериального давления (АД). У больных АГ мозговой кровоток понижен. Хроническое повышение АД приводит к спазму мозговых сосудов и снижению перфузии головного мозга. Высокая степень риска МИ обусловлена также наличием таких симптомов как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, каждый из которых является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска. В связи с этим актуальным является поиск эффективных средств первичной медикаментозной профилактики МИ. В настоящее время недостаточно изучено влияние различных классов антигипертензивных препаратов на МК.

Несколько лет назад считалось необходимым начинать лечение АГ с назначения одного препарата, и, лишь при неэффективности монотерапии, решался вопрос о назначении дополнительного антигипертензивного лекарства. В последние годы взгляд на комбинированную терапию АГ существенно изменился, и сейчас назначают 2 препарата уже на первом этапе медикаментозного лечения [1]. Одной из групп пациентов с АГ, которым можно назначить комбинированную терапию сразу после установления повышенного АД, являются больные с МС и сахарный диабет типа 2. Известно, что течение АГ у этого контингента больных отличается большой «рефрактерностью» к проводимой антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов-мишеней; назначение только одного антигипертензивного средства у таких пациентов редко позволяет достичь желаемого результата.

Таким образом, рациональная, комбинированная терапия позволяет получить хороший антигипертензивный эффект, который сочетается с отличной переносимостью и абсолютной безопасностью лечения.

Комбинированная терапия АГ становится все более распространенной; в последние годы был создан целый ряд фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, содержащих в одной таблетке два лекарства. К преимуществам таких лекарственных форм относятся:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению;
- потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в данную комбинированную лекарственную форму;
- увеличение числа пациентов, «отвечающих» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов;
- уменьшение частоты побочных эффектов как за счет того, что дозы, входящие в состав препарата, невелики, так и за счет взаимной нейтрализации побочных эффектов;
- уменьшение стоимости лечения, т.к. цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость их компонентов, выписываемых отдельно.

Одной из наиболее популярных и патогенетически обоснованных комбинаций для лечения больных с МС является комбинация диуретика и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ способен в той или иной мере нивелировать негативные эффекты мочегонных препаратов. Наиболее удачной комбинацией является фиксированный препарат – Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция), сочетающий ИАПФ периндоприл и метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик индапамид. Нолипрел® оказывает плавный антигипертензивный эффект, обладает выраженными кардио-, нефро- и ангиопротективными свойствами. Однако недостаточно изучены метаболические эффекты Нолипрела® и его влияние на МК у больных с МС. Это послужило основанием для исследования, цель которого состояла в изучении влияния терапии Нолипрелом® и Нолипрелом® форте (периндоприл 2-4 мг и индапамид 0,625-1,25 мг) на протяжении 24 недель на показатели суточно-

го мониторингирования (СМ) АД, углеводного, липидного, пуринового обменов, чувствительности тканей к инсулину, состояния перфузии головного мозга у больных мягкой и умеренной АГ с МС.

Материал и методы

В исследовании участвовали 26 человек (11 мужчин и 15 женщин). У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу разной степени выраженности. Средняя масса тела (МТ) составляла $98,6 \pm 11,1$ кг, индекс МТ (ИМТ) — $37,4 \pm 4,9$ кг/м², окружность талии (ОТ) — $102,3 \pm 2,2$ см. У 15 пациентов было выявлено НТГ, у остальных гипергликемия натощак. Все пациенты страдали мягкой или умеренной АГ. За 7 дней до лечения была отменена предыдущая антигипертензивная терапия. Исходно Нолипрел® назначали в дозе 1 таблетка утром. При необходимости для достижения целевого уровня АД Нолипрел® заменяли на Нолипрел® форте.

СМАД выполнено всем больным до лечения и через 24 недели терапии Нолипрелом®. На 2, 4 неделях приема препарата производили трехкратное рутинное измерение АД с интервалом в 3–5 минут.

До начала исследования и через 24 недели всем больным определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), печеночных ферментов, проводили тест толерантности к глюкозе (ТТГ) и инсулин-модифицированный внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ) для определения чувствительности периферических тканей к инсулину с применением минимальной модели Бергмана. Исходно и через 24 недели всем пациентам проводили сцинтиграфию головного мозга для оценки состояния его перфузии.

АД определялось методом СМАД портативной автоматической системой (монитор АВРМ-02, «Medites» Венгрия) с периодичностью измерений 15 мин. в дневные часы и 30 мин. в ночные часы. Анализировались следующие показатели: среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД) за сутки, день и ночь.

Концентрации ОХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы DIASYS на автоанализаторе HITACHI. Уровень ХС ЛВП определяли тем же методом, что и уровень ОХС после осаждения из сыворотки ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) фосфорно-вольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W, et al. 1972:

$$XС\ ЛНП = XС - (ТГ : 2,2 + XС\ ЛВП).$$

Уровень глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRES PLUS.

Концентрации инсулина и С-пептида определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов INSULIN IRMA и C-PEPTIDE RIA фирмы «LABODIA» (Швейцария). Расчет результатов производили на «Гамма-счетчике 1272» (Россия). Чувствительность тканей к инсулину (Si) оценивалась в ходе проведения ВГТТ. Полученные результаты обрабатывались с помощью программы «MIN MOD» Bergman N.

Перфузия головного мозга исследовалась методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием двухдетекторной гамма-камеры «E-Sam» с параллельным коллиматором высокого разрешения. Томография осуществлялась по нециркулярной орбите на

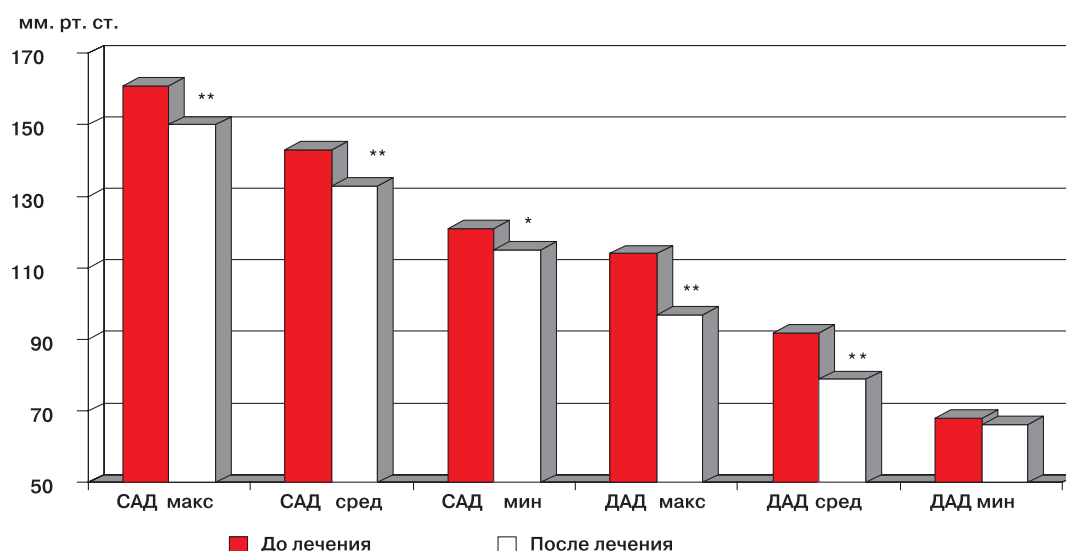
360 градусов в 128 проекциях. Матрица — 128x128. Радиофармпрепарат (РФП) — ^{99m}Tc — НМРАО вводили пациентам внутривенно за 10 мин. до исследования активностью 25mCi (555MBq). Результаты обрабатывались по программе «Brain Quantification», позволяющей определять распределение активности РФП по отделам головного мозга и вычислять межполушарную асимметрию. Оценка перфузии производилась по зонам коры больших полушарий головного мозга, в мозжечке и проекциях таламических ядер по сцинтиграммам в поперечной, фронтальной и сагитальной проекциях. Межполушарная асимметрия оценивалась на поперечных и фронтальных срезах по 7 секторам в каждом полушарии головного мозга. Асимметрия до 12% включительно была принята за физиологическую норму.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 5». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по критерию Wilcoxon. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

При офисном измерении АД отмечено достижение целевого уровня ($<140/90$ мм рт.ст.) у 22 пациентов (84%), принимавших Нолипрел®. Результаты СМАД также продемонстрировали достоверное снижение практически всех средних показателей суточного профиля АД (рисунок 1). Достоверно снизились показатели максимального САД со $160,9 \pm 9,7$ до $150 \pm 7,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД со $114,6 \pm 13,6$ до $97,4 \pm 5,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), средних САД со $143,3 \pm 10,1$ до $133,8 \pm 6,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД с $91,9 \pm 9,7$ до $78,9 \pm 3,7$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и минимального САД со $121,9 \pm 11$ до $115,4 \pm 12,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Показатели суточного индекса (СИ) до начала терапии отражали недостаточную степень ночного снижения АД. Через 24 недели на фоне терапии Нолипрелом® отмечалось достоверное повышение показателей СИ до нормальных значений (рисунок 2): СИ САД с $5,9 \pm 4,8\%$ до $12,1 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$) и СИ ДАД с $8,3 \pm 6,3\%$ до $12,3 \pm 5\%$ ($p < 0,001$). В назначении Нолипрела® форте нуждалось 12 человек; 14 пациентам достаточно было приема Нолипрела® для достижения целевого уровня АД.

На фоне терапии Нолипрелом® содержание глюкозы натощак снизилось достоверно с $6,7 \pm 1,3$ ммоль/л до $6,2 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,01$) через 6 месяцев (рисунок 3). Уровень глюкозы через 2 часа на фоне ТТГ также достоверно снизился с $8,9 \pm 1,7$ ммоль/л до $7,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,01$) через 6 месяцев лечения. Концентрация мочевой кислоты существенно не изменилась на фоне проводимого лечения. Достоверной динамики в содержании ОХС и ТГ на фоне терапии Нолипрелом® не было: концентрация

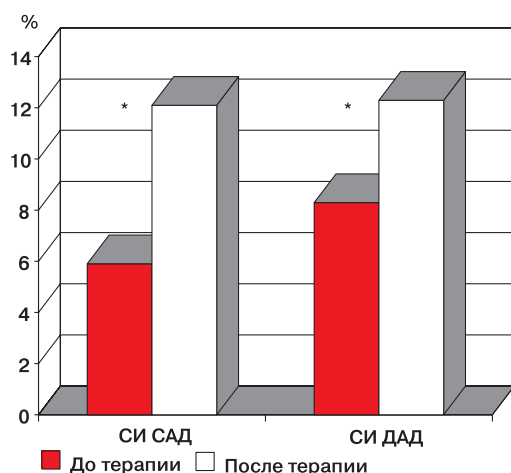


Примечание: * – $<0,05$, ** – $<0,001$.

Рис. 1 Динамика показателей СМАД на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.

ОХС до лечения составляла $6,2 \pm 0,8$ ммоль/л, после – $6,1 \pm 0,8$ ммоль/л, ТГ – $2,4 \pm 1,0$ ммоль/л и $2,3 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно. Уровень ХС ЛНП снизился достоверно с $4,5 \pm 0,6$ до $4,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,01$) соответственно, а концентрация ХС ЛВП увеличилась достоверно с $1,2 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 6 месяцев (рисунок 4). Исходно сниженный Si увеличился достоверно с $0,2 \pm 0,4 \cdot 10^{-4}$ до $1,1 \pm 0,1 \cdot 10^{-4} \text{ мин}^{-1} (\text{мкЕдмл})^{-1}$ ($p < 0,05$), что указывает на улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину (рисунок 5).

Переносимость лечения была хорошей, у всех пациентов отсутствовали нежелательные явления, а также клинически значимые изменения уровней K^+ и Na^+ в крови.

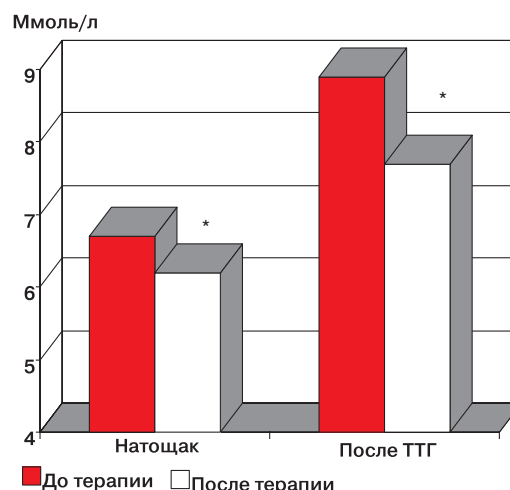


Примечание: * – $<0,0001$.

Рис. 2 Динамика СИ на фоне терапии Нолипрелом® в течение 24 недель.

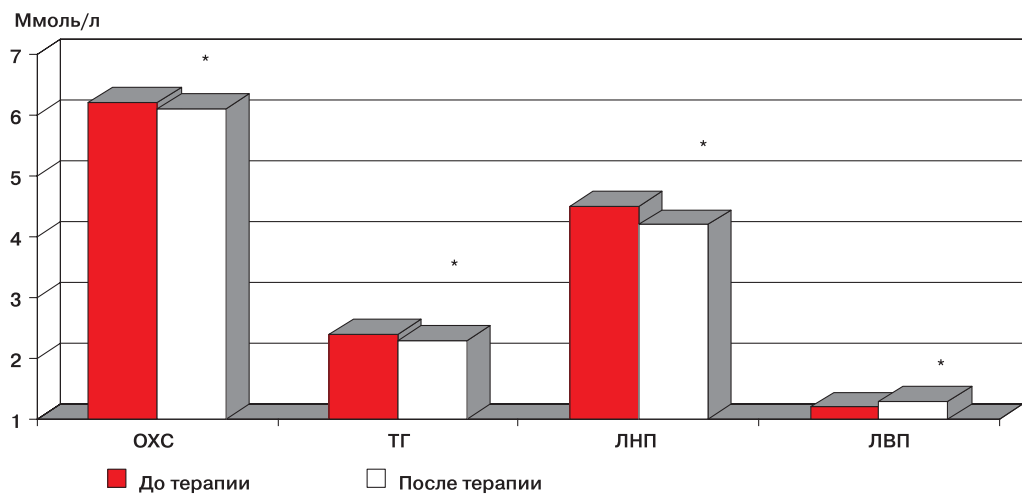
Исходно, у всех обследуемых имели место значимые нарушения перфузии головного мозга обоих полушарий, наиболее выраженные в затылочно-теменных отделах справа и слева (рисунок 6).

Через 24 недели терапии Нолипрелом® на фоне значительного снижения уровня АД, улучшения показателей липидного и углеводного обмена у всех пациентов отмечалось повышение уровня накопления РФП в зонах с дефектами перфузии, что указывало на улучшение микроциркуляции головного мозга. Достоверно увеличились показатели перфузии в затылочно-теменных, теменных, височно-теменных, лобно-височно-теменных и лобно-теменных областях слева. Исходно повышенный показа-



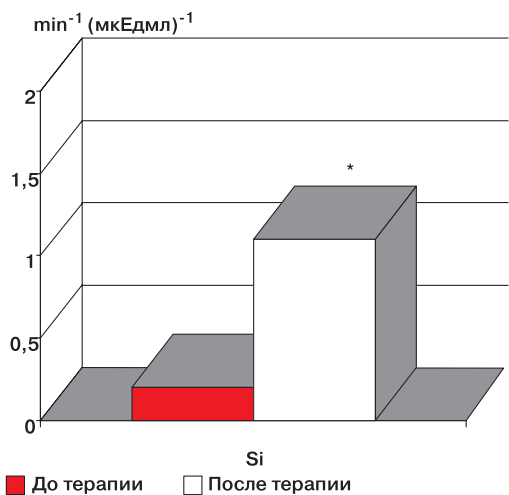
Примечание: * – $<0,01$.

Рис. 3 Динамика уровня глюкозы крови на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.



Примечание: * — <0,01.

Рис. 4 Динамика уровня липидов на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.



Примечание: * — <0,05.

Рис. 5 Динамика ИР на фоне 24-недельной терапии Нолипрелом®.

тель межполушарной асимметрии на фоне терапии Нолипрелом® снизился до нормального значения (таблица 1).

Обсуждение

Терапия Нолипрелом® (фиксированной, комбинацией ИАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида) оказала наряду с выраженным антигипертензивным эффектом положительное влияние на показатели метаболизма углеводов, липидов и чувствительности периферических тканей к инсулину, а также на состояние перфузии головного мозга. Такие позитивные эффекты Нолипрела® обусловлены присутствием в комбинации ИАПФ периндоприла, который, как показали ранее проведенные исследования, способен улучшать углеводный, липидный обмены, повышать чувствительность тканей к инсулину и позитивно влиять на МК [2,3]. Результаты исследования PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) продемонстрировали значительное снижение риска МИ у больных, принимавших периндоприл и пе-

Таблица 1

Показатели перфузии головного мозга до и через 24 недели после лечения Нолипрелом®

	Слева			Справа		
	До	После	р	До	После	р
Затыл-тем	64,8±7,9	69,2±4,4	<0,01	63,7±8,2	68,5±2,9	<0,01
Теменные	69,9±10,8	72,8±1,3	<0,01	64,6±8,5	72,1±2,2	<0,01
Височные	78,3±4,18	80,4±5,3	Нд	74,5±4,7	76,1±5,3	Нд
Вис-теменные	66,7±8,1	77,3±5,12	<0,01	75,4±9,5	78,1±10,61	Нд
Лоб-вис-теменн	66,7±9,7	69,1±9,7	<0,05	70,5±1,3	79,9±3,11	<0,05
Лобно-теменные	68,6±9,5	74,3±5,11	<0,05	74,2±5,8	76,9±7,2	Нд
Межполушарная асимметрия	До			После		
	14,9±3,6			9,7±0,6		
				<0,01		

риндоприл в комбинации с индапамидом [4]. Положительное влияние периндоприла на показатели углеводного обмена вероятно связано с прямым действием ИАПФ – способностью снижать концентрацию ангиотензина (АТ) и повышать уровень кининов. АТ, как известно, является конкурентным антагонистом инсулина. А кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют окисление глюкозы и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина [5,6] и улучшать состояние функции эндотелия (ФЭ) [7]. Известно, что АТ II влияет непосредственным образом на ФЭ путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). Наличие ИР, когда образование NO-синтазы понижено, может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Повышение чувствительности к инсулину и улучшение ФЭ сосудов улучшает показатели липидного обмена.

Достаточно удачно присутствие в Нолипреле® в качестве диуретика именно индапамида, т.к. он является единственным, абсолютно безопасным диуретиком для больных с МС. Доказано, что индапамид метаболически нейтрален в отличие от всех других известных тиазидоподобных диуретиков и диуретиков с другими механизмами действия, которые обладают диабетогенным, атерогенным влияниями и снижают чувствительность к инсулину.

Таким образом, значимое улучшение перфузии головного мозга на фоне терапии Нолипрелом®, вероятно, обусловлено не только снижением АД, но и улучшением ФЭ сосудов, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и позитивными метаболическими эффектами, присущими именно данной фиксированной, антигипертензивной комбинации.

Выводы

Терапия Нолипрелом® у больных мягкой и умеренной АГ с МС имеет выраженный антигипертензивный эффект и улучшает суточный профиль АД.

Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне терапии Нолипрелом® достигли 84% больных мягкой и умеренной АГ с МС.

Применение Нолипрела® у больных с МС сопровождалось достоверным снижением содержания глюкозы в плазме крови натощак и ее постпрандиального уровня.

Лечение Нолипрелом® существенно влияет на показатели липидного обмена – ХС ЛНП, ХС ЛВП, у больных с МС.

На фоне терапии Нолипрелом® больных с МС уровень мочевой кислоты значимо не изменился.

В результате применения Нолипрела® у больных с МС не произошло достоверных изменений в концентрации K^+ и Na^+ в крови.

Терапия Нолипрелом® значительно улучшила МК, что нашло отражение в повышении перфузии глубинных отделов головного мозга у больных АГ с МС.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Москва 2004.
2. Мычка В.Б., Масенко В.Б., Творогова М.Г. и др. Применение периндоприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артер гипертензия 2002; 8(1): 178-81.
3. Чазова, И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. Cons med 2003; 5(2): 61-4.
4. PROGRESS Management Committee. PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: status in March 1997. J Hum Hypertens 1998; 12: 627-9.
5. Giverts MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. Circulation 2001; 104(5): 14-8.
6. Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADH oxydase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res 1994; 74(6): 1141-8.
7. Bossaller C, Auch-Schweik W, Grafe M. Effects of converting enzyme inhibition on endothelial bradykinin metabolism and endothelial-dependent vascular relaxation. Agents Actions 1992; 38: 171-7.

Поступила 08/12-2005

Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина

А.Б. Бахшалиев, Г.М. Сабзалиева, Т.Ш. Джахангиров

Научно-исследовательский институт кардиологии имени Дж. Абдуллаева. Баку, Азербайджан

An imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women

A.B. Bakhshaliev, G.M. Sabzalieva, T.Sh. Dzhakhangirov

Dzh. Abdullaev Cardiology Research Institute. Baku, Azerbaijan.

Цель. Изучить эффективность и переносимость моксонидина и его сочетание с заместительной гормональной терапией (ЗГТ) 17-β-эстрадиолом и дидрогестероном, у женщин с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 68 женщин с эссенциальной артериальной гипертензией I-II степеней и климактерическим синдромом (КС). Больные были рандомизированы для назначения антигипертензивной терапии моксонидином (группа I) или его комбинации с ЗГТ (группа II). Измеряли артериальное давление (АД) по методу Н.С.Короткова, выполняли эхокардиографию, исследовали показатели липидного спектра и гемостаза, определяли качество жизни с помощью модифицированного менопаузального индекса.

Результаты. Отмечена хорошая субъективная переносимость терапии и уменьшение менопаузального индекса в обеих группах. На фоне лечения моксонидином произошло достоверное снижение систолического и диастолического АД к 3 месяцу, уменьшение выраженности проявлений КС к 6 месяцу терапии. Вместе с тем, результаты показали, что сочетание моксонидина с ЗГТ значительно снизило нарушенные показатели липидного обмена и гемостаза по сравнению с монотерапией моксонидином.

Заключение. Моксонидин является эффективным препаратом для лечения женщин с ГБ в постменопаузе. ЗГТ способствует увеличению антигипертензивного эффекта моксонидина и улучшению показателей липидного обмена и гемостаза.

Ключевые слова: артериальная гипертония, постменопауза, моксонидин, гормональная заместительная терапия, липидный обмен, гемостаз.

Aim. To study efficacy and tolerability of moxonidine and its combination with hormone replacement therapy, HRT (17-β-estradiol and dehydrogesterone), in postmenopausal women with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 68 women with Stage I-II EAH and climacteric syndrome (CS). Participants randomly received moxonidine (Group I), or its combination with HRT (Group II). Blood pressure (BP) was measured by Korotkoff method. Echocardiography, lipid profile and hemostasis assessment were performed. Quality of life was assessed by modified menopausal index.

Results. Good self-reported tolerability of the treatment and menopausal index decrease were observed in both groups. In Group I, systolic and diastolic BP levels significantly decreased by Month 3, and CS symptom severity reduced by Month 6. At the same time, moxonidine and HRT combination substantially decreased disturbed lipid profile and hemostasis parameter levels, comparing to moxonidine monotherapy.

Conclusion. Moxonidine is effective in treating EAH in postmenopausal women. HRT enhanced antihypertensive moxonidine effects, as well as improvements in lipid metabolism and hemostasis.

Key words: Arterial hypertension, postmenopause, moxonidine, hormone replacement therapy, lipid metabolism, hemostasis.

В связи с увеличением продолжительности жизни в современном обществе растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы. В настоящее время число женщин постменопаузального возраста составляют 10% мирового населения. Ежегодно их число увеличивается на 25 млн., а к 2020г прогнозируется рост до 47 млн. Поэтому для медицины и общества очень важно обеспечить хорошее состояние здоровья и самочувствия, достойное качество жизни (КЖ) женщин этого возраста.

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного баланса в организме и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В совокупности патологические изменения, которые могут произойти, составляют кластер серьезных нарушений, получивший название «метаболический синдром» (МС). Основными компонентами МС являются: инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия (ДЛП), предрасположенность к тромбообразованию. С учетом возможных метаболических изменений в менопаузе представляется обоснованным введение термина «менопаузальный метаболический синдром» (ММС), в основе развития которого лежит дефицит половых гормонов [1]. Ввиду широкой распространенности МС у женщин с АГ в период менопаузы необходим особый подход в лечении этой категории больных. В частности, важно учитывать, что у таких больных некоторые классы антигипертензивных препаратов могут ухудшить и без того нарушенный метаболический профиль, в то время как другие препараты способны оказывать положительный эффект в данной ситуации.

Основные требования к препарату выбора для лечения АГ у женщин с ММС состоят в том, чтобы он обладал выраженным антигипертензивным действием, способностью улучшать метаболизм глюкозы, не ухудшать ИР тканей, ограничивать влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) нейрогуморальных факторов, снижать активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), не ухудшать клиническую картину менопаузы. Такая терапия не должна увеличивать сердечно-сосудистый риск и быть совместимой с заместительной гормональной терапией (ЗГТ).

Учитывая тот факт, что в развитии МС основную роль играет ИР, для этих больных ха-

рактерны гиперсимпатикотония и наличие выраженных метаболических нарушений; особый интерес представляют антигипертензивные средства центрального действия. Одним из таких препаратов является моксонидин (Физиотенз[®], Солвей Фарма, Германия), который уменьшает активность симпато-адреналовой системы (САС) и тем самым снижает артериальное давление (АД) через стимуляцию недавно открытых имидазолиновых рецепторов [2,3].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности моксонидина в моно- и комбинированной терапии с ЗГТ — 17- β -эстрдиолом и дидрогестероном, у женщин с АГ в постменопаузе, оценка влияния препарата на гемодинамические параметры, функциональное состояние миокарда, на показатели липидного обмена, а также на реологические свойства крови.

Материал и методы

В исследовании участвовали 68 женщин (средний возраст $44,5 \pm 15,5$) с АГ I-II степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999г. Продолжительность менопаузы 2-10 лет. Исходное АД колебалось от 140/95 до 185/115 мм рт. ст.

За 2 недели до начала исследования была отменена антигипертензивная терапия, после чего оценивались величина АД и соответствие пациентов критериям включения в группу наблюдения. Больные были рандомизированы на 2 группы: 38 больным был назначен моксонидин в дозе 0,2-0,4 мг/сут., 30 больным — моксонидин в сочетании с ЗГТ — Фемостоном[®] (17- β -эстрадиол и дидрогестерон).

I группу составили больные в возрасте 40-59 лет со средней продолжительностью АГ 2-8 лет. У 18 пациенток (47,37%) была I ст. АГ, у 20 (52,63%) II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ. 97,3% больных имели повышенный индекс массы тела (ИМТ).

Группа комбинированного лечения (II группа) состояла из пациенток в возрасте 42-60 лет, состоявших на учете у гинеколога-эндокринолога специализированного приема по менопаузе, носившей у 22 пациенток естественный, у 8 — хирургический характер. У всех больных была диагностирована I и II ст. АГ — 16 и 14 человек соответственно, развившаяся в постменопаузе. 93,3% больных имели повышенный ИМТ.

Исходная характеристика больных представлена в таблице 1.

Несмотря на то, что у большинства пациенток (у 53 из 68 или 77,9%) ранее проводилась антигипертензивная терапия, она была нерегулярной или неадекватной, на что указывали повышенные значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД).

Обследование включало измерение АД по методу Короткова в положении больного сидя и частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценку выраженности климактерического синдрома (КС), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиограммы (ЭхоКГ), которые выполняли

Таблица 1

Исходная характеристика обследованных больных

Показатели	Группа I	Группа II
	моксонидин (n=38)	моксонидин +ЗГТ (n=30)
Возраст, годы	52,65±1,35	49,2±1,44
Длительность АГ, годы	4,35±0,48	3,62±0,36
ИМТ, кг/м ²	30,3±1,6	30,62±0,68
ОТ	105,75±0,99	103,33±0,74
ОТ/ОБ	0,90±0,02	0,87
САД, мм рт.ст.	158,4±2,77	155,3±8,7
ДАД, мм рт.ст.	97,55±1,44	96,38±1,41
ЧСС, уд/мин.	81,1±1,28	82,67±1,31

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$.

до начала, через 3 и 6 месяцев лечения, а также определение показателей липидного профиля (ЛП) и гемостаза.

Выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных, обменно-эндокринных нарушений оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (Е.М. Вихляева, 2002).

Антропометрические показатели – рост, МТ, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) измеряли до начала исследования, через 3 и 6 месяцев. Наличие АО определялось, когда отношение ОТ/ОБ > 0,85 при ИМТ > 30 кг/м².

При ЭхоКГ использовали аппарат «ALOKA»-SSD-500, Япония, и общепринятую методику в М- и В-режимах до начала, через 3 и 6 месяцев лечения. Анализ показателей ЭхоКГ включал расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R:

$ММЛЖ = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (МЖП + ЗСЛЖ + КДР) \cdot 3 - КДР^3] + 0,6 (г);$
индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) (г/м²), как процентного отношения ММЛЖ к площади поверхности тела, и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), по формуле:

$$ОПСС = 80 \cdot АД_{среднее} / МО (дин \cdot с \cdot см^{-5}).$$

Показатели липидного обмена и гемостаза оценивали энзиматическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Нумат» (Германия). Определение проводили на спектрофотометре SPEROL 221 (Германия), λ -500 нм, кювета-1 см. Изучались следующие параметры: общий холестерин (ОХС) сыворотки крови, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – α -ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – β -ХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) – пре β -ХС, триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА), фибриноген, тромбиновое время, время рекальцификации плазмы, протромбиновый индекс. Содержание ХС ЛВП определяли по методу В.Г. Колб, В.С. Камышников 1982 [4]; ХС ЛНП – по методу Покровского; при расчете пользовались калибровочной кривой (SPEKOL 221, λ -670 нм, кювета-1 см); ХС ЛОНП рассчитывали по формуле: Пре β -ХС = ОХС – (α -ХС + β -ХС). Индекс атерогенности (ИА) определяли по формуле:

$$ИА = (ОХС - \alpha\text{-ХС}) / \alpha\text{-ХС}.$$

Содержание фибриногена оценивали гравиметрическим методом по Рутбергу [5,6], принцип которого заключается в том, что после высушивания взвешивается ступок, образующийся при добавлении к определенному объему плазмы раствора тромбина стандартной активности; для изучения протромбинового индекса использовали метод Квика [6,7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2000 и программы статистического анализа А.Симачева «Statistika + 2005» (<http://www.statplus.net.ua>).

При исходной характеристике статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Результаты и обсуждение

В течение 6 месяцев из включенных в исследование 68 больных с гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадии (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999), на контрольное обследование не явились 4 пациентки из I группы (1 перестала принимать моксонидин из-за отсутствия эффекта, 3 отказались от обследования из-за недостатка времени). Обследование закончили 64 больных: I группа – 34, II группа – 30 больных.

Уменьшение тяжести КС наблюдалось в обеих группах, начиная с 3 месяцев терапии, максимальный эффект отмечен во II группе: с $29,7 \pm 9,5$ до $12,0 \pm 2,9$ балла ($p < 0,01$) в I группе и с $29,9 \pm 5,0$ до $4,0 \pm 0,9$ балла ($p < 0,01$) во II (рисунок 1).

Следует отметить, что у большинства больных, получавших ЗГТ, уменьшились частота приливов, вестибулопатий, головных болей, а также потливость, плаксивость, атрофические нарушения со стороны мочеполовой системы.

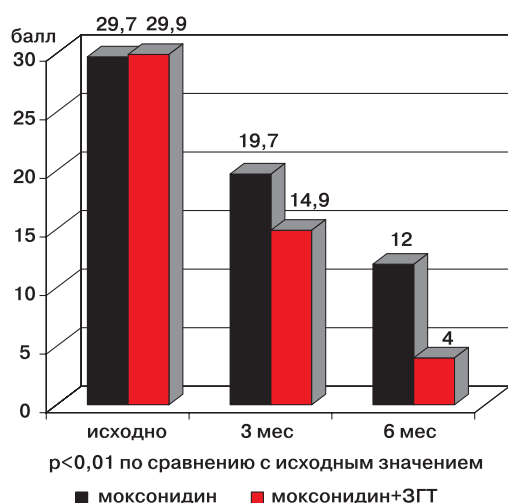


Рис. 1 Сравнительная характеристика динамики индекса Куппермана на фоне различных способов лечения женщин с АГ в постменопаузе.

В I группе САД снизилось на 21,7% — со $158,4 \pm 2,8$ до $124,0 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,005$), ДАД на 24,7% — с $97,6 \pm 1,4$ до $73,5 \pm 2,8$ мм рт.ст. ($p < 0,005$). Средняя ЧСС уменьшилась на 3,6% — с $81,1 \pm 1,3$ до $78,2 \pm 2,9$ уд/мин. ($p < 0,005$). Средний ИМТ понизился на 7,9% — с $30,5 \pm 1,8$ до $28,1 \pm 1,5$ кг/м² ($p > 0,005$). У 2 (5,9%) больных были отмечены побочные эффекты в виде сухости во рту; остальные не отмечали никаких нежелательных явлений; переносимость оценена как отличная у 94,1% больных.

Во II группе, получавших комбинированную терапию (Фемостон®+моксонидин), наблюдался хороший антигипертензивный эффект, САД снизилось на 29,1% — со $155,3 \pm 8,7$ до $110,1 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($p < 0,005$), ДАД на 30,6% — с $96,4 \pm 4,9$ до $66,9 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($p < 0,005$) (рисунок 2).

Средняя ЧСС уменьшилась на 11,2% — с $82,7 \pm 5,2$ до $73,4 \pm 2,1$ уд/мин. ($p < 0,005$). Средний ИМТ понизился на 10,5% — с $30,6 \pm 2,6$ до $27,4 \pm 2,6$ кг/м² ($p > 0,005$). Необходимо отметить, что через 1 месяц лечения у пациенток с кризовым повышением АД существенно уменьшилась частота кризов, лабильность АД, а к концу 3 месяца наблюдения кризы практически прекратились.

Полученные в настоящей работе результаты влияния моксонидина на параметры гемодинамики в целом соответствуют данным ряда клинических исследований, в которых была продемонстрирована достаточная антигипертензивная эффективность моксонидина у лиц с мягкой и умеренной АГ. По данным литерату-

ры, отличный и хороший антигипертензивный эффект, заключающийся в достоверном снижении среднесуточных величин САД и ДАД, был установлен у 60-80% больных при длительной монотерапии этим препаратом. Аналогичные результаты были получены в работах российских и зарубежных клиницистов [8-14].

Одним из поражений органов-мишеней (ПОМ) при АГ является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Диагностика ГЛЖ имеет важное клиническое значение, поскольку ее наличие оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. Поэтому одним из основных критериев при выборе антигипертензивного препарата является его способность вызывать регресс ГЛЖ.

В доступной литературе отсутствует информация о влиянии моксонидина, а также комбинации моксонидина с ЗГТ 17-β-эстрадиолом и дидрогестероном на ММЛЖ у женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

По результатам этого исследования, в процессе 6-месячной терапии была обнаружена тенденция к уменьшению конечного систолического (КСР) и конечного диастолического (КДР) размеров с увеличением фракции выброса ЛЖ (ФВ) и степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ (Fs%) в обеих группах (таблица 2).

Отдельно были выделены показатели ИММЛЖ при наличии исходной ГЛЖ, которую диагностировали при ИММЛЖ > 110 г/м² у женщин. Представленные результаты свидетельствуют, что моксонидин достоверно уменьшает ММЛЖ и ИММЛЖ как в общей группе (7,8%; $p < 0,05$), так и в группе пациенток, у которых исходно наблюдалась ГЛЖ (10,8%; $p < 0,05$), что соотносится с данными зарубежных исследователей [10,14,15].

Таким образом, препарат оказывал регулирующее действие на процессы ремоделирования сердца у изучаемой группы больных. Такой эффект терапии моксонидином на морфофункциональные показатели сердца можно объяснить снижением пост- и преднагрузки, а также уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10,16].

На фоне лечения моксонидином в сочетании с ЗГТ (II группа) уменьшение ИММЛЖ в общей группе составило 13,8% ($p < 0,05$) и в группе пациенток с ГЛЖ — 16,8% ($p < 0,05$), более выражено, чем в группе монотерапии моксонидином — 7,8% ($p < 0,05$) и 10,7% ($p < 0,05$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика динамики показателей ЭхоКГ на фоне различных способов лечения женщин с АГ в постменопаузе

Показатель	Группа I		Группа II	
	моксонидин		моксонидин+ЗГТ	
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
КДР, см	4,66±0,11	4,52±0,1	4,51±0,15	4,41±0,08
КСР, см	3,18±0,12	2,98±0,09	3,1±0,11	2,88±0,08**
КДО, мл	104,25±6,4	97,15±5,18	100,9±5,37	90,95±3,85**
КСО, мл	45,8±5,32	37,1±2,96	40,52±3,76	33,43±2,25**
ФВ, %	60,8±1,09	62,7±0,95	61,4±1,32	63,8±0,91
Fs, %	32,46±0,81	34,24±0,66**	32,82±1,01	34,85±0,67
ТМЖП, см	1,21±0,03	1,13±0,02*	1,1±0,03	1,01±0,03*
ТЗСЛЖ, см	1,04±0,03	0,99±0,22	1,0±0,03	0,96±0,03
ММЛЖ, г	196,3±10,48	171,3±7,56**	183,7±31,1	150,5±8,10**
ИММЛЖ, г/м ²	103,0±17,0	95,0±15,3**	104,6±16,4	85,3±16,5**
ИММЛЖ при наличии ГЛЖ, г/м ²	128,4±15,2	114,6±7,2**	136,6±13,6	113,7±18,0**
ОПСС, (дин·с·см ⁻⁵)	1876,8±318,1	1739,4±284,8**	1807,0±217,9	1575,3±197,4**

Примечание: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; КДО и КСО — конечный диастолический и систолический объемы; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ.

Таким образом, исследования последних лет, в т.ч. и результаты настоящего исследования, убедительно доказывают, что у женщин с мягкой и умеренной эссенциальной АГ в постменопаузе терапия моксонидином, а также моксонидином в сочетании с ЗГТ (17-β-эстрадиол и дидрогестерон) снижает ММЛЖ, что может уменьшить риск ССЗ и смертность у этих пациентов.

Увеличение риска развития ССЗ в период перехода к менопаузе на ~ 30% связано с происходящими в этом возрасте изменениями в липидном спектре крови. В связи с этим особую значимость в исследовании приобретают полученные данные об исходном содержании липопротеинов в плазме крови. Были зафиксированы заметные изменения, происходящие в системе гемостаза и липидном обмене у женщин с АГ в постменопаузе (таблица 3) на фоне проведенной терапии.

Анализ клинических результатов показал, что моксонидин благоприятно влияет на показатели липидного обмена у женщин в постменопаузе: на 13,5% снизился уровень ОХС, на 38,6% повысились концентрация ХС ЛВП.

На фоне 6-месячного приема моксонидина в сочетании с Фемостоном® отмечено снижение уровня ОХС крови на 19,9% ($p < 0,001$). ИА в группе комбинированной терапии уменьшился

в 2,5 раза, на монотерапии моксонидином — в 1,7 раза, иными словами, комбинированная терапия более активно снижала атерогенность плазмы крови.

Помимо прочих локализаций, имидазолиновые рецепторы расположены и на мембранах адипоцитов — клеток жировой ткани. Стимуляция этих рецепторов усиливает метаболизм липидов. С клинической точки зрения, назначение лекарственных средств, оказывающих подобное действие на жировой обмен у больных АГ, является достаточно перспективным. Положительное влияние моксонидина на показатели липидного обмена можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, моксонидин, повышая чувствительность скелетных мышц и адипоцитов к инсулину, способен уменьшать синтез ЛОНП в печени [17] и нормализовать ЛП крови. Статистически значимое повышение уровня ХС ЛВП и тенденция к снижению содержания ТГ на фоне терапии моксонидином у больных свидетельствуют в пользу этого предложения. Во-вторых, влияние моксонидина на ЛП можно объяснить уменьшением гиперсимпатикотонии. Известно что, адреналин непосредственно стимулирует активность липопротеидлипазы скелетных мышц, что приводит к ДЛП [18]. Показано, что терапия моксонидином одновременно снижает АД и концентрации катехоламинов в плазме

Таблица 3

Сравнительная характеристика динамики показателей липидного обмена и гемостаза у больных АГ по данным 6-месячного наблюдения

Показатель	Группа I		Группа II	
	моксонидин		моксонидин+ЗГТ	
	исходно	6мес	исходно	6мес
ОХС (мг%)	276,5±3,26	239,0±2,93*	277,0±3,01	222,0±3,04*
ХС ЛВП (мг%)	34,2±1,00	47,4±1,50*	34,62±1,19	57,99±1,79*
ХС ЛНП (мг%)	192,1±3,58	152,1±3,63*	192,4±3,33	134,4±3,15*
ХС ЛОНП (мг%)	50,3±0,82	39,6±0,64*	50,0±0,91	29,6±0,72 *
ТГ (мг%)	251,3±4,11	197,9±3,19*	250,0±4,56	148,0±3,62*
ИА	7,32±0,24	4,24±0,18*	7,26±0,28	2,92±0,11*
Протромбиновый индекс (%)	110,8±0,70	105,6±0,80*	110,3±0,72	95,0±0,96*
Время рекальцификации плазмы (сек)	53,6±0,56	67,86±1,23 *	53,5±0,76	74,88 ±1,46*
Тромбиновое время (сек)	12,25±0,17	14,96±0,25*	12,4±0,24	17,04 ±0,48*
Фибриноген (г/л)	4,92±0,07	4,20±0,08*	4,85±0,08	3,52±0,09 *

Примечание: $p < 0,001$ — уровень значимости различий относительно значений до лечения.

крови [19], следовательно, уменьшает активность липопротеидлипазы и повышает уровень ХС ЛВП [20].

Результаты большинства работ свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния моксонидина на липидный обмен [21,22]. В ряде исследований продемонстрирована тенденция к нормализации липидного спектра в виде снижения уровней ОХС, ТГ и ХС ЛНП [23–26], что согласуется с результатами настоящего исследования.

Анализ клинических результатов показал, что параметры свертываемости крови на фоне комбинированной терапии изменялись в большей степени, чем на монотерапии моксонидином (таблица 3).

Концентрация фибриногена во II группе снизилась больше чем в I группе — 1,38 раза ($p < 0,001$), по сравнению с 1,17 раза (II группа) ($p < 0,001$), соответственно. На фоне проводимой терапии уровень ТГ снизился: в 1,27 раза (I группа) и 1,69 раза (II группа) ($p < 0,001$), что свидетельствует о благоприятном влиянии терапии на ЛП.

В доступной литературе отсутствует информация о влиянии моксонидина на изучаемые авторами показатели гемостаза, поэтому данный факт можно попытаться объяснить с позиции *in vivo* следующим образом. Известно, что избирательное связывание моксонидина с имидазолиновыми рецепторами уменьшает центральную и периферическую симпатическую активность, что, в свою

очередь, вызывает снижение АД. Это снижение объясняется подавлением прессорной активности симпатического звена ВНС и проявляется уменьшением концентрации норадреналина в плазме, что влияет на периферические сосуды — уменьшается ОПСС. Также известно, что деятельность системы гемостаза регулируется нейрогенными и эндокринными факторами. С этой точки зрения, блокада САС необходима, и использование моксонидина в лечении АГ у женщин в постменопаузальном периоде целесообразно.

Большое количество нерешенных проблем возникает в связи с назначением ЗГТ у женщин в постменопаузе. Ранее АГ рассматривалось как противопоказание к назначению ЗГТ, однако в конце XX века было доказано, что ЗГТ не оказывает существенного влияния на АД либо даже несколько снижает его [27–33], также продемонстрировано, что ЗГТ оказывает положительное влияние на суточный профиль АД у женщин с АГ в постменопаузе [34].

В целом, согласно полученным результатам, добавление ЗГТ к моксонидину не только не ухудшало его антигипертензивный эффект, но и способствовало более выраженному снижению АД, чем на фоне стандартной антигипертензивной терапии. Этот факт, по-видимому, можно объяснить тем, что дефицит женских половых гормонов несомненно играет роль в патогенезе АГ у женщин, находящихся в периоде половой инволюции. Многочисленные исследования

свидетельствуют об участии эстрогенов и прогестерона в регуляции сосудистого тонуса. В настоящее время не вызывает сомнений существование специфических рецепторов к эстрогенам в клетках сосудов и миокарда [35]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение эстрогенов приводит к улучшению эндотелиальной функции [36-38]. Доказано, что эстрогены ингибируют окисление ЛНП, препятствуют утолщению интимы, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, подавляют экспрессию адгезивных молекул [39]. Прогестерон также влияет на тонус сосудов как опосредованно через РААС [40,41], так и оказывая непосредственное влияние на сосуды за счет подавления тока Ca^{2+} через клеточные мембраны [42,43].

Таким образом, проведенное исследование показало, что сочетание моксонидина с ЗГТ 17-β-эстрадиолом и дигидрогестероном у больных с КС не ухудшает антигипертензивной эффективности монотерапии моксонидином, а способствует еще более выраженным изменениям ЛП и антикоагуляционного потенциала крови, что указывает на обоснованность его применения у женщин с АГ и ММС.

Литература

1. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Cons med (экстравыпуск) 2002; 3-6.
2. Ernsberger P, Haxhiu MA, Graff LM. A novel mechanism of action for hypertension control: moxonidine as a selective 1,-imidazoline agonist «Cardiovascular drugs and therapy». Boston 1994; 27-41.
3. Rupp H, Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: should central imidazoline receptors be a therapeutic target? Med Hypotheses 1995; 44: 217-25.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии, Минск «Беларусь» 1982; 366 с.
5. Андреев Г.В., Карабасова Н.Н. Методы исследования фибринолитической системы крови. Москва 1981; 125 с.
6. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методом исследования. Москва «Медицина» 1985; 85 с.
7. Лифшиц В.И., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. Справочник. Москва «Триада-Х» 2000; 113 с.
8. Мильто А.С., Толкачев В.В., Кобалава Ж.Д. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском с сердечно-сосудистых осложнений. Клин фарм тер 2001; 10(4): 68-71.
9. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (цинта) при долгосрочной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа. Клин фарм тер 2000; 9(3): 58-60.
10. Prichard BN, Graham BR. I r-imidazoline Agonists. General Clinical Pharmacology of Imidazoline receptors. Implications for the treatment in the elderly. Drugs 2000; 17(2): 133-59.
11. Benedict CR. Centrally Acting Antihypertensive Drugs: Reemergence of Sympathetic Inhibition in the Treatment of hypertension. Curr Hypertens Rep 1999; 4: 305-12.
12. Schliker E. Central presynaptic alpha-2-autoreceptors are involved in the blood pressure- lowering effects of moxonidine. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 15-22.
13. Mitrovic V, Patyna W. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 967-72.
14. Kannel WB. Epidemiological implications of left ventricular hypertrophy. Un: Cruickshank J.M., Messerli F.H., eds. Left ventricular hypertrophy and its regression. London: Science Press 1992; 359: 1-13.
15. Levy D, Savage D, Garrison K, et al. Echocardiographic criterion for the left ventricular hypertrophy: the Framingham heart study. Am J Cardiol 1987; 59: 956-60.
16. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17(Suppl. 3): S29-35.
17. Velliquette RA, Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307: 1104-11.
18. Pedersen SB, Bak JF, Holck P, et al. Epinefrine stimulates human muscle lipoprotein lipase activity in vivo. Metabolism 1999; 48: 461-4.
19. Kirch W, Hult HJ, Planitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertension patients. J Clin Pharmacol 1990; 30: 1088-95.
20. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of progression of organ damage. Hypertension 1999; 34(pt 2): 724-8.
21. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (цинта)

Выводы

Применение моксонидина у женщин в постменопаузальном периоде оказывает позитивное действие на АД и ММЛЖ.

Моксонидин благоприятно влияет на ЛП у женщин в постменопаузе, снижая содержание ОХС и ТГ, повышая уровень ХС ЛВП; ИА уменьшился в 1,7 раза ($p < 0,001$).

На фоне терапии моксонидином антикоагуляционный потенциал крови достоверно улучшается, о чем свидетельствует снижение концентрации фибриногена и повышение фибринолитической активности.

Комбинированная терапия моксонидином и ЗГТ у женщин с АГ в постменопаузе оказывает более выраженные гемодинамические и метаболические эффекты, проявляющиеся в достоверном снижении АД, ИММЛЖ, позитивном влиянии на показатели липидного обмена и гемостаза по сравнению с монотерапией моксонидином. На фоне лечения моксонидином в сочетании с ЗГТ уменьшение ИММЛЖ в общей группе и в группе пациентов с ГЛЖ более выражено, чем в группе монотерапии моксонидином.

- при долгосрочной терапии артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом II типа. Клин фарм тер 2000; 9(3): 58-60.
22. Elisaf MS, Petris C, Bairaktari E, et al. The effect of moxonidine on plasma lipid profile and on LDL subclass distribution. J Hum Hypertens 1999; 13(11): 781-5.
 23. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Благоприятное влияние моксонидина на показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. Кардиология 2004; 9: 13-5.
 24. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертонии у женщин в перименопаузе. Кардиология 2002; 11: 32-5.
 25. Lumb PJ, McMahon Z, ChikG, Wierzbicki AS. Effect of moxonidine on lipid subfractions in patient with hypertension. International J Clin Pract 2004; 58(Suppl 5): 465-8.
 26. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Эффективность моксонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений. Кардиология 2002; 11: 40-3.
 27. Mercuro G, Zoncu S, Saiu F, et al. Menopause induce by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. Maturitas 2004; 47: 131-8.
 28. Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, et al. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. Maturitas 2001; 40: 75-83.
 29. Haywards C, Samaras K, Campbell L, Kelly R. Effect of combination hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in diabetic postmenopausal women. Am J Hypertens 2002; 14(7): 699-703.
 30. Lip G, Beevers M, Churchill D, Beevers D. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. J Hum Hypertens 1994; 8(7): 491-4.
 31. Szekacs B, Vajo Z, Acs N, et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. Menopause 2000; 7: 31-5.
 32. Van Ittersum F, van Baal W, Kenemans P, et al. Ambulatory — not office — blood pressure decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Am J Hypertens 1998; 11(10): 1147-52.
 33. Vestergaard P, Hermann A, Stilgren L, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure — a randomized controlled study. Maturitas 2003; 46: 123-32.
 34. Butkevich A, Abraham C, Phillips R. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. Am J Hypertens 2000; 13(9): 1039-41.
 35. Genazzani A, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. Maturitas 1999; 32: 11-7.
 36. Baker L, Meldrum K, Wang M, et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. J Surg Res 2003; 115: 325-44.
 37. Morales D, McGowan K, Grant D, et al. Circulation 1995; 91: 755-63.
 38. Spyridopoulos I, Sullivan A, Kearney M, et al. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor. Circulation 1997; 95: 1505-14.
 39. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? Maturitas 2001; 38: 243-61.
 40. Landau R, Poulos J. The metabolic influence of progestins. Advol Metab Disord 1971; 5: 119-47.
 41. Sealey J, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, et al. Estradiol and progesterone related increases in rennin-aldosterone system during ovarian stimulation and early pregnancy. J Clin Endocr Metab 1994; 79: 258-64.
 42. Караченцов А.Н., Сергеев В.П. Вазоактивные эффекты половых гормонов. Пробл эндокр 1997; 41(2): 45-53.
 43. Barbagallo M, Shan J, Pang P, Resnik L. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism. Am J Hypertens 1995; 8: 66A.

Поступила 24/10-2005

Влияние моэксиприла на функцию внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Н.В. Иванова¹, В.И. Лазарева², Г.Н. Кованько¹

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ²Покровская городская больница. Санкт-Петербург, Россия

Moexipril effects on lung function in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease

N.V. Ivanova¹, V.I. Lazareva², G.N. Kovan'ko¹

¹St. Petersburg Continuous Medical Education Academy, ²Pokrov City Hospital. St. Petersburg, Russia.

Цель. Учитывая теоретическую возможность как провоспалительных, так и противовоспалительных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, изучить влияние моэксиприла на состояние бронхолегочного дерева у больных артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); параллельно оценить антигипертензивный эффект этого препарата.

Материал и методы. В исследование были включены 25 больных гипертонической болезнью II стадии с 3-4 степенями риска при наличии у них ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Оценивали эффект добавления моэксиприла к привычной для больных терапии. Динамику показателей функции внешнего дыхания изучали с помощью диагностической системы «Валента». Об антигипертензивном эффекте судили по данным суточного мониторирования артериального давления.

Результаты. Моэксиприл не ухудшает вентиляционные показатели у больных ХОБЛ, а наличие ХОБЛ не может служить противопоказанием для его назначения пациентам с АГ.

Заключение. Исследование подтвердило хорошую антигипертензивную активность моэксиприла. Обнаружена тенденция к улучшению вентиляционных показателей при лечении моэксиприлом, однако для более строгого суждения необходимо более продолжительное наблюдение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания, моэксиприл.

Aim. Taking into account a theoretical possibility of pro- and anti-inflammatory ACE inhibitor effects, to study moexipril influence on broncho-pulmonary status in patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD); to assess moexipril antihypertensive effect.

Material and methods. The study included 25 patients with Stage II essential AH, Risk 3-4, and moderate-to-severe COPD. The effects of adding moexipril to standard therapy were assessed. Lung function dynamics was measured by Valenta diagnostic system. Moexipril antihypertensive action was assessed by 24-hour blood pressure monitoring results.

Results. Moexipril did not affect ventilation parameters in COPD patients. Therefore, COPD could not be a contraindication for its administration in AH patients.

Conclusion. The study confirmed good moexipril antihypertensive activity. A tendency for ventilation parameters' improvement during moexipril treatment was observed, but longer observation period is needed for any firm conclusions.

Key words: Arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, lung function, moexipril.

С теоретических позиций применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) может оказывать как противовоспалительное, так и противовоспалительное действие на ткани и органы. Хорошо известно, что назначение ИАПФ влечет за собой не только угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), участвующей в превращении ангиотензина I (АТІ) в ангиотензин II (АТІІ), но и накопление брадикининов, обладающих противовоспалительным эффектом, с чем, в частности связывают появление кашля у некоторых больных, принимающих ИАПФ (накопление кининовой субстанции Р). С другой стороны, ИАПФ замедляют образование в организме фиброзной ткани, напрямую стимулируемое АТІІ. Известны и другие пути влияния ИАПФ на процессы воспаления. На аутокринном уровне РААС участвует в регуляции клеточного метаболизма. АТІІ способствует гликогенолизу и увеличивает образование молочной кислоты в тканях [4]. Такие эффекты дополняются возможными непрямыми действиями, связанными с изменением метаболизма стероидных гормонов [4,5]. Повышение активности РААС может также отрицательно влиять на функцию эндотелия и оказывать протромботическое действие.

Было выполнено исследование по применению ИАПФ моэксиприла (Моэкс®, Шварц Фарма, Германия) у больных гипертензивной болезнью (ГБ), страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Моэксиприл является пролекарством моэксиприлата, который обладает выраженными антигипертензивными свойствами вследствие торможения АПФ. Препарат обычно назначают в дозе 7,5–15,0 мг/сут. однократно. Повышение дозировки препарата > 15 мг/сут. на дальнейшее снижение артериального давления (АД) влияет мало [6].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 25 больных, гипертензивной болезнью (ГБ) II стадии по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 с 3 или 4 степенью риска при наличии у них ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения. Среди больных 13 женщин и 12 мужчин; возраст больных составил 45–76 лет (средний возраст 65); продолжительность артериальной гипертензии (АГ) — 7–25 лет, в среднем 11 лет. У 7 больных в анамнезе имел место неQ-образующий передний инфаркт миокарда (ИМ), у 3 больных — Q-образующий задний ИМ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ)

фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у всех пациентов была нормальной. Результаты электрокардиографии (ЭКГ) и ЭхоКГ свидетельствовали о наличии у всех пациентов гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Сердечные аритмии отмечены у 11 больных.

У 2 пациентов диагностирован сахарный диабет 2 типа (СД-2); у 11 — метаболический X-синдром (МС); у 1 — в анамнезе динамическое нарушение мозгового кровообращения.

Длительность анамнеза ХОБЛ — 1–19 лет (в среднем 3,6). Стаж курения — 23–50 лет, в среднем составил 27 лет; индекс курящего — 30,8 пачки/год. Все больные находились в стадии ремиссии ХОБЛ, 7 человек применяли ингаляционные препараты. Практически все больные жаловались на кашель с мокротой, частые острые респираторные заболевания (ОРЗ), на одышку при физической нагрузке (ФН).

При физикальном обследовании более чем у половины пациентов определялись выбухающие над ключицей верхушки легких, бочкообразная грудная клетка, коробочный звук и уменьшение подвижности нижнего края при перкуссии, ослабленное и/или свистящее дыхание, рассеянные сухие хрипы при аускультации. У большинства больных на рентгенограммах грудной клетки наблюдались изменения легочной ткани: тяжесть легочного рисунка, пневмосклероз и эмфизема легких. Изменения со стороны правых отделов сердца зафиксированы у 7 больных: расширение легочной артерии (ЛА), небольшая гипертрофия и/или дилатация правого желудочка (ПЖ). Клиническая картина легочного сердца отсутствовала. Газовый состав крови пациентов не исследовался. О наличии гипоксемии судили косвенно, по полицитемическому синдрому: гемоглобин >140 г/л, гематокрит >47%; таких пациентов было пять.

Пациенты получали следующее лечение: 25 больных принимали антиагреганты; 12 — Актиазем® РР или верапамил; 7 — пролонгированные дигидропиридины; 17 больных — индапамид или гипотиазид. Оценивали эффект присоединения Моэкса® к привычной для больных терапии при условии ее недостаточной эффективности.

Для оценки динамики АД использовали суточное мониторирование АД (СМАД), которое производили с помощью монитора японской фирмы A&D; у больных с аритмиями сердца использовали отечественный монитор «Кардиотехника» с одновременной регистрацией ЭКГ и АД. Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась с помощью диагностической системы «Валента».

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью парного критерия Вилкоксона (критерий Манна-Уитни). Он позволяет обнаружить значимость отличия парных рядов наблюдений. В статье приведен только окончательный результат статистических расчетов, поскольку представление промежуточных данных привело бы к значительному увеличению объема статьи.

Результаты

Настоящее исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность моэксиприла [1,6]. У пациентов, принявших участие в исследовании, достоверно снизились показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического (САД) и диасто-

Таблица 1

Динамика САД у больных АГ при лечении моэксиприлом

Показатели САД	До лечения	После лечения	$\Delta M, p < 0,05$
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	147 $\pm$ 2,7	132 $\pm$ 2,8	-15
Среднедневное САД, мм рт.ст.	159 $\pm$ 6,1	138 $\pm$ 4,5	-17
Средноночное САД, мм рт.ст.	131 $\pm$ 4,2	121 $\pm$ 3,1	-9
Вар (среднесуточный индекс), %	18,0 $\pm$ 1,0	15,5 $\pm$ 1	н.д.
Нагрузочное время (индекс времени), %	73 $\pm$ 7	31 $\pm$ 5	-43
Нагрузочная площадь (индекс площади), %	296 $\pm$ 11	99 $\pm$ 8	-197

Примечание: ΔM — разница показателей до и после лечения моэксиприлом; н.д. — недостоверно.

Таблица 2

Динамика ДАД у больных АГ при лечении моэксиприлом

Показатели ДАД	До лечения	После лечения	$\Delta M, p < 0,05$
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	90 $\pm$ 2,0	82 $\pm$ 2,1	-8
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	89 $\pm$ 2,9	80 $\pm$ 2,3	-10
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	76 $\pm$ 1,7	70 $\pm$ 1,3	-6
Вар (среднесуточный индекс), %	12,5	11,8	н.д.
Нагрузочное время (индекс времени), %	66 $\pm$ 8	41 $\pm$ 13	-25
Нагрузочная площадь (индекс площади), %	198 $\pm$ 14	61 $\pm$ 12	-137

Примечание: ΔM — разница показателей до и после лечения моэксиприлом; н.д. — недостоверно.

лического АД (ДАД) на 15/10, 17/8 и 9/6 мм рт.ст. соответственно. Почти в два с половиной раза уменьшились нагрузочное время и нагрузочная площадь, признанные наиболее информативными в плане прогностической значимости в отношении поражения органов-мишеней [1]. Такой показатель, как вариабельность (Вар) АД, практически не изменился, поскольку у больных исходно он был изменен незначительно; нередко сам стационарный режим способствует нормализации показателей Вар АД. Результаты СМАД представлены в таблицах 1 и 2.

В процессе лечения моэксиприлом была выявлена тенденция к улучшению таких вентиляционных показателей (таблица 3), как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), который увеличился с 1,45 до 1,70 л; максимальная объемная скорость (МОС) в мо-

мент выдоха 25% жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (МОС25) выросла с 2,28 до 2,76 л/с; МОС 50% ЖЕЛ (МОС50) — с 2,08 до 2,15 л/с и МОС 75% ЖЕЛ (МОС75) — с 0,99 до 1,06 л/с. Необходимо отметить, что улучшение скоростных потоков отмечалось на всем протяжении бронхолегочного дерева. Емкостные показатели — ЖЕЛ и форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), за время наблюдения не изменились. Учитывая то обстоятельство, что состояние ФВД у лиц с ХОБЛ определяется в основном степенью выраженности бронхиальной проходимости, можно сделать вывод о намечающемся улучшении ФВД при лечении моэксиприлом. Данные настоящего исследования о возможном положительном влиянии длительного лечения моэксиприлом на вентиляционные показатели согласуются с

Таблица 3

Динамика показателей ФВД у больных АГ при лечении моэксиприлом

Показатели	Исходные данные	Через 8-10 недель	$\Delta M; 0,05 < p < 0,10$
ОФВ1, л	1,45 $\pm$ 0,13 (60%, значительное снижение)	1,70 (71%) $\pm$ 0,14	н.д.
ФЖЕЛ, л	1,89 $\pm$ 0,39 (69%, умеренное снижение)	1,88 (68%) $\pm$ 0,36	н.д.
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	79 $\pm$ 3,2 (легкое течение ХОБЛ)	85 $\pm$ 2,8	+7
МОС25, л/сек	2,28 $\pm$ 0,46 (45%, умеренное снижение)	2,76 (54%) $\pm$ 0,46	+0,48
МОС50, л/сек	2,08 $\pm$ 0,37 (58%, очень легкое снижение)	2,15 (60%) $\pm$ 0,34	+0,08
МОС75, л/сек	0,99 $\pm$ 0,13 (61%, условная норма)	1,06 (65%) $\pm$ 0,10	н.д.

Примечание: ΔM — разница показателей до и после лечения моэксиприлом; н.д. — недостоверно.

сообщениями авторов, изучавших состояние ФВД у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХОБЛ [3].

Заслуживает внимания вопрос о том, чаще ли встречается такое нежелательное побочное явление, как кашель, при назначении ИАПФ вообще, и моэксиприла в частности, у пациентов с исходным поражением бронхолегочного дерева. По литературным данным частота появления кашля у больных, принимающих моэксиприл, составляет 2,6-7% [1,2]. В этом исследовании случаи появления или усиления кашля отсутствовали. В то же время, известны случаи появления кашля у больных, принимавших моэксиприл, притом, что исходно это были пациенты без заболеваний бронхов и легких в анамнезе. Возможно, появление кашля при приеме моэксиприла,

впрочем, как и всех других ИАПФ, больше связано с исходными особенностями больных по брадикининовому профилю, нежели с состоянием бронхов.

Выводы

Моэксиприл не ухудшает показателей ФВД у больных ХОБЛ. Возможно даже, что у части больных он улучшает проходимость бронхов.

Усиление кашля при приеме моэксиприла не связано с исходным состоянием бронхов.

Моэксиприл эффективно снижает АД у больных АГ. По данным СМАД препарат действует устойчиво и равномерно, уменьшая степень и продолжительность АГ. Он успешно сочетается с тиазидовыми (и тиазидоподобными) диуретиками и антагонистами кальция всех трех подклассов.

Литература

1. Ж.Д. Кобалава, О.Н. Морылева, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. Артериальная гипертония после менопаузы: лечение ингибитором АПФ моэксиприлом. Клин фармакологическая терапия 1997; 6(4): 69-74.
2. Карпов. Эффективность моэксиприла у больных артериальной гипертонией. Российское национальное исследование ЭНИГМА. Электронная версия доклада. ГУНИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
3. А.Н. Хорошаш, Р.С. Досмагамбетова. Влияние ингибитора АПФ моэксиприла на состояние функции внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом. Медицина 2001; 4: 60-3.
4. Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? Thorax 2003; 58: 556-8.
5. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. Thorax 2003; 58: 629-63.
6. Brogden RN, Wiseman LR. Moexipril. A Review of its use in the management of essential hypertension. Drugs 1998; 55(6): 845-60.

Поступила 21/12 2005

Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия

Р.Г. Оганов¹, В.К. Лепакхин², С.Б. Фитилев², А.М. Левин², И.И. Шкребнева², Ю.Ю. Титарова², М.К. Доронкина²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава,

²Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Stable angina pectoris: population trends, diagnostics, secondary prevention, and antianginal therapy

R.G. Oganov¹, V.K. Lepakhin², S.B. Fitilev², A.M. Levin², I.I. Shkrebneva², Yu.Yu. Titarova², M.K. Doronkina²

¹State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development,

²Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Цель. Оценить степень выполнения российской клинической практикой рекомендаций международных руководств по вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС), а также по диагностике и терапии стабильной стенокардии (СС).

Материал и методы. Случайным образом отобраны 5 тыс. амбулаторных карт пациентов, посетивших московский городской кардиодиспансер (МГКД) в 2001г; среди них выявлено 1840 пациентов с диагнозом СС. По амбулаторным картам, анализировалась информация об отражении факторов риска (ФР) ИБС, о диагнозе пациента, о проводимых ему когда-либо лабораторно-диагностических исследованиях, о терапии, включая данные о конкретных препаратах и их дозировках, сопутствующих заболеваниях и терапии.

Результаты. Московские врачи, несмотря на наличие международных и отечественных руководств, почти у половины всех пациентов (49,2%) для оценки тяжести заболевания и выбора тактики лечения ИБС основываются на субъективных жалобах больных, не используя объективные диагностические тесты. Отмечен низкий уровень внимания врачей к ФР у пациентов со СС и, как следствие — отсутствие их адекватной коррекции и достижения целевых значений. В фармакотерапии наиболее значимыми проблемами являются редкое использование статинов с целью вторичной профилактики ИБС (1,8% поликлиники; 6,4% — КД), а также неадекватно низкие дозы, на уровне минимально эффективных, основных групп антиангинальных препаратов. Частота коронароангиографии, коронарной ангиопластики, а также шунтирования у изучаемого контингента больных значительно ниже, чем даже в ряде стран Восточной Европы.

Заключение. Сохраняется недостаточное выполнение рекомендаций, изложенных в отечественных и международных руководствах по вторичной профилактике ИБС, диагностике и терапии СС.

Ключевые слова: фармакоэпидемиологическое исследование, стенокардия, клинические испытания.

Aim. To assess compliance with international clinical guidelines on coronary heart disease (CHD) secondary prevention, as well as on stable angina pectoris diagnostics and treatment, in Russian clinical practice settings.

Material and methods. Among 5000 randomly selected out-patients visiting Moscow City Cardiology Dispenser (MCCD) in 2001, 1840 patients with stable angina diagnosis were identified. Out-patient medical documents were studied, and information on CHD risk factor (RF) registration, clinical diagnosis, clinical and laboratory tests, therapy (agents and their doses), associated diseases and their treatment, was analyzed.

Results. Moscow doctors, in spite of existing international and national clinical guidelines, do not use objective diagnostic tests and rely on subjective complaints, while assessing disease severity and determining management tactics, in every second patient (49.2%). The doctors inadequately address RF in stable angina patients, fail to modify RF effectively, and do not attain RF target levels. The principal problems of pharmacotherapy are inadequately low use of statins in CHD secondary prevention (1.8% at out-patient clinics; 6.4% at MCCD), as well as use of minimal effective doses for most antianginal agents. Coronarography, coronary angioplasty, and bypass surgery rates are substantially lower than those in Eastern European countries.

© Коллектив авторов, 2006

e-mail: clphstest@yandex.ru

Conclusion. The recommendations of national and international guidelines on CHD secondary prevention, stable angina diagnostics and treatment, are still fulfilled inadequately.

Key words: Pharmaco-epidemiologic study, angina, clinical trials

Введение

В работе [1] на материалах клинического исследования ДТП (Диагностика, Терапия, Профилактика) рассматривался вопрос о степени выполнения рекомендаций европейских и американских руководств [11-14] российской клинической практикой в области вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Наиболее многочисленной группой являются больные с диагнозом «стабильная стенокардия» (СС). В настоящей работе на материалах того же исследования ДТП рассматриваются особенности российской популяции пациентов со СС, оценивается степень выполнения международных рекомендаций по вторичной профилактике ИБС, а также по диагностике и терапии СС [15,16].

Материалы и методы

В работе была использована электронная база данных, полученная в рамках исследования ДТП, состоящая из материалов 5 тыс. пациентов, случайным образом выбранных из числа посетивших московский городской кардиологический диспансер (МГКД) в 2001г [1]. В анализ, о котором пойдет речь в статье, были включены пациенты, удовлетворяющие следующим критериям включения:

- хотя бы одно посещение КД в 2001г;
- наличие СС в диагнозе пациента на момент посещения;
- отсутствие ИМ, инсульта (МИ) или госпитализаций по поводу каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 6 месяцев перед первым посещением КД в 2001г;
- пациент не принимал участия в каких-либо клинических исследованиях в течение 2000-2001гг.

Вся информация, полученная в рамках исследования ДТП, собиралась только из амбулаторных карт пациентов. Дополнительных обследований больных не проводилось. Из амбулаторных карт извлекалась максимально полная информация, отражающая наличие факторов риска (ФР) ИБС, сведения о диагнозе пациента, о проводимых когда-либо лабораторно-диагностических исследованиях, о терапии до посещения КД и назначениях в момент первого визита к врачу МГКД в 2001г, включая данные о конкретных препаратах и их дозировках, сопутствующих заболеваниях и терапии.

Результаты

Особенности популяции. Всего в исследование были включены 1840 пациентов, удовлетворяющих приведенным критериям, в возрасте 32-85 лет. Медиана возраста пациентов — 63 года; < 51 года было 11,4% пациентов; 51-60 лет — 25,3%;

61-70 лет — 43,6%; > 71 года — 19,7%. Женщины в популяции составили 56,1%; среди пациентов < 51 года женщин 31,0%; 51-60 лет — 46,4%; 61-70 лет — 63,2%; > 71 года — 70,2% женщин.

39,5% пациентов имели инвалидность. У 29,9% пациентов был хотя бы один ИМ, у 4,3% — более одного ИМ. Медиана года установления диагноза — 1998г. Хотя бы один раз в жизни были госпитализированы по поводу ИБС 33,3% пациентов; у 86,6% в диагнозе указана артериальная гипертензия (АГ); у 7,7% — сахарный диабет; у 76,6% — сердечная недостаточность; 4,5% пациентов перенесли инсульт.

У 2,0% пациентов функциональный класс (ФК) СС согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, не был указан в амбулаторной карте, у 8,2% больных выявлена СС I ФК, у 69,4% — II ФК, у 20,1% — III ФК, у 0,3% — IV ФК.

Регистрация ФР. В таблице 1 представлены данные о частоте отражения в амбулаторных картах информации о наличии у пациента основных ФР, о степени контроля массы тела (МТ), артериального давления (АД), содержания общего холестерина (ОХС) в крови, полного липидного профиля (ЛП), гликемии. Очевидно, что и в случаях СС, как и в постинфарктном периоде, врачи уделяют недостаточное внимание основным ФР.

Таблица 2 содержит медианы перечисленных выше характеристик пациентов, а в таблице 3 приведено количество пациентов, выраженное в %, у которых не были достигнуты целевые значения вышеуказанных параметров, заданные в международных руководствах 2001г по профилактике ИБС [11-14].

В соответствии с международными рекомендациями по вторичной профилактике ИБС врач должен дать пациентам рекомендации по изменению образа жизни, в частности: отказ от курения, необходимость вести физически активный образ жизни, изменение режима питания и/или используемой диеты. Это должно быть отражено в амбулаторных картах. Однако записи с рекомендациями по отказу от курения обнаружены только в 2,6% случаев, что в 6 раз меньше, чем число амбулаторных карт, в которых указано, что пациент курит. Записи с реко-

Таблица 1

Внимание, уделяемое врачами основным ФРСС в России

Информация, внесенная в медицинскую документацию	Число записей, %
Данные о наследственной предрасположенности к ИБС	36,5
Отношение пациента к курению	38,6
Степень физической активности пациента	47,3
Информация о весе и росте пациента	18,6
Текущие значения АД	99,7
Результаты хотя бы одного измерения содержания ОХС в крови	42,2
Результаты хотя бы одного измерения содержания ХС ЛНП	22,9
Результаты хотя бы одного измерения содержания ХС ЛВП	22,2
Результаты хотя бы одного измерения содержания ТГ	32,3
Значения всех компонентов полного ЛП	21,4
Результаты хотя бы одного измерения содержания глюкозы в крови	32,2

Примечание: ХС ЛНП – ХС липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – ХС липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

мендациями вести физически активный образ жизни, обнаружены только в 31,0% случаев, что почти на треть меньше числа амбулаторных карт, в которых указано, что физическая активность пациента, по мнению врача, недостаточна. Наконец, записи о том, что пациенту рекомендована специальная диета или специальный режим питания, обнаружены в 70,0% амбулаторных карт.

Таблица 2

Значения некоторых характеристик пациентов (медианы) со СС

Исследуемые показатели	Значение (медиана)*
Возраст, лет	63
Вес, кг	81
Рост, см	167
ИМТ, кг/м ²	29,2
САД, мм рт.ст.	155
ДАД, мм рт.ст.	90
ОХС, ммоль/л	5,9
ХС ЛНП, ммоль/л	4,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,15
ТГ, ммоль/л	1,44
Глюкоза крови, ммоль/л	5,4

Примечание: * - все данные только для тех пациентов, у которых эти характеристики содержались в амбулаторных картах; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Назначение пациентам препаратов основных профилактических групп. Международные руководства по вторичной профилактике ИБС к медикаментозным средствам профилактики относят антитромбоцитарные средства, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), средства липид-снижающей терапии, из которых наибольшее значение имеют статины. В таблице 4 отражена частота назначения пациентам со СС препаратов основных профилактических групп, причем в столбце КД – данные о терапии, на-

значенной пациенту в момент первого посещения КД в 2001г, а в столбце «Поликлиники» (ПК) – сведения о терапии, которую пациент получал при направлении в МГКД.

Таблица 3

Пациенты со СС, у которых не достигнуты целевые значения некоторых показателей

Исследуемые показатели	% пациентов*
ИМТ≥25 кг/м ²	79,6
ИМТ≥30 кг/м ²	45,2
САД≥140 мм рт.ст.	77,0
ДАД≥90 мм рт.ст.	62,4
САД≥140 и/или ДАД≥90 мм рт.ст.	80,5
САД≥180 и/или ДАД≥105 мм рт.ст.	27,9
ОХС≥5,0 ммоль/л	81,3
ОХС≥5,5 ммоль/л	66,3
ОХС≥6,5 ммоль/л	34,5
ХС ЛНП≥3,0 ммоль/л	87,7
ХС ЛВП≤ 1,0 ммоль/л	32,5
ТГ≥2,0 ммоль/л	28,2

Примечание: * - процент от числа пациентов, у которых значение характеристики содержится в амбулаторной карте

Диагностика СС. Диагностические тесты, необходимые в соответствии с рекомендациями для уточнения диагнозов СС и «ИБС», назначаются пациентам очень редко. В частности, нагрузочный тест – тредмил (ТР) или велоэргометрия (ВЭМ) проводился 17,7% пациентов, коронароангиография (КАГ) хотя бы один раз выполнена всего 3,9% пациентов, эхо-стресс тест – 5,5% пациентов, холтеровское суточное мониторирование (СМ) – 1,3% пациентов.

Очевидно, что диагностика СС, в частности ИБС, у этих пациентов была основана на субъективных жалобах больных; дальнейшее углубленное обследование проводилось редко.

Антиангинальная терапия. В таблице 5 представлены данные о назначении пациентам ос-

новных групп антиангинальных препаратов, в таблице 6 — о числе одновременно назначаемых пациентам антиангинальных средств, а в таблице 7 — о медианах их суточных доз; в таблице 8 — данные о частоте проведения процедур инвазивной диагностики и инвазивной терапии ИБС.

Таблица 4

Назначение пациентам со СС препаратов основных профилактических групп

Основные группы профилактических препаратов	Число пациентов (%)	
	ПК	КД
Аспирин	23,6	46,4
ИАПФ	46,0	66,7
β-адреноблокаторы	38,0	56,4
Липид-снижающая терапия	1,9	6,6
Статины	1,8	6,4
Антигипертензивная терапия	71,9	92,7

Таблица 5

Назначение пациентам со СС основных групп антиангинальных препаратов

Основные группы антиангинальных препаратов	Число пациентов (%)	
	ПК	КД
β-адреноблокаторы	38,0	56,4
Нитраты	37,7	45,4
Антагонисты кальция	18,3	27,4
Препараты метаболического типа	6,8	9,4

Таблица 6

Количество назначенных антиангинальных препаратов больным СС

Варианты назначений	Число пациентов (%)	
	ПК	КД
Не принимает антиангинальных препаратов	28,0	11,5
Принимает 1 антиангинальный препарат	39,5	44,9
Принимает 2 антиангинальных препарата	27,3	37,1
Принимает более 2 антиангинальных препаратов	5,2	6,5

Таблица 7

Медианы суточных доз наиболее часто назначаемых антиангинальных препаратов больным СС в г. Москве

Названия препаратов	Медианы доз (мг)	
	ПК	КД
Изосорбид динитрат	40	40
Изосорбид монострат	40	40
Атенолол	50	50
Метопролол	50	50
Пропранолол	40	40
Нифедипин	30	30
Верапамил	120	160
Амлодипин	5	5

Таблица 8

Практика инвазивных диагностики и терапии у пациентов со СС

Виды инвазивных вмешательств	Число пациентов (%)
КАГ	3,9
КАП	0,7
Коронарное шунтирование	2,1

Обсуждение

В период выполнения настоящей работы одновременно были закончены три масштабные исследования, посвященные реальному использованию рекомендаций основных руководств по диагностике, терапии и профилактике ИБС [11-16]. Речь идет о проведенном в рамках программы Euro Heart Survey в 1999-2000гг в 15 странах Европы исследовании EUROASPIRE-II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) [8,9], Российская Федерация (РФ), в нем участия не принимала); о состоявшемся в 2002г в рамках той же программы в 35 европейских странах, включая Россию, исследовании Euro Heart Survey on Stable Angina и, наконец, о выполненном в 2001-2002гг в 7 странах мира (Китай, Чехия, Греция, Венгрия, Португалия, Россия, Словакия), а затем и в ряде других стран, например, в Польше, исследовании АТР (Angina Treatment Pattern). Программа ДТП была выполнена именно в 2001г, чтобы иметь возможность сравнить полученные данные с результатами вышеперечисленных исследований.

Если результаты исследования EUROASPIRE-II, посвященного, прежде всего вопросам профилактики, были обнародованы уже в 2001г [8,9], то публикация итогов международных исследований АТР и Euro Heart Survey on Stable Angina задержалась. Результаты российской части исследования АТР увидели свет в 2003г [2,], а первые содержательные публикации, посвященные этим международным исследованиям, появились лишь в конце 2004 — начале 2005гг [3,4,6,7], что послужило реальной предпосылкой для написания настоящей работы. Остановимся подробнее на конкретных проблемах.

Соотношение мужчин и женщин в популяции. Выявлено, что женщин в обследованной популяции значительно больше, чем мужчин. Факт, что среди лиц с диагнозом СС женщины преобладают, уже был отмечен ранее. Во многом это связано с большей продолжительностью жизни женщин. По-прежнему достаточно

широко распространено мнение, что типичный больной СС — мужчина средних лет. Настоящее исследование показывает, что чаще больной с диагнозом СС — это женщина > 65 лет. Между тем, руководствуясь устаревшими на сегодняшний день представлениями о СС, клинические исследования новых антиангинальных препаратов зачастую проводят на мужчинах < 65 лет. Изменение состава популяции должно изменить дизайн таких исследований. Известно, что обычные нагрузочные тесты — ТР и ВЭМ, по разным причинам не слишком подходят для диагностики стенокардии и оценки состояния у женщин и пожилых пациентов.

Диагностика ИБС и СС. В работе вместо рассуждений о пациентах со СС постоянно идет речь о больных с диагнозом СС. Это не случайно. Выше было показано, что в половине случаев даже диагноз «ИБС», не говоря о диагнозе СС, в сущности не подкреплен никакими объективными данными, полученными с помощью диагностических процедур, и основывается только на субъективных жалобах пациентов — на боли за грудиной. Такая ситуация в принципе не противоречит современным российским рекомендациям ВНОК, которые поддерживают лучшие традиции отечественной медицины. Однако международные европейские и американские руководства занимают более жесткую позицию в плане необходимости верификации диагноза стенокардии с помощью объективных инструментальных методов исследования.

Вторичная профилактика ИБС. Ситуации с вторичной профилактикой у пациентов с диагнозом СС и перенесших ИМ, аналогичны [1]:

- врачи обращают недостаточное внимание на наличие у пациента ФР ИБС;
- клиницисты неудовлетворительно контролируют основные показатели: индекс МТ (ИМТ), АД, компоненты ЛП, гликемию;
- велик процент больных, у которых основные параметры не достигают целевых значений.

Особо следует остановиться на такой проблеме, как контроль полного ЛП пациента и назначение ему в этой связи гиполипидемической терапии и, прежде всего, статинов. В настоящее время этот вопрос является ключевым с точки зрения вторичной профилактики ИБС. Именно в этой области в последние 10–15 лет достигнут значимый прогресс. К сожалению, Россию процесс резкого увеличения назначения статинов пока по-настоящему не коснулся. В исследуе-

мой популяции статины получали 1,8% пациентов со СС в московских ПК и 6,4% пациентов в КД. Среди участников российского исследования АТР липидопонижающую терапию в целом получали 17,1% пациентов, причем из них статины — 10,6%, а остальные — «другие липидопонижающие средства», названия которых врачи не всегда были в состоянии расшифровать. Но даже с этими 17,7% пациентов РФ далеко отстала от государств, принявших участие в АТР. В среднем по всем 7 странам липидопонижающие препараты назначались 47,9% пациентов, последнее место принадлежит Словакии (44,4% пациентов) [3]. Среди 3779 больных, включенных в исследование Euro Heart Survey on Stable Angina, статины назначали 48% пациентов [7].

Антиангинальная терапия. Если по вопросам вторичной профилактики, диагностики ИБС и СС РФ значительно отстает от большинства стран Европы, то антиангинальной терапией чистовнешне дела обстоят неплохо. Приведенные в таблицах 5–6 показатели достаточно близки к соответствующим средним данным европейских стран [5,7]. В КД β-адреноблокаторы получали 56,4% пациентов со СС, пролонгированные нитраты — 45,4%, антагонисты кальция — 27,4%, препараты метаболитического типа — 9,4% таких пациентов. Средние данные по 35 европейским странам — 67%, 61%, 27% и 9% соответственно. Однако взгляд на дозы антиангинальных препаратов меняет оценку ситуации. К сожалению, в публикациях о международных исследованиях эти сведения не представлены, хотя были собраны. Российские данные отражены в таблице 7. Медианы практически всех наиболее часто назначаемых препаратов находятся на уровне минимально эффективных доз. При этом около трети всех пациентов, получали, например, атенолол или метопролол в суточных дозах меньших минимально эффективных. Аналогичная проблема имеет место не только в отношении антиангинальных препаратов, но и антигипертензивных, и даже статинов, хотя для последних в данный момент более актуальным является их назначение в принципе.

Инвазивная диагностика и терапия. В РФ редко используются инвазивная диагностика и терапия у больных, перенесших ИМ [1]. У пациентов с диагнозом СС частота распространения инвазивной диагностики и терапии еще меньше. В российской части исследования АТР [2] КАГ хотя бы однажды была выполнена у 9,9% пациентов. Несмотря на то, что в исследовании АТР принимали участие далеко не самые

развитые страны мира, по данному показателю все они значительно превосходили Россию. В занявшей предпоследнее место по этой составляющей Словакии КАГ выполнялась в ~2,5 раза (21,2%), а в среднем по всем 7 странам — более чем в 3 раза чаще (29,8%) [3]. Между тем, в реальной российской клинической практике (таблица 8), КАГ используется в ~2,5 раза реже, чем пациентам из РФ, принявшим участие в исследовании АТР. Аналогичная ситуация сложилась с инвазивной терапией в целом и особенно с коронарной ангиопластикой (КАП). Нет смысла сравнивать по этому показателю ситуацию в России с ситуацией в США, как это было сделано ранее [1]; отличия даже от стран, принявших участие в исследовании АТР, показательны. По данным настоящей работы КАП была выполнена в 2001 г всего 0,7% пациентам со СС. Среди участников российской части исследования АТР процент был несколько выше (1,2%), а в среднем по 7 странам, принявшим участие в этом исследовании, он составил 9,6%.

Литература

1. Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М. и др. Вторичная профилактика ИБС у пациентов перенесших инфаркт миокарда в Москве. Кардиоваск тер профил 2005; 4(3) ч I: .
2. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
3. Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N., Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. Family Pract 2005; 22: 43-50.
4. Ruzillo W, Ponikowski P, Wilkins A. Clinical characteristics and methods of treatment of patients with stable coronary heart disease in the primary care settings -the results of the Polish, multicentre Angina Treatment Pattern (ATP) study. Int J Clin Pract 2004; 58(12): 1127-33.
5. Klein W. Treatment Patterns in Stable Angina: objectives and reality. Eur Heart J 2001; 3(Suppl O): O8-11.
6. Daly C, Clemens F. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe from the Euro Heart Survey of Stable Angina. Eur Heart J 2005, publish-Ahead-of-Print published 2005, March 18.
7. Daly C, Clemens F. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. A description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. Eur Heart J 2005, publish-Ahead-of-Print published 2005, February 16.
8. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J 2001; 22: 554-72.
9. EUROASPIRE I and II Study Group. Critical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet 2001; 357: 995-1001.
10. Pepine C, Abrams J, Marks R, et al. Characteristics of a Contemporary Population with Angina Pectoris. Am J Cardiol 1994; 74: 226-31.
11. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Task Force of the European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
12. Py r l K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.
13. AHA Medical/Scientific Statement. Consensus Panel statement. Preventing Heart Attack and Death in Patients With Coronary Disease. Circulation 1995; 92: 2-4.
14. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice: recommendations of the Third Joint Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
15. Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article^ a report of the American College Of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2003; 41: 159-68.
16. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1997; 18: 394-413.

Выводы

Московские врачи, несмотря на наличие международных и отечественных руководств, почти у половины всех пациентов (49,2%) для оценки тяжести заболевания и выбора тактики лечения ИБС не используют объективные диагностические тесты, а основываются на субъективных жалобах пациентов на боли за грудиной.

Выявлен низкий уровень внимания к ФР у пациентов с диагнозом СС и, как следствие — отсутствие их адекватной коррекции и достижения целевых значений.

В области фармакотерапии наиболее значимыми проблемами являются редкое использование статинов с целью вторичной профилактики ИБС (1,8% в ПК; 6,4% — в КД), а также неадекватно низкие дозы (на уровне минимально эффективных) основных групп антиангинальных препаратов.

Частота выполнения КАГ, КАП, а также коронарного шунтирования у изучаемого контингента больных значительно ниже, чем даже в ряде стран Восточной Европы.

Поступила 04/05-2005

Возможности использования электрокардиографии высокого разрешения, оценки вариабельности ритма сердца и длительности интервала QT для диагностики ишемической болезни сердца при экспертизе профессиональной пригодности железнодорожников

А.Э. Радзевич, В.В. Попов, М.Ю. Князева

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

High-definition electrocardiography, heart rate variability and QT interval assessment in coronary heart disease diagnostics during professional medical examination of railroad workers.

A.E. Radzevich, V.V. Popov, M.Yu. Knyazeva

Moscow State Medico-Stomatological University; Central Hospital No. 6, «Russian Railroads Ltd.». Moscow, Russia.

Цель. Изучить возможности использования электрокардиограммы высокого разрешения (ЭКГ ВР), оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) и длительности QT интервала в диагностике безболевого ишемии миокарда (ББИМ) при профессиональной экспертизе машинистов локомотивов.

Материал и методы. Обследованы 38 условно здоровых машинистов локомотивов (средний возраст $45,5 \pm 7$ лет), имеющих факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС). Инструментальные исследования включали: велоэргометрию, суточное мониторирование (СМ) ЭКГ, эхокардиографию и скinti-графию миокарда (по показаниям), ЭКГ ВР, анализ ВСР.

Результаты. В ходе исследования у 15 машинистов локомотивов была впервые выявлена ИБС. Наиболее информативным методом для диагностики ББИМ оказалось СМ ЭКГ. Эпизоды ББИМ были зарегистрированы при СМ ЭКГ в 73% случаев. Наиболее информативными параметрами у больных с немой ишемией являются длительность фильтрованного комплекса QRS и максимальный скорректированный интервал QT.

Заключение. Методы неинвазивной ЭКГ-диагностики: ЭКГ ВР, оценка ВСР, интервала QT могут быть использованы в дополнение к ВЭМ и СМ ЭКГ при профессиональной экспертизе лиц, связанных с движением поездов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, безболевого ишемия миокарда, суточное мониторирование электрокардиограммы, электрокардиограмма высокого разрешения, вариабельность ритма сердца, интервал QT.

Aim. To investigate the potential of high-definition electrocardiography (HD-ECG), heart rate variability (HRV) and QT interval assessment in diagnosing «silent» myocardial ischemia (SMI) during professional expertise of railroad locomotive drivers.

Material and methods. Thirty-eight relatively healthy, but with coronary heart disease (CHD) risk factors, railway locomotive drivers were examined (mean age 45.5 ± 7 years). Bicycle stress test, 24-hour ECG monitoring, echocardiography (EchoCG), myocardial scintigraphy (if necessary), ECG, HD-ECG, and HRV assessment were performed.

Results. During the study, new CHD cases were diagnosed in 15 railroad locomotive drivers. 24-hour ECG monitoring was the most effective method for SMI diagnostics. SMI episodes were registered at 24-hour ECG monitoring in 73% of all cases. In SMI patients, SAQRS and QTc-max were the most informative parameters.

Conclusion. Non-invasive ECG diagnostics methods: HD-ECG, HRV and interval QT assessment could be used, together with bicycle stress test and 24-hour ECG monitoring, during professional expertise of railroad workers.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 196-45-61

e-mail: vp@esmar.dol.ru; vpopov@css-rzd.ru

Key words: Coronary heart disease, «silent» myocardial ischemia, 24-hour electrocardiogram monitoring, high-definition electrocardiogram, heart rate variability, QT interval.

Смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации составила в 2002г 56% смертности от всех причин. Из них около половины приходится на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС).

Показано, что в популяции только ~ 40-50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным.

ИБС тесно связана с проблемой внезапной сердечной смерти (ВСС), которая наиболее часто возникает в ранние сроки от начала приступа острой коронарной недостаточности. ВСС составляет 96% всех случаев ВС среди машинистов железной дороги [19]. В большинстве случаев она наступает на фоне выраженных атеросклеротических изменений коронарных артерий (КА), нередко до этого клинически не проявлявшихся, а также на фоне бессимптомной ИБС.

По данным Центральной врачебной экспертной комиссии МПС РФ за 2003г в структуре причин профессиональной непригодности работников, непосредственно связанных с обеспечением движения поездов, ИБС составляла 40%, являясь наиболее часто встречающимся серьезным заболеванием; одновременно ИБС — главный фактор риска (ФР) ВСС и занимает первое место среди причин профнепригодности у машинистов.

Своевременная диагностика ИБС у этих пациентов затруднена из-за существования скрытых форм ИБС, когда клиника стенокардии отсутствует или преднамеренно скрывается пациентом. Скудность или отсутствие жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы у машинистов и их помощников по сравнению с группой контроля объясняется страхом потерять работу, понизить свой социальный статус. В результате у машинистов формируется комплекс «здорового рабочего»; они некритично относятся к своему состоянию, отказываются принимать антигипертензивные препараты, избегают общения с врачом [32]. Таким образом, количественная оценка частоты истинной «немой» ишемии миокарда у пациентов может быть завышена за счет случаев преднамеренного сокрытия симптомов заболевания и в мень-

шей степени при причислении к ней случаев безболевого инфаркта [1,19,20].

Эти факты свидетельствуют, что ИБС у машинистов и лиц, связанных с обеспечением безопасности движения поездов, следует рассматривать в рамках безболевой («немой») ишемии миокарда (ББИМ). При этом большая роль отводится возможностям инструментальных методов диагностики ИБС: электрокардиографии (ЭКГ), нагрузочным функциональным пробам — велоэргометрии (ВЭМ), тредмил-тесту, суточному мониторингированию ЭКГ (СМ ЭКГ).

В диагностике и оценке тяжести ББИМ нагрузочные пробы и СМ ЭКГ дополняют друг друга. Исследования позволяют обнаружить ББИМ и охарактеризовать ее связь с величиной артериального давления (АД), частотой сердечных сокращений (ЧСС), физической нагрузкой (ФН). Одновременное выполнение перфузионной сцинтиграфии миокарда и нагрузочной эхокардиографии (ЭхоКГ) помогает оценить возникающие гипоперфузию и нарушение сократительной функции миокарда [25,31].

Последние два десятилетия во всем мире отмечается значительный рост интереса к вопросам стратификации риска ВСС и ранней диагностики ИБС путем использования новых неинвазивных скрининговых ЭКГ методов: ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР), вариабельность сердечного ритма (ВСР), оценка длительности и дисперсии интервала QT, турбулентность сердечного ритма, альтернация зубца Т [14].

Многофакторность риска ВСС, определяет необходимость подходов к оценке риска с учетом многих звеньев патогенеза ВСС, что позволит значительно увеличить положительную предсказательную ценность и уменьшить недостатки каждого из используемых методов.

Цель работы — оценить возможность использования ЭКГ ВР, оценки ВСР и длительности QT интервала в диагностике ББИМ при профессиональной экспертизе машинистов локомотивов.

Материал и методы

Обследованы 38 условно здоровых машинистов локомотивов (I группа), средний возраст $45,5 \pm 7$ лет, имеющих ФР ИБС. К ФР согласно рекомендациям American College of Cardiology [34] отнесены: мужской пол, артериальная

гипертония, гиперхолестеринемия (ГХС), ожирение, курение, периферическая сосудистая патология. Анализировали ФР, связанные с профессией: психо-эмоциональные перегрузки, шум, работа с ночными сменами и неблагоприятный, связанный с работой, статус. Никто из пациентов на момент осмотра жалоб не предъявлял.

Инструментальные исследования включали тесты, направленные на верификацию ИБС: ВЭМ, СМ ЭКГ, ЭхоКГ по стандартной методике и сцинтиграфия миокарда (по показаниям). Всем пациентам регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях на скорости 50 мм/с с расчетом скорректированного интервала QT (QTc), ЭКГ ВР с анализом поздних потенциалов желудочков (ППЖ) по Simpson [22], оценивали ВСР [3, 12].

Контрольную группу составили 10 здоровых мужчин обычных профессий (II группа), сопоставимых по возрасту (39,9±6,5 лет) и наличию ФР ИБС с исследуемой группой.

Через 12 месяцев пациенты приглашались на второй визит, на котором использовались те же диагностические методы обследования.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc. США). Достоверность данных оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна Уитни). Данные представлены в виде средних ± стандартные отклонения (M±SD). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования у 15 машинистов локомотивов была впервые выявлена ИБС. Пациенты I группы были разделены на две подгруппы: I А и I Б. Подгруппу I А составили 12 человек, у которых не была верифицирована ИБС и подгруппу I Б — 15 комиссованных машинистов локомотивов с диагнозом ИБС.

При сравнении подгрупп I А и I Б получены следующие результаты (таблица 1):

Более достоверными отличиями характеризуются параметры, отражающие процессы реполяризации. В подгруппе I Б значения максимального и минимального значений интервала QT превышают таковые в группе здоровых лиц

($p < 0,001$). Среди показателей ЭКГ ВР отмечается увеличение длительности фильтрованного QRS комплекса (SAQRS) с одновременным уменьшением RMS 40 ($p < 0,05$). По параметрам ВСР подгруппы пациентов с и без ИБС достоверно не отличались.

При анализе результатов, полученных при традиционных клинко-инструментальных методах диагностики ИБС (ВЭМ, СМ ЭКГ), отмечены следующие особенности. В I Б подгруппе при ВЭМ обнаружена «немая» ишемия только у 13% больных. В 20% случаев ВЭМ проба была незавершенной из-за резкого подъема АД. В подгруппе I А по той же причине на неинформативные тесты приходилось 25%. Доля пациентов с высокой толерантностью к ФН (ТФН) в подгруппе I А составила 50%, а в подгруппе I Б — 33%.

Сцинтиграфия миокарда выполнена 10 пациентам I Б подгруппы, она выявила зоны сниженной перфузии миокарда у 40% больных ИБС. У оставшихся 60% патология отсутствовала. ЭхоКГ показала, что в подгруппе I Б при сохраненной фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) отмечается достоверное увеличение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ ($p < 0,05$).

Наиболее информативным диагностическим методом для выявления ББИМ оказалось СМ ЭКГ. У пациентов с бессимптомной ИБС эпизоды диагностически значимой ББИМ были зарегистрированы при СМ ЭКГ в 73% случаев.

Была проанализирована диагностическая значимость параметров ЭКГ ВР и длительности интервала QT у пациентов с ББИМ (рисунок 1).

Наиболее информативными параметрами у больных с ББИМ являются SAQRS и QTc-max. SAQRS обладает высокими значениями чувс-

Таблица 1

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР и интервала QT пациентов с ББИМ и лиц без ИБС

Показатели	Подгруппа I А (12 человек)	Подгруппа I Б (15 человек)	P
QTc max, мс ^{1/2}	372,96±5,68	398,2±8,72	<0,001
QTc min, мс ^{1/2}	331,5±5,88	357,3±10,20	<0,001
QTc, мс ^{1/2}	368,0±0,01	380,0±0,01	<0,05
SAQRS, мс	84,3±3,78	94,0±2,00	<0,05
RMS 40, мВ	41,4±7,01	32,3±2,22	<0,05
ППЖ, n/%	4/ 33 %	3/20 %	>0,05

Примечание: RMS 40 — среднеквадратичная амплитуда последних 40 миллисекунд QRS комплекса.

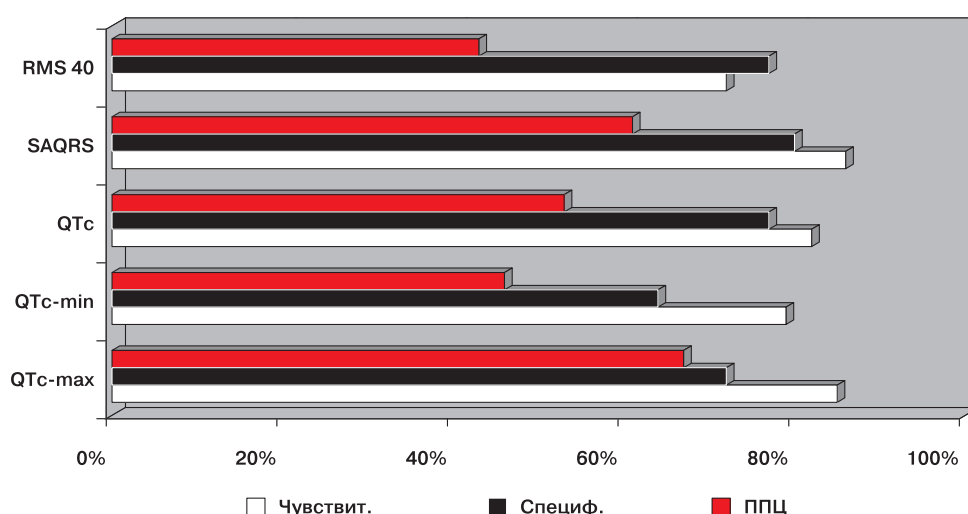


Рис. 1 Сравнительная характеристика диагностической значимости индивидуальных параметров ЭКГ ВР и длительности интервала QT.

твительности и специфичности — 86% и 80% при положительной предсказывающей ценности (ППЦ) 61%. Величина QTc-max также имеет высокую чувствительность, специфичность и ППЦ — 85%, 72%, 67% соответственно.

Таким образом, на доклинической стадии заболевания достоверно чаще изменяются параметры ЭКГ ВР, характеризующие желудочковый комплекс, и нарушаются процессы реполяризации при относительно стабильных вегетативных механизмах. Последнее обстоятельство позволило выдвинуть предположение, что параметры вегетативной нервной системы (ВНС) у исследуемых машинистов изначально отличаются от

общепринятых опубликованных норм и, возможно, связаны с особенностями профессии.

В настоящем исследовании для подтверждения этой гипотезы сравнили показатели ВСР в группе машинистов без верифицированной ИБС (IA) и группе контроля. Были получены следующие данные, представленные в таблице 2. Все определяемые параметры имеют высоко достоверные отличия. У машинистов обнаружено резкое снижение ВСР с гиперсимпатикотонией и уменьшением парасимпатических влияний на сердце, что проявляется увеличением SDNN ($p < 0,02$) и достоверным ($p < 0,01$) снижением RMSSD, pNN50 и Aмо; отмечено выраженное

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей ВСР в группе контроля и подгруппе IA

Показатели	Группа контроля (10 человек)	П/группа IA (12 человек)	P
SDNN, мс	58,9±6,83	36,7±9,70	<0,001
RMSSD, мс	40,8±8,09	20,3±7,37	<0,001
pNN 50, %	29,4±5,59	6,2±5,96	<0,001
Aмо, %	14,6±2,74	23,3±5,70	<0,001
ИН	30,3±7,01	112,2±58,27	<0,001
LF, мс ²	3256,2±807,15	1374,5±845,86	<0,001
HF, мс ²	1651,5±385,78	461,8±310,83	<0,001
LF/HF	1,87±0,36	5,4±1,72	<0,001
Total, мс ²	5951,20±872,07	3297,4±446,36	<0,001

Примечание: SDNN — стандартное отклонение всех NN интервалов; RMSSD — квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных NN-интервалов; pNN 50 — отношение числа NN интервалов, отличающихся от соседних более, чем на 50 мс к общему числу NN интервалов; Aмо (амплитуда моды) — величина, соответствующая моде, т.е. наиболее часто встречающемуся значению частоты сердечных сокращений; ИН — индекс напряжения регуляторных систем; Total — общая спектральная мощность ритма; HF — спектральная мощность высоких частот, отражающая уровень парасимпатического тонуса; LF — спектральная мощность низких частот, отражающая уровень симпатического тонуса; LF/HF — отношение низкочастотной к высокочастотной составляющих.

снижение общей спектральной мощности ритма и его составляющих, преимущественно высокочастотного компонента ($p < 0,001$). Это объясняет дисбаланс ВНС в сторону повышения у машинистов симпатотонуса — рост LF/HF ($p < 0,02$).

В дальнейшем были выделены наиболее информативные параметры ВСР в изучаемых группах — RMSSD, pNN 50, HF и Total. При определении значимости параметров в плане диагностики ИБС у машинистов получено, что наибольшей чувствительностью обладают показатели pNN 50 и Total (83% и 80%) при ППЖ — 44% для pNN 50 и 41% для Total, соответственно.

Были определены пороговые значения по методу характеристических интервалов для рассматриваемых выше параметров ВСР. Для лиц с неблагоприятным профессиональным статусом с впервые выявленной ББИМ свойственны следующие пороговые значения показателей ВСР: $RMSSD \leq 31,5$ мс; $pNN\ 50 \leq 19,2\%$ $Total \leq 4624,2$ мс²; $HF \leq 1056,7$ мс².

Результаты, полученные в ходе динамического 12-месячного наблюдения за пациентами I группы, представлены в таблице 3. Показаны достоверные отличия в изучаемых параметрах ВСР и продолжительности интервала QT, в то время как показатели ЭКГ ВР существенно не изменились.

Количественный анализ параметров ВСР, спектральная мощность низких частот (LF) в группе достоверно повысилась ко времени второго визита, что нарушило соотношения влия-

ния симпатического и парасимпатического отделов ВНС (LF/HF). Увеличение стандартного отклонения SDNN, ($p < 0,05$) свидетельствует о снижении ВСР у пациентов с последующей перестройкой вегетативной регуляции в сторону преобладания симпатического тонуса.

Через 12 месяцев у пациентов наблюдались существенные изменения процессов реполяризации желудочков, проявляющиеся достоверным удлинением интервала QT ($p < 0,05$), скорректированного с частотой сердечных сокращений (ЧСС), и его максимального и минимального значений ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверно увеличенной реполяризации желудочков и ее негомогенности.

При анализе параметров ЭКГ ВР достоверные различия в течение 12 месяцев отсутствовали, но отмечена тенденция к уширению SAQRS ($p = 0,08$) в сочетании с уменьшением RMS40 ($p = 0,06$). Частота регистрации ППЖ на втором визите была достоверно выше, чем во время первичного обследования — 18,4% и 25% ($p < 0,05$), соответственно.

Обсуждение

Из всех функциональных проб, применяемых для диагностики ББИМ, наиболее фундаментальными в плане практической значимости, изученности и широты применения являются пробы с ФН под контролем ЭКГ и СМ ЭКГ. Однако, несмотря на широкое использование диагностическое значение нагрузочных

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР, ВСР и интервала QT на первом и втором визитах пациентов

Показатели	1 Визит	2 Визит	P
QTc, мс ²	373,0±0,01	377,0±0,01	<0,05
QTc-max, мс ²	380,0±7,26	387,0±7,73	<0,001
QTc-min, мс ²	338,0±6,99	351,0±10,63	<0,001
QT-реак, мс	284,0±7,85	301,0±8,34	<0,05
SAQRS, мс	86,1±5,85	86,9±4,04	>0,05
RMS 40, мВ	41,5±6,78	38,5±8,93	>0,05
ППЖ, %	18,4%	25%	<0,05
SDNN, мс	32,4±5,42	33,4±7,09	<0,05
LF, мс ²	868,8±157,16	955,6±250,37	<0,05
LF/HF	2,5±0,94	4,4±0,78	<0,05

Примечание: QT-реак — расстояние между началом комплекса QRS и максимальной точкой на вершине зубца T; RMS 40 — среднеквадратичная амплитуда последних 40 миллисекунд QRS комплекса SDNN — стандартное отклонение всех NN интервалов; LF — спектральная мощность низких частот, отражающая уровень симпатического тонуса; LF/HF — отношение низкочастотной к высокочастотной составляющих.

тестов для выявления ББИМ, нельзя переоценивать. Даже у больных инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе результат тредмил-теста оказывается отрицательным в 49% случаев; ББИМ удается обнаружить у 28% больных, болевой приступ на фоне ФН — у 23% обследованных. Результаты пробы с ФН следует оценивать с осторожностью: предсказательная ценность теста определяется не только его чувствительностью и специфичностью, но, в значительной мере, зависит и от распространенности ИБС в популяции — чем меньше вероятность наличия у больного ИБС, тем больше возможность того, что результаты исследования будут ложноположительными. При проведении нагрузочных тестов часто отмечаются неЭКГ причины остановки пробы: утомление, боли в ногах, невозможность выполнить субмаксимальную нагрузку из-за недостаточной тренированности или выраженного повышения АД.

Одной из проблем, связанной с выявлением ББИМ у бессимптомных больных, является интерпретация изменений сегмента ST [1]. Был предложен как вариант возрастной нормы смещение сегмента ST > 2 мм у 5% клинически здоровых 40-летних мужчин [6,24]. Этому противоречат данные [6,28], указывающие на наличие таких же изменений у пациентов в возрасте 68 лет. Анализ проблемы достаточно сложен, т.к. выводы в представленных работах связаны с влиянием возраста на изменения сегмента ST, а у пациентов > 40 лет нельзя однозначно исключить ББИМ.

Анализ результатов, полученных в настоящем исследовании, показал, что наиболее информативным для диагностики ББИМ является СМ ЭКГ. У пациентов с бессимптомной ИБС эпизоды диагностически значимой ББИМ были зарегистрированы в 73% случаев. Проведение проб с ФН у тех же самых больных дало положительный результат на наличие «немой» ишемии только у 13%, что противоречит данным, свидетельствующим о согласовании в 96% случаев результатов холтеровского мониторирования (ХМ) и тредмила [13]. Возможно, это объясняется присутствием в 20% случаев преждевременного прекращения проб в связи с резким подъемом АД у пациентов.

Следует, однако, учитывать, что ложноположительное снижение сегмента ST обнаруживают у 2,5-8%, а по некоторым данным — у 30% здоровых людей. Таким образом, при всех преимуществах, ХМ ЭКГ нельзя считать абсо-

лютно совершенным методом относительно выявления эпизодов ББИМ, что требует дополнительного применения других новых скрининговых ЭКГ методов, к числу которых относятся ЭКГ ВР, ВСП, оценка интервала QT.

Сцинтиграфия миокарда выявила зоны сниженной перфузии миокарда у 40% больных с ББИМ. По причине отсутствия у пациентов органического субстрата для наличия стойкого нарушения перфузии, предположили, что здесь имеет место обратимая ишемия миокарда, которая, по мнению многих авторов, может быть связана с дисфункцией коронарного эндотелия [5,15,31]. При дальнейших исследованиях в этой области целесообразно использовать сцинтиграфию миокарда в сочетании с нагрузочными пробами, что, несомненно, будет способствовать большему получению положительных результатов [1,15].

Очевидно, что влияние ишемии на миокард имеет много аспектов, связанных с различными факторами, приводящими к истощению субстратов и появлению необычных для миокарда соединений, действие которых развивается с различной скоростью [10]. Ишемия вызывает появление гетерогенности электрофизиологических свойств и неоднородности функционирования нормальной и поврежденной тканей [21].

Степень риска развития ВСС у больных различными формами ИБС неодинакова, а возникновение приходящей ББИМ часто служит одной из главных причин развития угрожающих жизни аритмий [4,9]. Экспериментальные исследования показали, что окклюзия коронарной артерии вызывает снижение и фрагментацию амплитуды потенциала действия и увеличивает его длительность пропорционально степени выраженности ишемии [29]. С помощью ЭКГ ВР было продемонстрировано, что у пациентов с ББИМ достоверно увеличивается SAQRS с одновременным уменьшением RMS 40 ($p < 0,05$); ППЖ регистрировались в 20% случаев. Полученные авторами данные совпадают с результатами [17,22], свидетельствующими о связи ухудшения параметров ЭКГ ВР и появления ППЖ с приходящей ББИМ и объединении подобных изменений в 1 прогностически неблагоприятный класс.

Известно, что работе машиниста сопутствует высокая эмоциональная нагрузка, стрессы [8,16]. Особое значение имеют эмоции, связанные с опасностью аварий, конфликтами и т.д. [18]. Работа с развитием неврозов, нарушениями сна и

некоторыми другими моментами может способствовать возникновению конфликтов. В Хельсинском исследовании [30] показано, что сменная работа с частыми ночными сменами, способствует возникновению ИБС. У работающих с ночными сменами отмечается большее пристрастие к курению и чаще встречается ГХС в связи с употреблением жирной пищи [11]. Имеет место гиподинамия во время работы, которая в межсменный период полностью не компенсируется [26,27]. Шум и вибрация способствуют возникновению ИБС: в клинической картине шумовой болезни есть указания на склонность к коронарному спазму [7]. Таким образом, работники локомотивных бригад являются примером профессии, напрямую связанной с ФР ИБС [19,20,23].

Настоящее исследование продемонстрировало влияние особенностей профессии на регуляторные механизмы ВНС. У обследованных пациентов были обнаружены признаки гиперсимпатикотонии.

Полученные данные подтверждаются исследованием [33], в котором у 39% обследованных машинистов локомотивных бригад со стажем работы 5-10 лет отмечена тенденция к снижению стандартного отклонения интервала R-R.

Возможно, именно эти наблюдения авторов могут объяснить более частое развитие ББИМ у

машинистов. Адаптация пациентов к постоянной симпатотонии повышает болевой порог кардиомиоцитов, что ведет к длительному отсутствию клинических симптомов заболевания, более поздней постановке диагноза и отсутствию лечения [2,3]. Место ВСР в качестве разрешающего фактора в развитии ИБС у лиц с неблагоприятным профессиональным статусом еще предстоит изучить.

Выводы

Методы неинвазивной ЭКГ-диагностики такие как ЭКГ ВР, оценка ВСР, оценка интервала QT могут быть использованы в дополнение к ВЭМ и СМ ЭКГ при профессиональной экспертизе лиц, связанных с движением поездов.

При обследовании машинистов локомотивов выраженность клинко-инструментальных проявлений ИБС прямо коррелировала с изменением параметров ЭКГ ВР, длительностью QT-интервала и КДР ЛЖ при сохранении сократительной способности сердца.

Наиболее информативными критериями в плане выявления ББИМ являются SAQRS и QTc-max. ППЦ – 61% и 67% соответственно.

Для машинистов характерным является выраженное нарушение вегетативной регуляции деятельности сердца в виде повышения тонуса симпатического звена ВНС.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 296 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвук функц диагн 2001; 3: 108-26.
3. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рекомендации Европейского Кардиологического общества. Вестн аритмол 1999; 11: 53-78.
4. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества (ред. проф. Н.А. Мазур). Москва «Медпрактика-М» 2003; 148 с.
5. Грацианский Н.А., Качалков Д.В., Давыдов С.А. Связь реакции коронарных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца. Кардиология 1994; 12: 21-5.
6. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ: (Перевод: Корнеев Н.В., Грабко Н.Н., Банникова С.Д.) Москва «Медпрактика» 2000; 208 с.
7. Данилевская Л.А., Филимонов С.Н., Грачева Л.В., Станкевич Н.Г. Распространение ИБС, артериальной гипертензии и типов конституции среди больных с вибрационной болезнью. Материалы конференции, посвященной 70-летию юбилею городской больницы № 1 г. Новокузнецка. Новокузнецк 1999; 82-3.
8. Константинов В.В., Мазур Л.И. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска среди водителей автотранспорта. Кардиология 1997; 1: 45-8.
9. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. Москва «Медицина» 1986; 190 с.
10. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Анмут Т.П., Пономаренко С.В. Предикторы электрической нестабильности миокарда у больных с алкогольным поражением сердца. Кардиология 2001; 1: 63-6.
11. Морозова Е.П. Факторы риска и этапы выявления внутренней патологии у работников железнодорожного транспорта. Автореф кандисс. Нижний Новгород 1996.
12. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Монография. Москва, изд-во «Оверлей» 2001; 200 с.
13. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Москва «Медпрактика-М» 2005; 224 с.
14. Савельева И.В., Меркулова И.Н., Стражеско И.Д., и др. Связь поздних потенциалов желудочков с характером поражения коронарного русла и сократительной функцией левого желудочка по данным коронаровентрикулографии у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1994; 1: 104-9.
15. Сергиенко В.Б., Саятина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями. Кардиология 1999; 1: 25-30.

16. Сидоренко Б.А., Ревенко В.Н. Психо-эмоциональное напряжение и ишемическая болезнь сердца. Кишинев 1988; 150 с.
17. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И. Прогностическая оценка поздних потенциалов желудочков и показателя вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 10: 21-4.
18. Турашвили Г.А. Экспертная оценка влияния некоторых факторов на возникновение и развитие гипертонической болезни. Сов Медицина 1978; 1: 149-50.
19. Цфасман А.З. Внезапная сердечная смерть (и ее профессиональные аспекты). Москва «МЦНМО» 2003; 302 с.
20. Цфасман А.З. Кардиология. Серия «Железнодорожная медицина». Москва 1998; 286 с.
21. Шушляпин О.И., Николаенко Е.Я., Шелест А.Н. Регистрация поздних желудочковых потенциалов при обследовании лиц с повышенным риском внезапной смерти. Кардиология 1990; 11: 106-8.
22. Электрокардиография высокого разрешения. Под редакцией Г.Г. Иванова, С.В. Грачева, А.Л. Сыркина. М Издательство «Триада-Х» 2003; 304 с.
23. Эльгаров А.А., Инарокова А.М., Василенко В.М., Арамисова Р.М. Сердечно-сосудистые заболевания у водителей автотранспорта и безопасность дорожного движения. Мед труда и промышлен экол 1995; 6: 10-3.
24. Bjerregard P. IX-th World Congress of Cardiology. Moscow 1982; 11: 133.
25. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. Circulation 1997; 96: 3390-5.
26. Hedberg GE, Yacobson KA, Janlert U, et al. Risk indicators of ischemic heart disease among male professional drivers in Sweden. Scand J Work Environ Health 1993; 19(5): 326-33.
27. Hedberg GE, Wikstrom-Frisen L, Janlert U. Comparison between two programmes for reducing the levels of risk indicators of heart disease among male professional drivers. Occup And Environ Med 1998; 55(8): 554-61.
28. Hedblad A, Juul-Moller S, Svensson K. Increased mortality in men with ST segment depression during 24 h ambulatory long-term ECG recording. Am Heart J 1989; 10: 149-53.
29. Kubic L, Darowski A, Choleva M, et al. Effect of ischemia on ventricular late potentials in postinfarction patients with and without ventricular tachycardia. Mayo Clin Proc 1998; 73: 415-8.
30. Tenkanen L, Sjolom T, Kalimo R, Alikioski T. Shift work, occupation and coronary heart disease over 6 years of follow up in the Helsinki Heart Study. Scand J Work Environ Health 1997; 23(4): 257-65.
31. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. Circulation 1995; 91: 2345-52.
32. Тонкова Е.А., Нифанова В.А., Зуев Л.В. «Синдром здорового рабочего» у машинистов локомотивов. Железнодорожная медицина. Материалы I международной конференции «Актуальные вопросы железнодорожной медицины» 2004; 6-7: 117-8.
33. Николенко Е.Я., Прилипская Н.И., Алдашева Л.В. и др. Профилактика нарушений сердечно-сосудистой системы у работников локомотивных бригад. Железнодорожная медицина. Материалы I международной конференции «Актуальные вопросы железнодорожной медицины» 2004; 6-7: 89-91.
34. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. JACC 1999; 33(7).

Поступила 16/11-2005

Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин

Р.Т. Сайгитов¹, М.Г. Глезер², Д.П. Семенцов², Н.А. Малыгина¹

¹Российский научно-исследовательский институт геронтологии Росздрава, ²Городская клиническая больница № 59. Москва, Россия

Gender-specific prognosis in acute coronary syndrome

R.T. Saygıtov¹, M.G. Glezer², D.P. Sementsov², N.A. Malygina¹

¹Russian Research Institute of Gerontology, Russian Federal Agency of Health and Social Development,

²City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia.

Цель. Изучить возможности прогнозирования госпитальных исходов при остром коронарном синдроме (ОКС) с учетом пола больных.

Материал и методы. В сплошное исследование включены больные с признаками острой ишемии миокарда (n=1035). Роль клинических и лабораторных показателей в прогнозе ОКС оценивалась методом бинарной логистической регрессии.

Результаты. В возрасте < 65 лет развитие ОКС у мужчин чаще завершалось развитием Q-образующего инфаркта миокарда — 23,4% и 9,7% у женщин (p<0,001), тогда как в пожилом возрасте > 65 лет структура ОКС у мужчин и женщин практически не различалась. Женщин чаще госпитализировали с отягощенным кардиоваскулярным анамнезом, случаями диабета, они в возрасте < 65 лет более активно использовали антиишемические препараты в регулярной терапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Однофакторный анализ переменных, зарегистрированных при поступлении, показал, что предикторы летального исхода ОКС можно объединить в 3 группы: факторы риска (ФР) с независимым от пола влиянием на прогноз заболевания; ФР с различной степенью влияния; ФР с изолированным, в пределах пола, эффектом. Оценка вероятности летального события в многофакторной модели была более эффективной у мужчин, чем у женщин — объясненная дисперсия 72,4% и 48,5%, площадь под кривой 0,99 и 0,93 соответственно.

Заключение. Раздельное, с учетом пола больных, изучение ФР и их предиктивной способности является оптимальным при решении задач прогнозирования госпитальных исходов ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, пол, прогнозирование, факторы риска.

Aim. To study the gender-specific perspectives of in-hospital outcome prognosis in acute coronary syndrome (ACS) patients.

Material and methods. In total, 1035 consecutive patients with acute myocardial ischemia were included in the study. The role of clinical and laboratory parameters in ACS prognosis was assessed by binary logistic regression.

Results. Under age of 65 years, ACS in males resulted in Q-myocardial infarction (MI) more often (23.4%) than in females (9.7%; p<0.001). In patients over 65, ACS structure was similar for both genders. Women were hospitalized with cardiovascular pathology or diabetes mellitus in anamnesis more often; females under 65 used anti-ischemic medications in arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) therapy more actively. In univariate analysis of baseline parameters, predictors of fatal ACS outcome might be divided into three groups: risk factors (RF) with gender-independent outcome impact; RF with varying impact; RF with gender-specific impact. In a multivariate model, fatal outcome probability assessment was more effective in males than in females: explained dispersion was 72.4% and 48.5%, area under curve — 0.99 and 0.93, respectively.

Conclusion. Gender-specific study on RF and their predictive value is optimal for predicting in-hospital outcomes of ACS.

Key words: Acute coronary syndrome, gender, prognosis, risk factors.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 189-86-52

Факс: (495) 187-29-77

e-mail: sayruslan@mail.ru

Прогнозирование исходов острого коронарного синдрома (ОКС) — важная составляющая ведения больных с признаками острой ишемии миокарда в ранние сроки госпитального наблюдения. Предлагаемые для этих целей модели госпитального риска оценивают вероятность летальных событий без учета особенностей развития данного состояния у мужчин и женщин [5]. Наряду с этим, при изучении различий в группах больных с ОКС, разделенных по полу, анализируются преимущественно анамнестические показатели [10], тогда как роль лабораторных и электрокардиографических (ЭКГ) признаков в летальном исходе заболевания остается практически не освещенной.

Целью данного исследования явилось изучение факторов риска (ФР) у мужчин и женщин при ОКС и возможностей их использования для госпитального прогноза исходов болезни.

Материалы и методы

Всплошное, проспективное исследование (1.05.2003–31.12.2003г, ГКБ № 59) были включены больные ($n=1001$) с клиническими признаками или симптомами, позволяющими подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Также ретроспективно анализировались случаи ($n=34$) атипичного течения острой ишемии миокарда. При поступлении в стационар учитывались клиничко-демографические характеристики текущего заболевания — пол, возраст, сроки поступления, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и др., клеточный и биохимический состав периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ — подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм, депрессия ST ≥ 1 мм, инверсия зубца T ≥ 1 мм, патологический зубец Q в двух и более отведениях. В ходе госпитального наблюдения регистрировались изменения в диагнозе, а также случаи неблагоприятного развития ОКС: смерть, рецидив ИМ, в т.ч. случаи ИМ, осложнившие течение НС, инсульт.

При статистическом анализе результатов исследования использовали программу SPSS 11.0. Сравнение протяженных величин, представленных в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение, осуществлялось с помощью t-теста для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанными методом бинарной логистической регрессии в однофакторном и в многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение значимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости включенных переменных $p < 0,05$. Объем прогностической информации, определяемый регрессионной моделью, описывался объясненной дисперсией в модификации по Наделькеркесу (R^2). Дискриминантная способность многофакторной

модели оценивалась с использованием программной опции ROC Curve (площадь под кривой), результаты которой (возможный диапазон значений от 0 до 1; порог эффективности 0,5) указывают на качество классификации.

Результаты

В исследование были включены 1035 больных, из них 51,6% женщин; 61,5% — больные > 65 лет (таблица 1). Среди пациентов в возрасте < 65 лет преобладали мужчины, составившие более двух третей всех поступивших в стационар. В среднем они были младше женщин, поступали с относительно низким систолическим АД (САД) и частым указанием на признаки остро возникшей сердечной недостаточности (СН) — класс ≥ 2 по Killip T 1967. Вместе с этим, мужчины этой возрастной группы реже имели артериальную гипертензию (АГ) и сахарный диабет (СД), они чаще курили. При наличии АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе молодые мужчины реже использовали в регулярной терапии нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы, а около половины мужчин на момент развития клинического события и вовсе не лечились, либо отдавали предпочтение нерегулярному использованию препаратов указанных лекарственных групп.

Среди пожилых больных, напротив, преобладали женщины (64,7%). Средние значения САД и ЧСС у пожилых женщин при поступлении были выше таковых у мужчин. Они чаще госпитализировались с указанием на АГ, ИБС, СД и инсульт в анамнезе. Напротив, случаи ИМ в анамнезе у женщин пожилого возраста регистрировались с меньшей частотой 45,1% vs 56,9% у мужчин ($p=0,005$). Характер терапии АГ и ИБС, предшествовавшей клиническому событию, у мужчин и женщин в пожилом возрасте практически не различался. Исключением явилось более редкое использование женщинами нитратов. В то же время, пожилые мужчины в сравнении с женщинами < 65 лет чаще прибегали к лекарственной терапии, отдавая предпочтение нитратам и ИАПФ (в обоих случаях $p < 0,001$). В свою очередь, пожилые женщины реже использовали β -адреноблокаторы ($p=0,056$).

В ходе госпитального наблюдения ИМ как причина госпитализации был верифицирован у 43,8% больных, диагноз НС у 44,7%, развитие ОКС не подтвердилось в 11,5% случаев. У молодых мужчин Q-образующий ИМ (Q-ИМ) регистрировался чаще, неQ-ИМ с сопоставимой

Таблица 1

Общая характеристика больных с ОКС

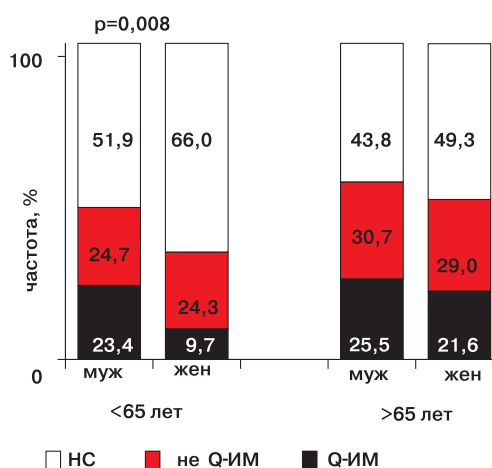
Показатель	<65 лет, % больных		p	>65 лет, % больных		p
	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины	
Всего, n (%)	276 (69,3)	122 (30,7)	-	225 (35,3)	412 (64,7)	-
При поступлении						
Возраст, годы	53±8	56±7	0,001	73±6	75±6	0,001
САД, мм рт ст	137±27	144±28	0,031	142±30	149±31	0,006
ЧСС, уд/мин	80±21	78±20		81±24	85±24	0,063
Класс ≥2, Killip T.	8,7	3,3	0,051	22,2	26,5	
В анамнезе						
АГ	74,3	85,2	0,015	88,4	96,6	0,001
ИБС	65,3	69,7		82,9	91,0	0,002
Аритмия	11,2	16,8		29,9	26,6	
Хроническая СН	6,7	10,1		18,6	20,2	
СД	6,5	17,2	0,001	13,3	25,8	0,001
ИМ	33,7	29,5		56,9	45,1	0,005
Инсульт	5,6	5,9		7,7	13,9	0,020
Курение	67,5	22,7	0,001	32,3	8,2	0,001
Терапия до поступления*						
Нитраты	28,2	42,9	0,040	53,9	42,8	0,029
ИАПФ	32,5	51,4	0,010	55,3	60,4	
β-адреноблокаторы	35,9	50,0	0,058	39,0	37,6	
Аспирин	23,1	31,4		28,4	24,5	
Не лечились	47,0	22,9	0,001	24,8	21,9	

Примечание: * - больные АГ и ИБС в анамнезе (n=625 чел).

частотой, а случаи НС, напротив, отмечались значительно реже, чем у женщин (рисунок 1). У пожилых больных, частота указанных состояний в группах сравнения практически не различалась. В то же время, в группе пожилых женщин отмечено двукратное увеличение доли больных с Q-ИМ и снижение (>30%) частоты НС в сравнении с аналогичными показателями в группе женщин < 65 лет.

Летальные события за период госпитального наблюдения — медиана 18 (14; 22) дней, были зарегистрированы у 1,1% мужчин < 65 лет и ни одного случая у женщин ($p>0,05$), а также у 8,0% и 8,7% мужчин и женщин пожилого возраста ($p>0,05$). В целом, показатель летальности у мужчин был несколько ниже такового у женщин — 4,2% и 6,7% ($p=0,072$). В свою очередь, развитие комбинированной конечной точки (смерть, рецидив ИМ, инсульт) было отмечено у 4,7% молодых мужчин, ни одного события у женщин ($p=0,012$), а также у 12,4% и 13,8% мужчин и женщин пожилого возраста ($p>0,05$).

Анализ клинико-лабораторных показателей, зарегистрированных при поступлении в стационар, показал, что спектр ФР, а также



Примечание: * — без учета случаев неподтвержденного ОКС («Другой» сердечный/несердечный диагноз).

Рис. 1 Структура ОКС (окончательные диагнозы) у больных разных возрастных групп *.

степень их влияния на прогноз заболевания во многом зависели от пола больного. Если величина риска с возрастом и в случае ранней госпитализации (<12 ч с момента развития события) у мужчин и женщин не различалась, то риск при

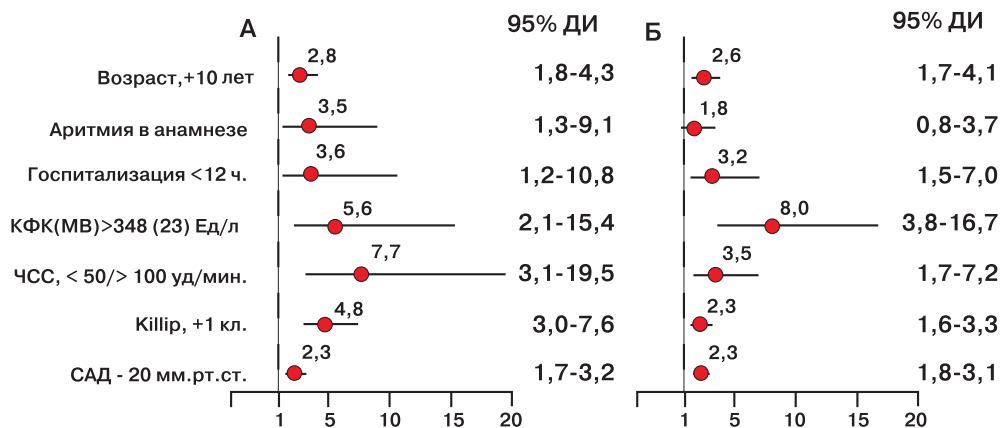


Рис. 2 Клинические признаки в прогнозе летального исхода ОКС: А — мужчины, Б — женщины.

наличия любых нарушений ритма в анамнезе и при поступлении (случаи бради- и тахикардии) был выше у мужчин (рисунок 2). Напротив, определение диагностических уровней (креатинфосфокиназа) КФК/КФК-МВ увеличивало риск смерти у женщин более значительно — ОШ 8,0 (3,8; 16,7) в сравнении с 5,6 (2,1; 15,4) у мужчин. Низкое САД, в целом, свидетельствовало о сопоставимом увеличении риска. В то же время, его значимое увеличение наблюдалось у женщин при АД < 120 мм рт.ст., у мужчин — < 100 мм рт.ст.

Низкое содержание гемоглобина, гематокрита, натрия, а также гиперкреатинемия и высокие значения фибриногена практически не влияли на риск смерти у мужчин, тогда как у женщин данные показатели ассоциировали с относительно высокой вероятностью летального события (рисунок 3); в случае с фибриногеном риск летального события был связан с его

концентрацией > 600 мг%. У женщин с гипергликемией и гиперкалиемией ОШ было вдвое выше аналогичного у мужчин.

Изменения на ЭКГ, зарегистрированные при поступлении, также свидетельствовали о различиях при прогнозировании исходов ОКС в группах, разделенных по полу (рисунок 4). Изолированная элевация, как и изолированная депрессия сегмента ST, не влияли на риск смерти у мужчин, тогда как у женщин указанная динамика желудочкового комплекса на ЭКГ увеличивала риск в 6,9 (1,8; 27,2) и 4,6 (1,7; 12,8) раза, соответственно. Сочетание элевации ST с депрессией указанного сегмента в реципрокных отведениях указывало на почти десятикратное увеличение риска, как у мужчин, так и у женщин. В свою очередь, блокада ножек пучка Гиса (БНПГ) была более значима в прогнозе летального исхода ОКС у мужчин. Инверсия зубца Т сопровождалась снижением риска смерти в 4,3

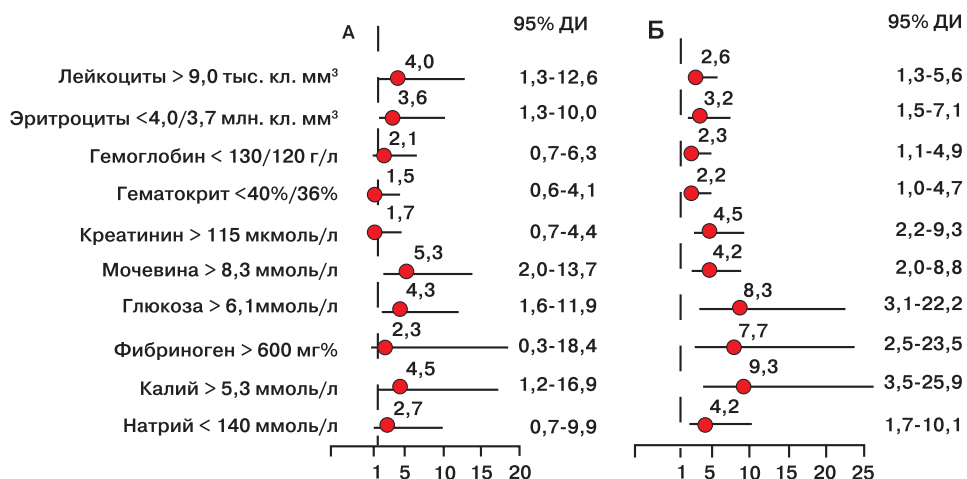


Рис. 3 Показатели клеточного и биохимического профилей периферической крови в прогнозе летального исхода ОКС: А — мужчины, Б — женщины.

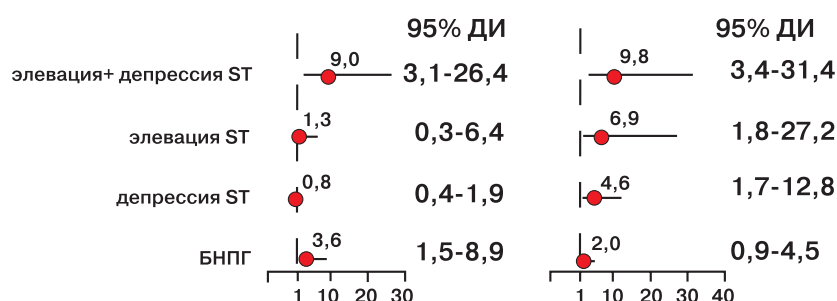


Рис. 4 ЭКГ показатели в прогнозе летального исхода ОКС: А – мужчины, Б – женщины.

(1,2; 14,9) и 3,2 (1,4; 7,3) раза у мужчин и женщин, соответственно. Патологический зубец Q, зафиксированный в момент госпитализации, прогностического значения не имел.

Многофакторный анализ изученных показателей выявил, что наиболее значимыми в прогнозе исходов ОКС у мужчин являлись возраст, величина САД, ЧСС, наличие диагностически значимого повышения КФК/КФК-МВ, эритропения, гиперкалиемия, лейкоцитоз и сочетанная динамика ST (элевация+депрессия). У женщин спектр использованных в многофакторной модели показателей существенно отличался. Наряду с возрастом, уровнем САД и диагностическими уровнями КФК/КФК-МВ, значимыми в прогнозе являлись такие показатели, как концентрация фибриногена ≥ 600 мг%, гипергликемия, гиперкреатинемия, а также наличие изменений зубца Т, зафиксированных на первой ЭКГ (протективный фактор). Кроме того, различалась и прогностическая значимость отдельных переменных, включенных в многофакторную модель (рисунок 5).

В частности, у мужчин $> 60\%$ эффекта модели приходилось на такие показатели как возраст (25,1%), величина САД (18,8%) и сочетанная динамика ST (17,2%). У женщин сопоставимый объем информации определяли уровень САД (23,1%), диагностическое содержание биомаркеров некроза (25,8%) и гипергликемия (19,5%). Модель, полученная по мужской выборке, имела лучшие статистические характеристики: $R^2=72,4\%$ в сравнении с 48,5% у женщин, площадь под кривой 0,99 и 0,93 соответственно, а также более уверенно определяла вероятность неблагоприятного исхода. В частности, медиана вероятности летального события в группе умерших мужчин составила 68% (24; 87) в сравнении с 27% (9; 75) у женщин ($p=0,057$), а ее критический уровень $> 80\%$ был зафиксирован у 40,0% и 14,8% умерших мужчин и женщин, соответственно (рисунок 6).

Обсуждение

Течение ОКС отличает высокая частота летальных исходов и нефатальных осложнений

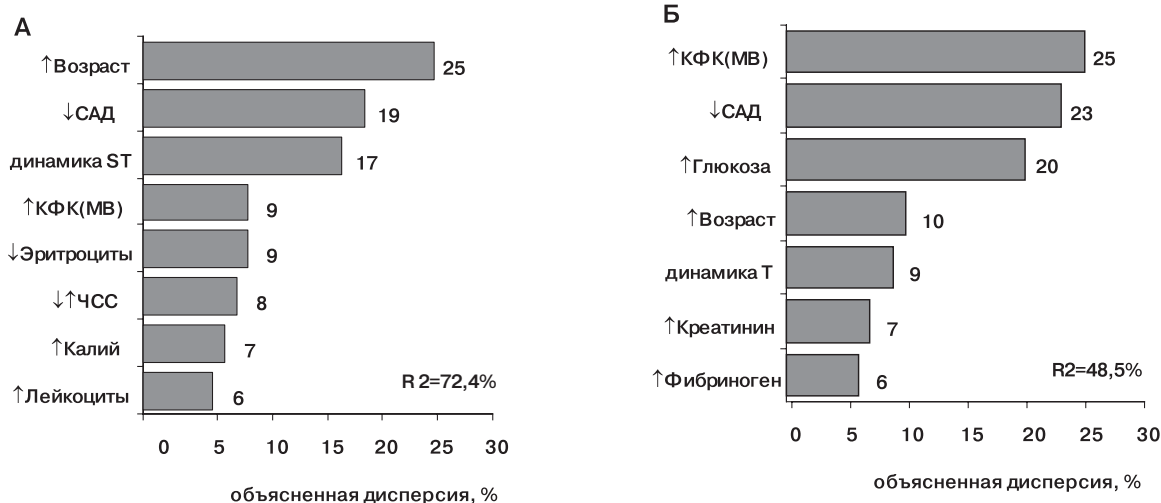


Рис. 5 Многофакторное прогнозирование летального события при ОКС: А – мужчины, Б – женщины.

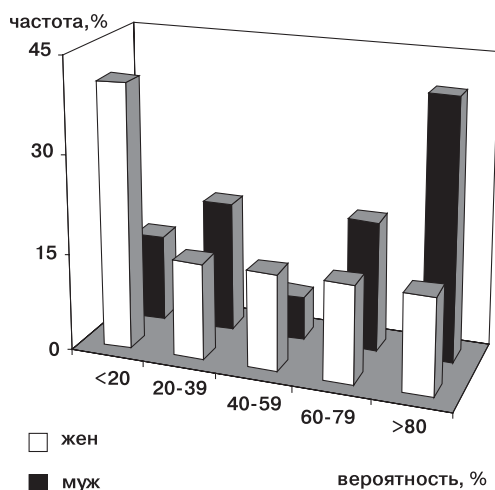


Рис. 6 Прогнозируемая вероятность летального события (умершие больные).

(рецидив ИМ, инсульт), развивающихся как в стационаре, так и в ходе постгоспитального периода наблюдения [1,8]. Частота указанных событий у женщин может значительно превышать таковую у мужчин, даже на фоне относительно благоприятной структуры ОКС: меньшая частота ИМ с подъемом (СП) ST, меньшая доля ИМ у больных с ОКС без подъема (БП) ST [10,15]. Риск летального исхода, связанный с женским полом, в значительной степени, определяется их относительно старшим возрастом и ассоциированными с ним факторами [4,10]. В пользу этого свидетельствуют результаты настоящего исследования. В возрасте < 65 у женщин не было зарегистрировано ни одного клинического события, осложнившего течение ОКС. Данное наблюдение сочеталось с низкой частотой у женщин этой возрастной группы Q-ИМ. Кроме того, обращает на себя внимание большая приверженность молодых женщин к регулярной терапии АГ и ИБС, предшествовавших развитию текущего обострения. Не исключено, что следствием этого является благоприятная структура ОКС, зарегистрированная у женщин в возрасте < 65 лет. На это указывает и тот факт, что вероятность развития ИМ (как причины госпитализации) у нелеченых пациентов была вдвое выше таковой у больных, получавших регулярную терапию — ОШ 1,9 (1,3; 2,8) ($p < 0,001$).

В числе причин, препятствующих развитию или тяжелому течению ОКС у молодых женщин можно указать на протективную роль эстрогенов в предменопаузальном периоде [7], высокую тромболитическую активность сыворотки крови [16], выраженную способность к развитию коллатерального коронарного кровотока

[11], относительно низкую распространенность курения [15]. Обострение ИБС у женщин чаще протекает на фоне интактных либо минимально измененных коронарных артерий [10], что существенно улучшает прогноз заболевания. В пожилом возрасте протективное значение указанных факторов снижается, чаще регистрируются случаи АГ и ИБС [15], отмечаются относительно высокие уровни протромботических факторов и атерогенных липидов [3,9].

Указанные особенности течения ИБС у мужчин и женщин находят подтверждение в исследованиях здоровых лиц и пациентов с относительно стабильным течением ИБС. В то же время, изучение роли ФР в период обострения ИБС чаще всего ограничивается анализом анамнестических показателей или данных коронароангиографии. Проведенное исследование, в свою очередь, показало, что предикторы летального исхода ОКС можно объединить в 3 группы:

- ФР с независимым от пола влиянием на прогноз заболевания;
- ФР с различной степенью влияния;
- ФР с зависимым от пола больного эффектом на риск летального исхода.

В первом случае речь идет о таких показателях как возраст, сроки госпитализации, уровень эритроцитов, мочевины, сочетанные элевация и депрессия сегмента ST. Среди признаков с различной степенью влияния на прогноз ОКС были выделены такие, как величина САД — у женщин < 120, у мужчин < 100 мм рт.ст., нарушения ритма сердца на момент поступления в стационар, признаки некроза сердечной мышцы. Наиболее интересна группа ФР, эффект которых связан с полом больных. В частности, обращает на себя внимание преимущественное значение при оценке риска у женщин гиперкреатинемии, гипергликемии, гиперкалиемии, признаков анемии и содержание фибриногена (>600 мг%). Роль гипергликемии и высокого уровня фибриногена в прогнозе течения ИБС у женщин была отмечена и в более ранних исследованиях [9,17]. Однако определение прогностической ценности гиперкреатинемии только у женщин было неожиданным. Это обстоятельство может иметь существенное значение, т.к. данный показатель широко используется при построении прогностических моделей исходов ОКС, но во всех случаях без учета половых особенностей его предиктивной значимости [5].

Сложно оценить ассоциированный только с женским полом эффект изолированной динамики сегмента ST. И это притом, что только элевация ST регистрировалась чаще у мужчин — 12,5% и 6,3% соответственно ($p < 0,001$), а только депрессия у женщин — 22,5% и 36,0% соответственно ($p < 0,001$). Интересно отметить, что у мужчин с изолированной элевацией ST ИМ был подтвержден только в 45,9% случаев, тогда как у женщин в 78,8% ($p = 0,002$), причем указанная закономерность наблюдалась исключительно в пожилом возрасте. Возможно, что относительно мягкий критерий, использованный при регистрации подъема сегмента ST ($\geq 0,5$ мм), является менее специфичным признаком ишемии миокарда у мужчин, а, следовательно, и применение его в прогнозе ОКС менее эффективно, чем у женщин.

Многофакторный анализ исследованных показателей подчеркнул значимость раздельного моделирования исходов ОКС для мужчин и женщин. В частности, полученные модели различались не только спектром использованных показателей, но и их значимостью с точки зрения прогноза заболевания. Только уровень САД определял риск летального события в одинаковой степени у мужчин и у женщин. Возраст, в свою очередь, был более значим в прогнозе у мужчин, что связано, по всей видимости, с большей однородностью женщин по данному признаку: > 77% женщин и только ~ 45% мужчин были > 65 лет). В условиях развития летальных исходов преимущественно у пожилых (> 95% всех летальных исходов) данное обстоятельство способно существенно снизить предиктивную ценность признака. Для сравнения, в общей группе больных возраст прогнозировал летальность в 2,4 раза эффективнее, нежели в группе больных пожилого возраста. Интересен и тот факт, что более половины использованных в многофакторной модели признаков у мужчин и женщин не совпадали. В случае с эритропенией и гипергликемией зависимость от пола эффект находит объяснение в популяционном распределении этих ФР с пиковым увеличением случаев анемии у мужчин старческого возраста и, напротив, преимущественным нарушением метаболизма глюкозы у пожилых женщин [6, 17]. Высокие уровни лейкоцитов, как и склонность к тахикардии также могли быть ассоциированы с риском преимущественно у мужчин [12].

Лучшие статистические показатели модели, построенной при использовании мужской выборки, отразили ее высокую эффективность при расчете значений вероятности риска. Вместе с этим, было зарегистрировано достаточно большое количество летальных случаев, особенно среди женщин (>40%), в отношении которых многофакторные модели рассчитывали минимальную вероятность летального события (<20%). Анализ причин смерти показал, что независимо от пола больных более половины таких исходов (53,8%), а также ~ 40% случаев смерти с рассчитанной вероятностью в диапазоне 20-39%, явились результатом развития фатального рецидива ИМ или инсульта. Для сравнения, среди умерших с высокой вероятностью летального события (>80%), рассчитанной при поступлении, частота указанного осложнения была значительно меньшей (9,1%; $p = 0,036$). Невысокая эффективность полученной модели в отношении случаев рецидива ИМ находит подтверждение в результатах других исследований, в которых прогнозирование развития комбинированной конечной точки (смерть, рецидив ИМ и/или тяжелая постинфарктная стенокардия) значительно уступало по точности прогнозу, построенному на оценке вероятности только случаев смерти [2, 13]. Не исключено, что в подобных случаях оправдано использование клинических показателей, полученных не при поступлении в стационар, а в момент развития осложнения, либо в процессе динамического наблюдения за течением ОКС. При этом можно ожидать, что использование подобных данных в рамках исходной регрессионной модели будет также достаточно эффективным.

В заключении необходимо отметить, что определение риска летальных событий раздельно у мужчин и женщин широко практикуется при построении долгосрочных (5 лет) прогнозов как при стабильном течении ИБС, так и для больных, перенесших ИМ [12, 14]. Не исключено, что применение аналогичного подхода в остром периоде заболевания является оптимальным решением по использованию резерва эффективности моделей подобного рода.

Таким образом, в возрасте < 65 лет развитие ОКС у женщин характеризуется минимальной частотой Q-ИМ и относительно благоприятным течением заболевания. В пожилом возрасте у них отмечается значительное увеличение доли

больных Q-ИМ, тогда как у мужчин структура ОКС с возрастом практически не меняется. ФР, зарегистрированные при поступлении в стационар, группируются как переменные с независимым, пол-зависимым и изолированным, в пределах пола влиянием на госпитальный прогноз ОКС. Объединение предикторов в мно-

гофакторную модель более эффективно в прогнозировании летального события у мужчин, за исключением случаев фатального рецидива ИМ или инсульта. В такой ситуации использование характеристик ОКС, зарегистрированных при поступлении, малоэффективно как у мужчин, так и у женщин.

Литература

1. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Семенцов Д.П. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: прогноз госпитальной смертности. *Клин геронт* 2005; 11(1): 13-20.
2. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
3. Brunner EJ, Marmot MG, White IR, et al. Gender and employment grade differences in blood cholesterol, apolipoproteins and haemostatic factors in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 1993; 102(2): 195-207.
4. Fiebach NH, Viscoli CM, Horwitz R.I. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. *Biology or methodology?* *JAMA* 1990; 263(8): 1092-6.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OM, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Int Med* 2003; 163: 2345-53.
6. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104(8): 2263-8.
7. Hargrove GM, Junco A, Wong NC. Hormonal regulation of apolipoprotein AI *J Mol Endocrinol* 1999; 22(2): 103-11.
8. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23(15): 1190-201.
9. Haverkate F, Thompson SG, Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 73(4): 561-7.
10. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *JACC* 1997; 30: 141-8.
11. Johansson S, Bergstrand R, Schlossman D, et al. Sex differences in cardioangiographic findings after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 374-81.
12. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevention mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085-103.
13. Newby LK, Bhapkar MV, White HD, et al. Predictors of 90-day outcome in patients stabilized after acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 172-81.
14. Pocock S, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trial. *BMJ* 2001; 323: 75-81.
15. Rosengren A, Wallentin L, Gitt A, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25(8): 663-70.
16. Stegner M, Pentek M. Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects: relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thromb Res* 1993; 69: 81-92.
17. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1634-9.

Поступила 19/10-2005

Роль предшествующей инфаркту миокарда стенокардии и феномена ишемического preconditionирования в сохранности коронарного резерва в раннем постинфарктном периоде

А.П. Иванов, Т.С. Горностаева, И.А. Эльгардт

Тверская медицинская академия, Тверской кардиологический диспансер. Тверь, Россия

Pre-infarction angina and ischemic pre-conditioning role in coronary reserve protection during early post-infarction period

A.P. Ivanov, T.S. Gornostaeva, I.A. Elgardt

Tver Medical Academy, Tver Cardiology Dispanser. Tver, Russia

Цель. Изучить особенности состояния коронарного резерва у больных в зависимости от наличия до инфаркта миокарда (ИМ) приступов стенокардии и феномена ишемического preconditionирования (ИПК).

Материал и методы. Обследованы 78 больных крупноочаговым ИМ, который чаще (61,5%) развивался на фоне ранее диагностированной ИБС, а у 59% больных имело место ИПК, определявшееся путем повторных нагрузочных тестов и холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

Результаты. Оба механизма ишемической защиты миокарда ассоциируются с лучшей переносимостью физических нагрузок, однако отличаются особенностями в степени выраженности ишемии миокарда. Последняя при ИПК проявляется существенным увеличением числа эпизодов безболевой ишемии миокарда с колебаниями порога ишемии в течение суток. Высказано предположение о роли сосудистого спазма в формировании феномена ИПК у больных, перенесших ИМ, и целесообразности комплексного изучения у них коронарного резерва путем нагрузочного тестирования с параллельным ХМ ЭКГ.

Заключение. Таким образом, ИПК и стенокардия до ИМ оказывают протективное влияние у больных, перенесших ИМ, при этом в формировании ИПК принимает участие вазоспастический компонент.

Ключевые слова: ишемическое preconditionирование, стенокардия до инфаркта миокарда, адаптация к ишемии.

Aim. To study coronary reserve features, in regard to angina attacks prior to myocardial infarction (MI) and ischemic pre-conditioning (IPC) phenomenon.

Materials and methods. In total, among 78 patients with Q-wave MI, previously diagnosed coronary heart disease (CHD) preceded MI in 61.5% of cases. IPC was diagnosed in 59% of the participants, by repeated stress tests and Holter electrocardiogram monitoring (ECG HM).

Results. Both mechanisms of ischemic myocardial protection were associated with better tolerance to physical stress, but had some differences in myocardial ischemia severity. In IPC, myocardial ischemia was characterized by substantial increase in painless ischemic episode rates, with circadian variation in ischemic threshold. Vasospasm might play a role in IPC phenomenon development among MI patients. Therefore, complex study of coronary reserve in such patients, by stress testing with parallel ECG HM, is necessary.

Conclusion. IPC and pre-MI angina have protective effects in MI patients. Vasospastic component plays a role in IPC development.

Key words: Ischemic preconditioning, angina prior to myocardial infarction, ischemic adaptation.

В последнее время внимание исследователей все чаще привлекают возможности адаптации миокарда к ишемическому повреждению — феномен ишемического preconditionирования (ИПК), существование которого

доказано в экспериментальных [1,2] и клинических [3-5] исследованиях. В частности показана его роль в снижении степени выраженности приступов стенокардии [6], улучшении качества жизни [7], в т.ч. у больных, перенесших

инфаркт миокарда (ИМ). В ряде исследований изучалось протективное значение предшествующей ИМ стенокардии как фактора, улучшающего уровень коронарного резерва [8,9]. Однако сопоставление указанных механизмов защиты миокарда с его более значимым повреждением в литературе не прослеживается, что требует детального изучения.

Материал и методы

На амбулаторном этапе реабилитации обследованы 78 больных, преимущественно мужчин ($n=59$; 75,6%), в возрасте 41–65 лет (средний возраст $54,6 \pm 7,2$), перенесших первый в жизни крупноочаговый ИМ. В большинстве случаев ($n=48$; 61,5%) ИМ развился на фоне ранее диагностированной ишемической болезни сердца (ИБС), проявлявшейся приступами стенокардии – I группа, у остальных ИМ был первым проявлением ИБС – II группа. Среди пациентов с приступами стенокардии до ИМ у 39 (81,2%) заболевание протекало в форме острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии), а у 9 (18,8%) пациентов стенокардия имела стабильное течение.

Наличие феномена ИПК определяли при велоэргометрии (ВЭМ) с параллельной оценкой результатов холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), когда у больных с признаками ишемии миокарда при первичном нагрузочном тестировании, не требовавшими применения медикаментов для купирования (обязательное условие для включения в исследование), в последующем ВЭМ осуществлялась трижды с интервалом в четверть часа при постоянном ХМ ЭКГ, аналогично описанному ранее способу [10,11].

Степень выраженности ишемии миокарда, а, следовательно, косвенная оценка уровня коронарного резерва, определялась по результатам ХМ ЭКГ с раздельным анализом «болевых» и «немых» эпизодов в течение суток наблюдения [12,13] и сопоставлялась с толерантностью к физическим нагрузкам (ТФН) при ВЭМ [14,15].

Полученные результаты заносились в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывались с помощью прикладных для Windows 98 статистических программ с использованием критерия t Стьюдента [16].

Результаты

Проведенное нагрузочное тестирование во всех случаях дало положительный результат

ВЭМ, что являлось одним из критериев включения в настоящее исследование. Ишемические изменения на ЭКГ зафиксированы в 100% случаев, тогда как развитие типичного стенокардитического болевого синдрома имело место у 52 (66,6%) пациентов. У остальных 26 (33,7%) больных при ВЭМ диагностирована безболевого ишемия миокарда (ББИМ). Обращает на себя внимание, что ББИМ при ВЭМ чаще регистрировалась в случаях развития ИМ на фоне полного здоровья ($n=14$; 46,7%) и существенно реже при наличии приступов стенокардии до ИМ ($n=12$; 25,0%; $p<0,01$). Вместе с тем ББИМ оказалась более характерной для нестабильного течения ИБС до ИМ ($n=11$; 28,2%) и наблюдалась только в 1 случае при стабильном варианте стенокардии в прединфарктном периоде.

Показатели ВЭМ при обследовании больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия у них предшествующей стенокардии, представлены в таблице 1.

Как следует из полученных данных, пациенты с ИБС, существовавшей до ИМ, отличались от больных, у которых ИМ явился первым клиническим проявлением заболевания, более высоким двойным произведением (ДП) в 1,61 раза ($p<0,001$) и существенно меньшей выраженностью ишемии миокарда, характеризующейся уровнем суммарной депрессии сегмента ST в 6 грудных отведениях ЭКГ – в 1,77 раза ($p<0,05$); различия по уровню пороговой нагрузки отсутствовали. В свою очередь, сопоставление результатов ВЭМ в зависимости от стабильной / нестабильной стенокардии, предшествовавшей ИМ, показало более высокую (в 1,41 раза) в первом случае ТФН и достоверно большее у них значение ДП – в 1,36 раза (оба $p<0,001$), тогда как уровень суммарной депрессии сегмента ST существенно не различался.

Таблица 1

Результаты ВЭМ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от предшествующей ему стенокардии ($M \pm m$)

Показатели	Стенокардия до ИМ			ИМ без предшествующей стенокардии ($n=30$)	Р	Р'
	Всего ($n=48$)	В т.ч. нестабильная ($n=39$)	В т.ч. стабильная ($n=9$)			
Пороговая нагрузка (Вт)	$132,1 \pm 6,7$	$102,4 \pm 3,7$	$144,1 \pm 4,1$	$118,3 \pm 5,9$	$>0,05$	$<0,001$
ДП (усл. ед.)	$287 \pm 7,8$	$214 \pm 5,1$	$292 \pm 4,8$	$176 \pm 7,3$	$<0,001$	$<0,001$
Суммарная депрессия сегмента ST в 6 грудных отведениях ЭКГ (мВ)	$0,44 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,10$	$0,38 \pm 0,78$	$0,78 \pm 0,09$	$<0,05$	$>0,05$

Примечание: р – достоверность различий у больных с наличием стенокардии до ИМ в целом и без стенокардии в анамнезе; р' – достоверность различий в зависимости от стабильной или нестабильной стенокардии до ИМ.

В результате повторных нагрузочных проб, выполненных с интервалами в четверть часа, у 46 (59%) больных, перенесших ИМ, обнаружено повышение ТФН и уменьшение суммарной депрессии сегмента ST в 6 грудных отведениях, что позволило диагностировать у них феномен ИПК. ИПК чаще имело место у пациентов с предшествующей ИМ стенокардией ($n=37$; 77,1%) и достоверно реже в случаях развития ИМ на фоне полного здоровья ($n=9$; 30%; $p<0,01$). Одновременно он наблюдался у 4 (44,4%) пациентов со стабильным течением ИБС до ИМ и у 33 (84,6%; $p<0,001$) больных с нестабильной стенокардией, предшествовавшей ИМ.

Показатели исходной ВЭМ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия у них феномена ИПК, в случаях предшествующей ИМ стенокардии и при развитии ИМ на фоне полного здоровья, представлены в таблице 2.

Наличие ИПК ассоциировалось с лучшей переносимостью ФН, когда ТФН при ИПК оказалась выше в 1,14 раза ($p<0,01$), большими значениями ДП в 1,36 раза ($p<0,001$) и достоверно меньшим уровнем ишемии миокарда, определяемой по суммарной депрессии сегмента ST в 6 грудных отведениях ЭКГ в 1,86 раза ($p<0,05$).

В свою очередь, достоверные различия между обследованными с наличием / отсутствием приступов стенокардии до ИМ имели место только по уровню ДП, оказавшегося существенно выше у больных, перенесших ИМ, с предшествовавшей ему стенокардией с феноменом ИПК в 1,15 раза ($p<0,001$), тогда как ТФН и выраженность ишемии миокарда в данном случае варьировали незначительно. При этом необходимо

отметить, что не отмечено каких-либо особенностей ТФН и выраженности ишемии миокарда при наличии феномена ИПК у больных с предшествующей ИМ стенокардией в зависимости от ее стабильности в прединфарктом периоде.

Наряду с описанными выше особенностями ишемии миокарда, диагностируемой при нагрузочном тестировании, в исследовании зафиксированы изменения в ее суточной характеристике в ходе ХМ ЭКГ, которое осуществлялось во всех случаях параллельно с ВЭМ. Результаты сопоставления показателей ХМ ЭКГ у обследованных больных представлены в таблице 3.

Больные, перенесшие ИМ, без феномена ИПК и предшествующей стенокардии в отличие от изолированно существующего ИПК, отличались существенно большей суммарной длительностью ишемии в течение суток — в 1,78 раза ($p<0,05$). В свою очередь эти различия оказались выраженнее у пациентов с комбинацией ИПК и предшествующей ИМ стенокардией — разница в 2,62 раза ($p<0,01$). Указанные больные достоверно различались и по количеству эпизодов ишемии миокарда в течение суток: при наличии ИМ без феноменов защиты больше в 2,61 раза ($p<0,001$). Одновременно с этим отсутствовали какие-либо особенности у больных с приступами стенокардии до ИМ.

Однако сопоставление степени выраженности защиты миокарда при комбинации ИПК с имевшейся до ИМ стенокардией с изолированным ИПК, либо только с наличием до ИМ приступов стабильной стенокардии показало, что в случае такого сочетания различия касались исключительно суммарной длительности

Таблица 2

Результаты ВЭМ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия феномена ИПК и/или предшествующей ему стенокардии ($M \pm m$)

Группы обследованных	Показатели		
	Пороговая нагрузка (Вт)	ДП (усл. ед.)	Суммарная депрессия сегмента ST в 6 грудных отведениях (мВ)
ИПК есть ($n=46$)	146,6 $\pm$ 4,9	272,1 $\pm$ 7,1	0,42 $\pm$ 0,11
ИПК нет ($n=32$)	128,6 $\pm$ 3,7	199,3 $\pm$ 6,8	0,78 $\pm$ 0,09
P	<0,01	<0,001	<0,05
ИПК при предшествующей ИМ стенокардии ($n=37$)	141,1 $\pm$ 5,1	281,3 $\pm$ 5,7	0,49 $\pm$ 0,08
ИПК без предшествующей ИМ стенокардии ($n=9$)	137,8 $\pm$ 3,9	244,4 $\pm$ 6,1	0,42 $\pm$ 0,09
P'	>0,05	<0,01	>0,05

Примечание: p — различия в зависимости от наличия ИПК; p' — различия в зависимости от наличия ИПК и предшествующей ИМ стенокардии.

Таблица 3

Результаты ХМ ЭКГ у больных, перенесших ИМ, в зависимости от наличия или отсутствия ИПК и предшествующей ИМ стенокардии (М±м)

Группы наблюдения	Показатели ХМ ЭКГ		
	Количество эпизодов ишемии	В т.ч. безболевых	Суммарная длительность ишемии (мин)
Больные без феномена ИПК и предшествующей ИМ стенокардии (n=24)	8,1±1,2	6,3±1,6	38,2±6,4
Больные с феноменом ИПК (n=46)	5,8±1,7	4,7±0,9	21,4±2,8*
Больные с предшествующей ИМ стенокардией без феномена ИПК (n=48)	5,6±1,5	5,2±1,3	31,1±4,1
Больные с предшествующей ИМ стенокардией и с феноменом ИПК (n=37)	3,1±0,3***	2,9±0,6	14,6±1,2
Р	>0,05	>0,05	>0,05
Р'	>0,05	>0,05	<0,05
Р''	>0,05	>0,05	<0,01

Примечание: Р — достоверность различий между больными с ИПК и со стенокардией, предшествовавшей ИМ; Р' — достоверность различий между больными с ИПК и предшествующей ИМ стенокардией и с изолированным ИПК; Р'' — достоверность различий между больными с ИПК и предшествующей стенокардией и с изолированной стенокардией до ИМ. Звездочками отмечены различия между всеми группами обследованных и лицами без феноменов ишемической защиты (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

ишемии миокарда, которая оказалось в 1,46 раза меньше, чем при наличии только ИПК ($p < 0,05$) и в 2,13 раза ($p < 0,01$), чем при изолированной стенокардии до ИМ.

Обращает на себя внимание более частое явление при ХМ ЭКГ в условиях наличия феномена ИПК факта колебаний порогов ишемии миокарда, что имело место у 29 (63%) обследованных, тогда как при наличии приступов стенокардии до ИМ — только в 5 (10,4%) случаях ($p < 0,01$). Одновременно с этим в сравниваемых группах отмечены достоверные различия в величинах колебаний частоты сердечных сокращений (ЧСС) в момент развития ишемии миокарда, которые составили при ИПК и стенокардии до ИМ $38,4 \pm 4,1$ и $14,9 \pm 2,7$ уд/мин соответственно ($p < 0,001$).

На основании проведенного комплексного, клинко-инструментального обследования обнаружено, что у большинства больных, перенесших ИМ, степень выраженности ишемии миокарда соответствовала I функциональному классу (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов стабильной стенокардии (n=57; 73,1%), II ФК имел место в 15 (19,2%) случаях, и только у 6 (7,7%) больных определен III ФК стенокардии. В группах больных, перенесших ИМ, без феноменов ишемической защиты средний ФК составил $1,76 \pm 0,12$; при ИПК — $1,14 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), а при наличии

стенокардии до ИМ — $1,98 \pm 0,09$ ($p > 0,05$). При этом выраженность ишемии миокарда в последнем случае оказалась в 1,74 раза выше, чем при наличии феномена ИПК ($p < 0,001$).

Обсуждение

В последнее время не вызывает сомнения факт наличия адаптационной защиты миокарда от его дальнейшего повреждения [17]. При этом, как правило, обсуждаются два варианта — наличие стенокардии (хронической ИБС) до развития ИМ [18] и феномен ИПК [3-5]. Однако особенности этих явлений у больных в постинфарктном периоде окончательно не установлены.

Согласно настоящему исследованию, оба обсуждаемых механизма существенно улучшают ТФН и характеризуются достоверным уменьшением суммарной депрессии сегмента ST, большим уровнем ДП, косвенно характеризующим адекватность снабжения миокарда кислородом и потребности в нем [19]. Оптимизация показателей теста с ФН оказалась более выраженной при наличии стабильного течения стенокардии до развития ИМ, чем в случаях нестабильной стенокардии.

Достоверно выше уровень ДП оказался при комбинации ИПК и стенокардии, предшествовавшей ИМ, что, вероятно, свидетельствует о лучшей адаптации таких пациентов к ФН.

По данным ХМ ЭКГ оба обсуждаемых механизма адаптационной защиты имеют некоторые особенности. Наличие феномена ИПК ассоциируется с учащением случаев колебания порога ишемии миокарда в течение суток; различия между максимальной и минимальной ЧСС в момент развития ишемии миокарда в случаях ИПК оказались существенно выше, чем при наличии стенокардии до ИМ. Возможно, что этот факт демонстрирует повышение роли вазоспастических реакций у больных, перенесших ИМ, имеющих ИПК [20,21].

Одновременно с этим необходимо отметить, что включение в адаптационную защиту обоих механизмов наиболее благоприятно снижает выраженность ишемии миокарда в течение суток. Все это в итоге существенно снижает ФК стабильной стенокардии у больных в постинфарктном периоде.

Обращает на себя внимание тот факт, что наличие стенокардии до ИМ ассоциируется с более высоким ФК стенокардии, чем феномен ИПК. Возможно, что этот механизм адаптационной защиты более характерен для пациентов, перенесших ИМ, с меньшими функциональными резервами коронарного кровотока, что отмечалось ранее при различном уровне стенозирования коронарных артерий [22].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о протективном значении ИПК и предшествующей ИМ стенокардии в отношении резервов коронарного кровообращения, механизмы которого могут существенно различаться. При обследовании больных в постинфарктном периоде с наличием ишемии миокарда, развивающейся при ФН, вполне оправданы повторные ВЭМ с анализом измененный сегмента ST в ходе ХМ ЭКГ.

Литература

1. Коркина О.В., Хаткевич А.Н., Капелько В.И., Рууге Э.К. Функциональная активность митохондрий и генерация свободных радикалов кислорода в митохондриях после длительной ишемии миокарда: влияние ишемической предпосылки. Кардиология 2001; 6: 41-5.
2. Aitchison KA, Baxter GF, Awan MM, et al. Opioid effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. Basis Res Cardiol 2000; 95: 1-10.
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Гросс Г.Дж., Стефано Дж. Феномен повышенной устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опиатных рецепторов. Вест аритмол 2002; 26: 77-90.
4. Сидоренко Г.И., Гуринов А.В. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях ишемической болезни сердца. Кардиология 1997; 10: 4-16.
5. Opie LH. Preconditioning and metabolic antiischemic agents. Eur Heart J 2003; 24: 1854-6.
6. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Morban E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. JACC 2000; 35: 514-8.
7. Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П. и др. Преходящая ишемия миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца: сравнение различных признаков и методов выявления. Кардиология 2000; 11: 9-12.
8. Долженко М.Н. Влияние феномена адаптации к ишемии на нестабильность миокарда и состояние вегетативной нервной системы у больных с постинфарктной ишемией миокарда. Вест аритмол 2000; 16: 32-5.
9. Saif SR, Rajendra HM, Wang Y, et al. Effects of age on the Quality of Care Provided to older patients with acute myocardial infarction. Am J Med 2003; 114: 307-15.
10. Хаткевич А.Н., Дворянцев С.Н., Капелько В.И., Рууге К.Э. Защитный эффект ишемической предпосылки (прекондиционирования): влияние длительности ишемии. Кардиология 1998; 5: 4-8.
11. Kay P, Kittelson J, Stewart RA. Relation between duration and intensity of first exercise and «warm-up» in ischemic heart disease. Heart 2000; 83: 17-21.
12. Орлов В.А., Урусбиева Д.М. Бессимптомная ишемия миокарда: соотношение между доказанным, недоказанным. РКЖ 2003; 5: 89-98.
13. Beller GA. Noninvasive diagnosis of ischemia heart disease. In: Cardiology. Eds MH Crofword, JA DiMarco. London. Mosby 2001; 2.3.1.-2.3.10.
14. Болотников А.Г., Валеева Р.М. Возможности комбинированного теста — холтеровского мониторирования и велоэргометрии для диагностики ИБС. Вест аритмол 2002; 27: 17-8.
15. Fletcher GA, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 1694-740.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва «Практика» 1999; 459 с.
17. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. JACC 2003; 41: 159-68.
18. Коган-Пономарев М.Я., Самко А.Н., Ходеева Г.В. Влияет ли предшествующая инфаркту миокарда стенокардия на его размер, лечение и прогноз? Клинические аспекты феномена адаптации к ишемии. Кардиология 1998; 9: 60-4.
19. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 296 с.
20. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. Москва «Медпрактика» 1998; 208 с.
21. Шубик Ю.В. Оценка эффективности и безопасности лечения аритмий с помощью холтеровского мониторирования. Вест аритмол 2002; 26: 43-8.
22. Picano E on behalf of the PISA (Persantin in Atable Angina) study Group. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. Eur Heart J 2001; 22: 1785-93.

Поступила 18/03-2005

Физическая работоспособность и баланс вегетативной регуляции у больных инфарктом миокарда в процессе длительной поликлинической реабилитации

Г.Г. Ефремушкин, А.Г. Акимочкина, А.А. Ефремушкина

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Physical working capacity and autonomous regulation balance in myocardial infarction patients during long-term out-patient rehabilitation

G.G. Efremushkin, A.G. Akimochkina, A.A. Efremushkina

Altay State Medical University. Barnaul, Russia.

Цель. Оценить влияние длительных, контролируемых физических тренировок (КФТ) в условиях поликлиники на физическую работоспособность (ФРС) и вегетативный баланс у больных инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включены 139 мужчин через 4-10 недель после перенесенного ИМ, средний возраст $52,1 \pm 0,3$ лет. В группе сравнения ($n=52$) реабилитация включала ФТ дозированной ходьбой. В основной группе ($n=87$) были добавлены велотренировки в режиме 60-75% от индивидуальной пороговой мощности с использованием интервального метода нагрузок. Через 3 месяца ФТ методом случайной выборки пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа А ($n=24$), у которых КФТ были прекращены и подгруппа В ($n=63$), у которых они были продолжены. Через 6 месяцев ФТ из подгруппы В методом случайной выборки была выделена подгруппа В1, в которой КФТ были прекращены, а у оставшихся (подгруппа В2) КФТ были продолжены до 12 месяцев поликлинической реабилитации. Результаты реабилитационных мероприятий оценивались по данным велоэргометрии и кардиоинтервалографии (КИГ) в начале исследования, через 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты. ФТ в течение 6 и 12 месяцев повышают ФРС пациентов, что сопровождается усилением активности парасимпатического отдела и уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и наличием корреляционных связей с ФРС начиная с 6 месяцев тренировок, сохраняющихся до 12 месяцев поликлинической реабилитации в подгруппах В1 и В2. Именно механизмы долгосрочной адаптации обеспечивают сохранение результатов в группе с 6 месячными тренировками до 12 месяцев реабилитации.

Заключение. Наиболее оптимальная длительность ФТ на поликлиническом этапе реабилитации для больных, перенесших ИМ, составляет 6 месяцев.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, физическая работоспособность, вегетативная регуляция.

Aim. To assess the impact of systematic controlled physical training (PT) at the out-patient clinic on physical working capacity (PWC) and autonomous balance in myocardial infarction (MI) patients.

Results. PT for 6 and 12 months increased PWC, in correlation with parasympathetic activation and sympathetic inhibition, starting at 6 months and existing for at least 12 months of out-patient rehabilitation in Sub-groups B1 and B2. Long-term adaptation mechanisms provided sustainable benefits in patients trained for 6 months, till 12 months.

Conclusion. In out-patient rehabilitation of MI patients, optimal PT duration is 6 months.

Key words: Myocardial infarction, rehabilitation, physical working capacity, autonomous regulation.

Проблема восстановительного лечения больных инфарктом миокарда (ИМ) является актуальной для здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью, сопровождающейся

стойкой утратой трудоспособности, и смертностью. Физический аспект занимает особое место в реабилитации, поскольку восстановление способности больных справляться с фи-

зическими нагрузками (ФН), встречающимися в повседневной жизни и на производстве, составляет основу всей системы реабилитации [1]. Стационарная и санаторная реабилитации больных ИМ хорошо разработаны, в то время как физическая реабилитация на поликлиническом этапе организована недостаточно, особенно это касается длительной реабилитации. Не изучена также взаимосвязь физической работоспособности (ФРС) и вегетативной регуляции в процессе длительной реабилитации.

Цель настоящего исследования — оценить влияние длительных, контролируемых физических тренировок (КФТ) в условиях поликлиники на ФРС и вегетативный баланс у больных ИМ.

Обследование и ФТ проводились в рамках кооперативной программы Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины по программе Российского многоцентрового Исследования «Физические Тренировки на Постстационарном этапе Реабилитации после Острых Коронарных Инцидентов» (РИФТ ПРО-КИ) с модификацией в виде интервального метода выполнения тренирующих нагрузок.

Материал и методы

В исследование включены 139 мужчин через 4–10 недель после перенесенного ИМ, в возрасте 34–60 лет (средний возраст $52,1 \pm 0,3$). Повторный ИМ диагностирован у 7,2% пациентов. Проявления стенокардии напряжения I функционального класса (ФК), согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, отмечены у 3,6% больных, II ФК — у 53,2%, III ФК — у 12,2%. Недостаточность кровообращения I ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) диагностирована у 80,6%, II ФК — у 6,5%; III ФК у обследованных больных отсутствовал. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 44,6% больных. У всех пациентов определялся ФК физического состояния по Аронову Д.М. 1998 [1]: I ФК наблюдался у 15,8%; II — у 62,6%; III — у 21,6% больных. Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую дезагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и нитраты по показаниям.

Больные были разделены на две репрезентативные по всем изучаемым параметрам группы: сравнения ($n=52$) и основная ($n=87$). В группе сравнения реабилитация включала наблюдение у реабилитолога, прием медикаментов, ФТ дозированной ходьбой с индивидуально рассчитанной по данным предварительной велоэргометрии (ВЭМ) скоростью шагов, под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ориентировочный темп ходьбы рассчитывался по формуле с учетом результатов ВЭМ [2]:

$$X = 0,042 \cdot M + 0,15 \cdot \text{ч} + 65,5,$$

где X — искомый темп ходьбы (шагов в минуту); M — пороговая мощность (ПМ) (кгм/мин), если эта ступень была полностью выполнена; если нет, то использовали значение мощности предыдущей ступени нагрузки; ч — ЧСС на высоте нагрузки при ВЭМ.

В основной группе к вышеперечисленным реабилитационным мероприятиям были добавлены ФТ, которые включали контролируемые в условиях поликлинического отделения кардиологического диспансера велотренировки (ВТ) в режиме 60–75% от индивидуальной ПМ с использованием интервального метода ФН, т.е. пациенту предлагается выполнить 3 тренировочных цикла, между которыми он отдыхал в течение 2 минут [5], и самостоятельные занятия в домашних условиях 2–3 раза в неделю [1]. Длительность каждого тренировочного цикла, мощность и темп педалирования варьировались в зависимости от этапа тренировок (подготовительный, основной) и ФК пациента.

Критериями отстранения от занятия служили: развитие во время занятия приступа стенокардии, появление признаков недостаточности кровообращения — одышки, тахикардии, цианоза, холодного пота, боли в области сердца по типу кардиалгии, нехарактерная для больного низкая или высокая величина артериального давления (АД), появление во время ФН головной боли, головокружения, слабости. ЧСС и АД измерялись перед тренировкой, по ее окончании и через 3 минуты отдыха.

Через 3 месяца тренировок методом случайной выборки пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа А ($n=24$), у которых КФТ были прекращены и подгруппа В ($n=63$), у которых они были продолжены. Через 6 месяцев ФТ из подгруппы В методом случайной выборки была выделена подгруппа В1, в которой КФТ были прекращены, а у оставшихся (подгруппа В2) КФТ были продолжены до 12 месяцев поликлинической реабилитации.

Результаты реабилитационных мероприятий оценивались по данным ВЭМ и кардиоинтервалографии (КИГ) в начале исследования, через 3, 6 и 12 месяцев. Показатели ФРС изучались по ПМ, индексу экономичности (ИЭ, у.е.), объему выполненной работы (ОВР, кг/м). КИГ проводилась по методу Р.М. Баевского 1995 путем регистрации и «ручного» определения длительности кардиоциклов [3,6]. Для записи КИГ использовали аппарат КИГ ЭК1Т-03М2 (Россия) в утренние часы, в спокойном, бодрствующем состоянии больного. Перед исследованием пациент спокойно лежал 10 минут, затем последовательно записывалось 100 кардиоциклов во II стандартном отведении или в отведении aVF, если зубцы R были плохо выражены во II стандартном отведении, со скоростью 50 мм/с. Далее назначалась клиноортостатическая проба и повторялась запись КИГ в положении стоя (через каждые 2 мин в течение 10 мин — 5 записей). Оценивались мода (M_o , с) — наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризующее гуморальный канал регуляции и уровень функционирования систем; амплитуда моды (A_{mo}) — число значений интервалов, соответствующих M_o и выраженное в % от общего числа кардиоциклов массива, определяющее состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС); вариационный размах (ΔX , с) — разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов R-R в данном массиве кардиоциклов, отражающий уровень активности парасимпатического звена ВНС. Индекс напряжения ($ИН_1$) отражает степень централизации управления сердечным ритмом в клиноположении, рассчитывали по формуле: $ИН_1 = A_{mo} / (2M_o \cdot \Delta X)$ (у.е.); индекс вегетативного равновесия (ИВР) определяли по формуле — $ИВР = A_{mo} / \Delta X$ (у.е.). Последний характеризует соотношение симпати-

ческой и парасимпатической регуляции сердечной деятельности; чем он меньше, тем больше баланс смещен в сторону парасимпатического отдела ВНС [4].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась программным пакетом MS Excel XP, с определением $M \pm m$, критерием достоверности Стьюдента (t) и уровнем значимости ($p < 0,05$); также использован программный пакет Biostatistics for Windows 4.03 by Stanton A. Glantz. Оценка достоверности разности относительных величин (p, p_1) производилась по формуле:

$$t = \frac{p - p_1}{\sqrt{\frac{p \cdot (100 - p)}{n} + \frac{p_1 \cdot (100 - p_1)}{n_1}}}$$

Результаты и обсуждение

В группе сравнения за 12 месяцев поликлинической реабилитации ФРС и экономичность работы сердца не изменились. $ИН_1$ к 12 месяцу реабилитации увеличился по сравнению с исходным уровнем на 53,6% ($p = 0,024$) (рисунок 1), ИВР — на 44,2% ($p = 0,027$), что свидетельствовало об усилении симпатического влияния и смещении баланса ВНС в сторону преобладания симпатического отдела ВНС.

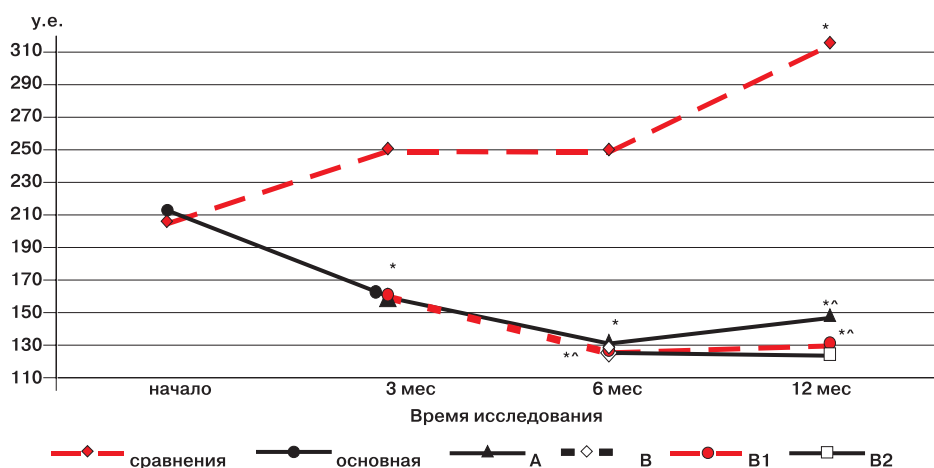
В основной группе через 3 месяца ФТ (рисунок 2) ПМ увеличилась на 17,2% ($p = 0,000$), ОВР — на 38,9% ($p = 0,000$), ИЭ уменьшился на 4,6% ($p = 0,25$). $ИН_1$ снизился на 25,4% ($p = 0,13$), АМо — на 11,4% ($p = 0,07$), остальные показатели ВНС не изменились, и связь между показателями ВНС и ВЭМ в этот срок реабилитации не обнаружена.

Через 6 месяцев ФТ ПМ увеличилась по сравнению с 3 месяцами на 12,7% ($p = 0,008$), ОВР — на 22,3% ($p = 0,04$). ИЭ уменьшился по сравнению с исходным уровнем — на 9,3% ($p < 0,001$), что свидетельствовало об улучшении экономич-

ности работы сердца. ΔX вырос по сравнению с исходным значением на 57,1% ($p = 0,022$), АМо уменьшилась — на 23,1% ($p < 0,001$), ИВР — на 37,6% ($p = 0,019$). При этом отмечена прямая положительная корреляционная связь средней силы между ΔX и ПМ ($r = 0,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$), свидетельствующая, что увеличение ФРС в этот срок происходило на фоне усиления активности парасимпатического отдела ВНС.

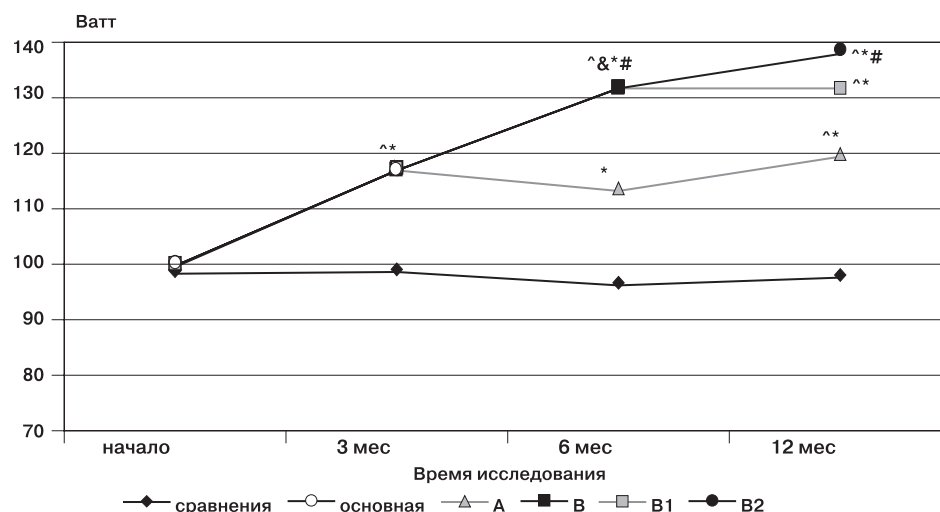
У пациентов подгрупп В1 и В2 с 6 по 12 месяцев реабилитации статистически значимые изменения показателей ФРС и экономичности работы сердца отсутствовали, но в группе больных с 6-месячными ФТ увеличение ПМ по сравнению с ее исходным значением происходило при большей оптимизации и экономичности работы сердца (рисунок 3). Статистически значимое увеличение Мо в этих подгруппах произошло только к концу реабилитации: в подгруппе В1 Мо увеличилась по сравнению с исходным уровнем на 4,4% ($p < 0,05$), в подгруппе В2 — на 12,1% ($p < 0,01$).

К 12 месяцу реабилитации обнаружена положительная корреляционная связь средней силы между ФРС и парасимпатическим отделом ВНС: в подгруппе В2 ПМ/Мо и ОВР/Мо $r = 0,3 \pm 0,2$; ($p < 0,05$), ПМ/ ΔX в подгруппе В1 $r = 0,5 \pm 0,2$; ($p < 0,05$), в подгруппе В2 $r = 0,3 \pm 0,2$; ($p < 0,05$). В то же время между ФРС и симпатическим отделом ВНС отмечена отрицательная корреляционная связь — ПМ/АМо в подгруппе В1 $r = -0,7 \pm 0,2$; ($p < 0,01$), в подгруппе В2 $r = -0,3 \pm 0,2$; ($p < 0,05$); ОВР/АМо в подгруппе В1 $r = -0,7 \pm 0,2$; ($p < 0,01$), и в подгруппе В2 $r = -0,3 \pm 0,2$; ($p < 0,05$). Из этого следует, что увеличение и поддержание ФРС в



Примечание: * - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением в начале исследования; ^ - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением в те же сроки в группе сравнения.

Рис. 1. Изменение $ИН_1$ (ед) в процессе поликлинической реабилитации.



Примечание: ^ - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением в начале исследования; & - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением через 3 месяца; * - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением в те же сроки в группе сравнения; # - различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением в те же сроки в подгруппе А.

Рис. 2 Динамика ПМ в процессе поликлинической реабилитации.

этот срок реабилитации происходили на фоне усиления парасимпатических и снижения симпатических влияний (таблица 1). Между экономичностью работы сердца и парасимпатическим отделом ВНС зафиксирована отрицательная зависимость – ИЭ/Мо в подгруппе В1 $r = -0,6 \pm 0,1$; ($p < 0,01$), в подгруппе В2 $r = -0,4 \pm 0,1$; ($p < 0,05$), между экономичностью работы сердца и симпатическим отделом ВНС – положительная – в подгруппе В1 ИЭ/Амо $r = 0,55 \pm 0,1$; ($p < 0,05$), ИЭ/ИН1 $r = 0,44 \pm 0,2$; ($p < 0,05$), ИЭ/ИВР $r = 0,52 \pm 0,2$; ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что улучшение экономичности работы сердца происходило на фоне сокращения симпатического влияния, в наибольшей степени проявившееся к 12 месяцу реабилитации в подгруппе В1 (таблица 1).

У пациентов, тренировавшихся только 3 месяца (подгруппа А), ПМ и ОВР сохранялись на достигнутом за 3 месяца ВТ уровне до конца наблюдения. ИЭ через 3 месяца после прекращения ВТ увеличился по сравнению со значением его к 3 месяцам ВТ на 14,4% ($p < 0,05$) и оставался на этом уровне до 12 месяцев наблюдения. ИЭ к 12 месяцу реабилитации значимо не отличался от исходного уровня, изменения остальных показателей КИГ до конца реабилитации не отмечены. Корреляционных взаимоотношений между ФРС и ВНС у пациентов этой группы до конца реабилитации не выявлено.

Таким образом, реабилитация по обычной программе не обеспечивает сохранение исходного соотношения симпатических и парасимпатических влияний; у больных ИМ происходит

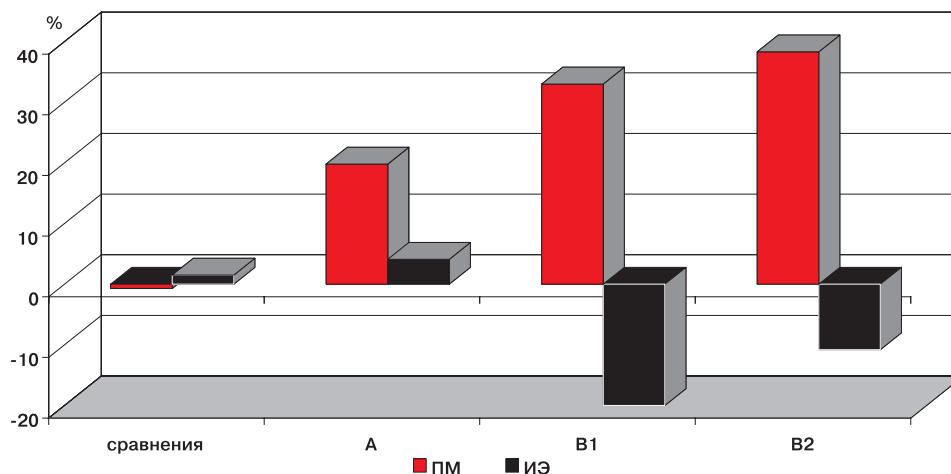


Рис. 3 Динамика ПМ и ИЭ (в %) к 12 месяцу поликлинической реабилитации по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 1

Корреляционные взаимоотношения в подгруппах В1 и В2 к 12 месяцу поликлинической реабилитации

Показатели КИГ	ПМ		ОВР		ИЭ	
	подгруппы		подгруппы		подгруппы	
	В1	В2	В1	В2	В1	В2
ΔX	$0,50 \pm 0,2$	$0,30 \pm 0,2$				
Мо		$0,30 \pm 0,2$		$0,31 \pm 0,2$	$-0,60 \pm 0,1$	$-0,40 \pm 0,1$
АМо	$-0,70 \pm 0,2$		$-0,70 \pm 0,2$	$-0,32 \pm 0,2$	$0,55 \pm 0,2$	
ИН ₁	$-0,85 \pm 0,1$		$-0,90 \pm 0,1$		$0,44 \pm 0,2$	
ИВР	$-0,90 \pm 0,1$		$-0,94 \pm 0,1$		$0,52 \pm 0,2$	

дальнейшее повышение активности центрального контура и смещение соотношения вегетативного баланса регуляции сердечной деятельности в сторону преобладания симпатической его части. Но эти процессы происходят медленно, проявляются только к 12 месяцу реабилитации, при одновременном сохранении ФРС пациентов на исходном уровне.

Трехмесячные ФТ повышают ФРС в большей степени за счет периферических механизмов и улучшения мышечной работы, что обеспечивает сохранение достигнутой за 3 месяца тренировок ФРС пациентов до конца реабилитации, но это происходит на фоне ухудшения экономичности работы сердца и усиления влияния симпатического отдела ВНС.

ФТ в течение 6 и 12 месяцев повышают ФРС пациентов на фоне улучшения экономичности работы сердца, за счет механизмов долговременной адаптации, формирование которой происходит при участии парасимпатического отдела ВНС. Это подтверждается изменениями вегетативной регуляции: усилением активности парасимпатического отдела и уменьшением активности симпатического, смещением баланса в сторону преобладания активности парасимпатического отдела ВНС и наличием корреляционных связей с ФРС начиная с 6 месяцев ФТ, сохраняющихся до 12 месяцев поликлинической реабилитации в

подгруппах В1 и В2. Именно механизмы долговременной адаптации обеспечивают сохранение результатов в группе с 6-месячными тренировками до 12 месяцев реабилитации.

Выводы

При реабилитации больных ИМ по программе без ВТ сохраняется исходная ФРС при одновременном усилении влияния центрального контура регуляции ритма сердца и смещении баланса в сторону преобладания симпатического отдела ВНС.

Контролируемые ВТ мощностью 60-75% от индивидуальной ПМ в течение 3 месяцев у больных ИМ увеличивают ФРС и уменьшают симпатические влияния, в последующем ФРС сохраняется на достигнутом уровне до 12 месяцев наблюдения, но к этому времени ухудшается экономичность работы сердца и усиливаются симпатические влияния.

Контролируемые ВТ мощностью 60-75% от индивидуальной ПМ в течение 6 месяцев повышают ФРС, улучшают экономичность работы сердца, изменяют баланс ВНС в сторону преобладания парасимпатического отдела; при прекращении ВТ достигнутые результаты сохраняются до 12 месяцев реабилитации. Продолжение ВТ до 12 месяцев по результатам годичного наблюдения не имеет видимых преимуществ по сравнению с 6-месячными ВТ.

Литература

1. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитации больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе. Кардиология 1998; 8: 69-80.
2. Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте. Москва «Медицина» 1990; 234 с.
3. Баевский Р.М. Исследование механизмов вегетативной регуляции кровообращения на основе ортостатического тестирования с использованием математического анализа ритма сердца. Вест Удмурт универ 1995; 3: 13-20.
4. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А. и др. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. РКЖ 2002; 37(5): 13-8.
5. Ефремушкина А.А., Акимова А.Г., Ефремушкин Г.Г. Амбулаторный этап реабилитации больных, перенесших острый коронарный синдром. Кардиоваск тер профил 2004; 1: 46-50.
6. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца. Кардиология 1996; 10: 87-97.

Поступила 08/09-2005

Результаты чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий в течение первого года после операции

Р.Т. Либензон, В.Г. Сейидов, В.В. Евсюков, И.В. Любчук¹

Владивостокский государственный медицинский университет, ¹Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота. Владивосток, Россия

Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary stenting during the first post-intervention year

R.T. Libenzon, V.G. Seyidov, V.V. Evsyukov, I.V. Lubchuk¹

Vladivostok State Medical University, ¹Military and Navy Clinical Hospital of the Pacific Navy Forces. Vladivostok, Russia.

Цель. Изучить отдаленные результаты баллонной коронарной ангиопластики (БКА) и стентирования коронарных артерий (СКА) в зависимости от исходной степени поражения КА по морфологической классификации стенозов. Оценить влияние рестеноза на динамику сократимости миокарда, частоту рецидива стенокардии и толерантность к нагрузке.

Материал и методы. В исследование были включены 228 мужчин с БКА и 184 со СКА проволоочными стентами без лекарственного покрытия. Повторная коронароангиография через 1 год после операции выполнена 358 больному. Пациенты были распределены на 2 группы. Первую группу составил 161 пациент, которым имплантировано 180 стентов; вторую группу — 197 больных, которым выполнены 226 процедур БКА. Для статистической обработки результатов использовали стандартные методы вариационной статистики. Статистические расчеты выполнены с помощью пакета статистического анализа Analysis ToolPak-VBA, входящего в состав надстроек электронной таблицы Microsoft Excel 97.

Результаты. Через 1 год после всех видов эндоваскулярного лечения по сравнению с госпитальным периодом происходит значительное уменьшение числа пациентов без симптомов стенокардии и существенное увеличение количества больных стенокардией. Во 2 группе больных по сравнению с 1 отмечено достоверно большее количество рестенозов, больных стенокардией и значительно меньше число пациентов без симптомов стенокардии. На частоту рестеноза в отдаленном периоде после эндоваскулярного лечения значительно влияет исходная морфология поражения КА. При С-типе поражения КА по сравнению с А-типом рестеноз возникает в 2-2,5 раза чаще, независимо от способа эндоваскулярного вмешательства. **Заключение.** При выборе тактики лечения больного коронарной болезнью сердца необходимо учитывать исходную морфологию поражения КА и отдавать предпочтение СКА перед БАП, особенно при С-типе поражения КА.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, баллонная коронарная ангиопластика, стентирование коронарных артерий, отдаленные результаты.

Aim. To study long-term results of balloon coronary angioplasty (BCA) and coronary artery stenting (CAS), according to baseline CA lesion severity, by morphological stenosis classification. To assess restenosis influence on myocardial contractility dynamics, recurrent angina incidence, and physical stress tolerance.

Material and methods. The study included 228 men after BCA and 184 men after CAS with non-drug-coated wire stents. Another coronary angiography was performed one year after the intervention, in 358 participants. All patients were divided into two groups: Group I (n=161; 180 stents implanted); Group II (n=197; 266 BCA procedures performed). Standard methods of variation statistics were used, with statistical package Analysis ToolPak-VBA (Microsoft Excel 97).

Results. One year later, after all types of endovascular intervention, in comparison with hospitalization period, the number of patients without angina symptoms substantially reduced, and the number of angina patients significantly

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (4232) 99-82-22

Факс: (4232) 22-20-06

e-mail: docsv@hotmail.ru

increased. In Group II, restenosis rate and the number of angina patients were substantially higher, and the number of angina-free individuals was significantly lower, comparing with Group I. Long-term restenosis rate after endovascular intervention was affected by initial CA lesion morphology. In Type C, comparing to Type A of CA lesions, restenosis incidence was higher by 2-2.5 times, regardless of endovascular intervention type.

Conclusion. Choosing coronary heart disease management tactics, initial CA lesion morphology should be taken into account. CAS is more preferable than BAP, especially in Type C CA lesions.

Key words: Coronary heart disease, angioplasty, coronary artery stenting, long-term results.

Введение

Альтернативами оперативному лечению больных ИБС в настоящее время являются чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и интракоронарное протезирование с использованием внутрисосудистых стентов [1]. ЧТКА имеет ряд преимуществ перед коронарным шунтированием (КШ): меньшие травматичность и смертность, отсутствие серьезного анестезиологического пособия, более короткий срок госпитализации, быстрое восстановление активности больного, возможность повторных вмешательств [10-12]. ЧТКА и стентирование коронарных артерий (СКА) начали использоваться в нашей стране с 80-х годов прошлого века [14]. В военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота (ТОФ) такие пациенты наблюдаются с 1989г, однако только в последние годы эти методы получили широкое распространение, и появилась возможность объективной оценки их ближайших и отдаленных результатов. Имеются существенные ограничения ЧТКА: анатомическая недоступность ряда поражений КА, высокая частота возврата симптомов стенокардии, неоднозначность отдаленных результатов [2,3,5,8].

Цель настоящего исследования — изучить отдаленные результаты ЧТКА и СКА в зависимости от исходной степени поражения КА по морфологической классификации стенозов; оценить влияние рестеноза на динамику сократимости миокарда, частоту рецидивов стенокардии и толерантность к физической нагрузке (ТФН).

Материал и методы

На базе кардиологического отделения и отделения для лечения больных инфарктом миокарда (ИМ) военно-морского клинического госпиталя ТОФ с 1989г по 2005г были обследованы и подготовлены к эндоваскулярному лечению 626 больных. Коронароангиография (КАГ) выполнена в центральных лечебных учреждениях Вооруженных Сил РФ (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 3-ЦВКГ им. А.А. Вишневского, 32-й ЦВМКГ, ВМА им. С.М. Кирова), а также в ФГУ РК НПК Росздрава, НЦХ ССХ РАМН им. А.А. Бакулева,

15 городской клинической больницы г. Москвы, НИИ кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, по результатам которой 412 пациентам выполнено эндоваскулярное лечение: 228 — ЧТКА и 184 — СКА проволочными стентами без лекарственного покрытия. 168 больных отказались от предложенного инвазивного вмешательства, лечились только консервативно и составили контрольную группу. 46 пациентам оперативная реваскуляризация миокарда не выполнялась в связи с диффузным характером поражения КА. Все пациенты мужчины. Средний возраст — $54,4 \pm 12,2$ года.

Следует отметить, что данное исследование анализирует отдаленные результаты эндоваскулярного лечения, выполненного не в рамках одного лечебного учреждения или одной операционной бригадой, а в разных лечебных учреждениях Центрального региона РФ и у пациентов обширной территории — Приморского края и Камчатки, что в большей степени соответствует реальной ситуации для отдаленных регионов.

В работу включены 412 пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), которым выполнена ЧТКА, из них 184 пациентам имплантировано 222 проволочных стента (I группа) и 228 пациентам выполнено 264 процедуры ЧТКА (II группа). У пациентов I группы 1 стент был имплантирован 149 (80,9%) пациентам, 2 стента — 32 (17,5%), 3 стента — 3 (1,6%) пациентам. 18 (9,8%) пациентам было установлено 2 стента в одну артерию и 17 (9,2%) пациентам — в разные.

Во II группе 228 пациентам выполнено 264 процедуры ЧТКА, при этом 192 (84,2%) больным — 1 ЧТКА, а 36 (15,8%) пациентам — 2 процедуры ЧТКА. Из них 14 (6,1%) больным в одной КА на двух уровнях и 22 (9,6%) больным в разных КА.

Из общего количества больных, которым выполнено эндоваскулярное лечение, 98 (23,8%) имели однососудистое поражение. Не было пациентов с поражением ствола левой КА. Достоверные различия в характере поражения КА между двумя группами эндоваскулярного вмешательства отсутствовали. По степени стенозирующего процесса в КА обе группы были статистически сопоставимы. У 6,8% ($n=28$) пациентов, которым было выполнено эндоваскулярное вмешательство, не было симптомов стенокардии, однако наблюдались экстрасистолическая аритмия, тахикардии, а при КАГ диагностирован гемодинамически значимый стеноз КА.

Для анализа отдаленных результатов лечения учитывался характер поражения КА с учетом морфологической классификации стенозов, предложенной в США Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца 1988г, 1993г (ACC & AHA — American College of Cardiology & American Heart Association, 1998, 1999). Согласно этим критериям, у пациентов обеих групп преобладали стенозы с неблагоприятной морфологией, относящиеся к В и С типам. В группе пациентов, подвергшихся СКА, достоверно чаще встречался прогностически

Таблица 1

Структура больных, подвергшихся интракоронарному вмешательству и при контрольной КАГ через 1 год после операции

Эндоваскулярное лечение (n = 412)	Количество имплантированных стентов или процедур ЧТКА	СКА (I группа), n=184, 222 стента	ЧТКА (II группа), n=228, 264 процедуры
	1	149 (80,9%)	192 (84,2%)
	2	32 (17,5%)	36 (15,8%)
	3	3 (1,6%)	-
	Имплантировано 2 стента в одну КА на разных уровнях или проведено 2 процедуры ЧТКА	18 (9,8%)	14 (6,1%)
	Имплантированы стенты в разные КА или проведены процедуры ЧТКА	17 (9,2%)	22 (9,6%)
Контрольная КАГ через 1 год после операции(n=358)	Количество имплантированных стентов или процедур ЧТКА	СКА (I группа) n=161, 180 стентов	ЧТКА (II группа) n=197, 226 процедуры
	1	131 (80,7%)	165 (83,8%)
	2	28 (18,1%)	32 (16,2%)
	3	2 (1,2%)	-
	Имплантировано 2 стента в одну КА на разных уровнях или проведено 2 процедуры ЧТКА	14 (8,7%)	12 (6,1%)
	Имплантированы стенты в разные КА или проведены процедуры ЧТКА	16 (9,9%)	20 (10,2%)

наиболее неблагоприятный (тип-С) стеноз 32 (17,4%) и 22 (9,8%).

Структура больных, подвергшихся интракоронарному вмешательству и при контрольной КАГ через 1 год после операции представлена в таблице 1.

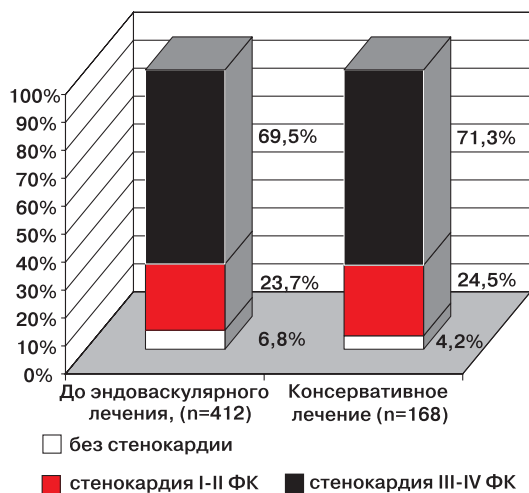


Рис.1 Клинические проявления ИБС до эндоваскулярного вмешательства (n=580).

Из 412 пациентов, подвергшихся интракоронарным вмешательствам, в госпитальном периоде умерли 2 (0,5%) больных в ближайшие дни после операции, и они были исключены из анализа отдаленных результатов лечения. Также из окончательного анализа вследствие неуспешной ЧТКА были исключены 22 пациента из-за развития острого тромбоза КА, осложненного периоперационным ИМ. 16 пациентов отказались от повторного обследования, и с 14 пациентами через 1 год после операции не удалось связаться по различным причинам. До эндоваскулярного

лечения подавляющее число больных имели стенокардию III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов – 286 (69,5%), I-II ФК – 98 (23,7%), не имели симптомов стенокардии 28 (6,8%). Группа пациентов, которым выполнено эндоваскулярное лечение по тяжести стенокардии была сопоставима с группой консервативного лечения (рисунок 1).

Метод анализа результатов исследования. Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t- критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Выживаемость больных оценивали по методу Каплана-Мейера. Все статистические расчеты выполнены с помощью пакета статистического анализа Analysis ToolPak - VBA, входящего в состав надстроек электронной таблицы Microsoft Excel 97.

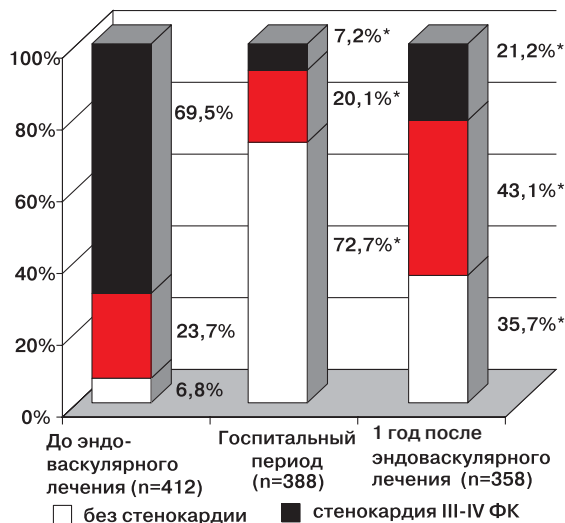
Результаты

После выполнения всех видов эндоваскулярного лечения (рисунок 2) на госпитальном этапе по сравнению с дооперационным периодом наблюдалось достоверно меньшее число больных стенокардией III-IVФК – 7,2% (n=28) vs 69,5% (n=286) ($p<0,05$), а также больше больных не имели симптомы стенокардии – 72,7% (n=282) vs 6,8% (n=28) ($p<0,05$), также отмечалась тенденция к уменьшению частоты стенокардии I-II ФК – 20,1% (n=78) и 23,7% (n=98) ($p>0,05$).

Через 1 год после эндоваскулярного вмешательства прошли повторное обследование, включая КАГ, 358 пациентов. При этом учитывались: наличие рецидива и отсутствие присту-

пов стенокардии, ее ФК, выживаемость, повторные ИМ, повторная госпитализация, ТФН, динамика локальной и общей сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), случаи рестеноза по данным КАГ, его частота в зависимости от морфологии поражения КА.

При анализе клинических проявлений ИБС в течение 1 года после всех видов эндоваскулярного лечения по сравнению с госпитальным периодом следует отметить значительное снижение положительных результатов лечения (рисунок 2). Отмечается уменьшение числа пациентов без симптомов стенокардии по сравнению с госпитальным периодом с 72,7% (n=282) vs 35,7% (n=128) ($p<0,05$). Также произошло существенное увеличение количества больных, имеющих стенокардию I-II ФК – с 20,1% (n=78) до 43,1% (n=154) и стенокардию III-IV ФК – с 7,2% (n=28) до 21,2% (n=76) ($p<0,05$).



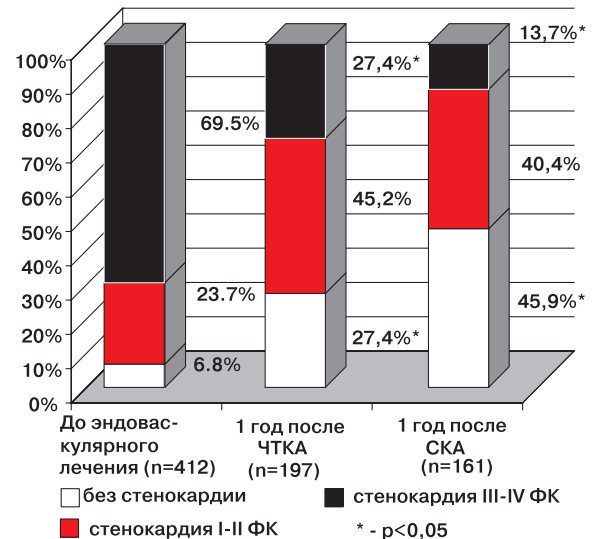
Примечание: * – $p<0,05$.

Рис. 2 Клинические проявления ИБС до и после эндоваскулярного лечения

В оценке рецидива стенокардии после эндоваскулярных вмешательств большой интерес представляет его анализ в различных группах эндоваскулярного лечения – с применением интракоронарного стентирования и без него. При анализе годичного наблюдения рецидива стенокардии в зависимости от вида эндоваскулярного вмешательства следует отметить достоверно лучшие показатели при применении интракоронарного стентирования (рисунок 3).

Через 1 год после эндоваскулярного вмешательства в группе больных, перенесших ЧТКА (n=197), по сравнению с группой пациентов,

которым выполнено СКА (n=161), отмечалось достоверно большее количество больных со стенокардией III-IV ФК – 54 (27,4%) и 22 (13,7%) ($p<0,05$) и в 2 раза меньше пациентов без симптомов стенокардии – 54 (27,4%) и 74 (45,9%) ($p<0,05$). Количество больных со стенокардией I-II ФК достоверно не отличалось – 89 (45,2%) и 65 (40,4%) ($p>0,05$).



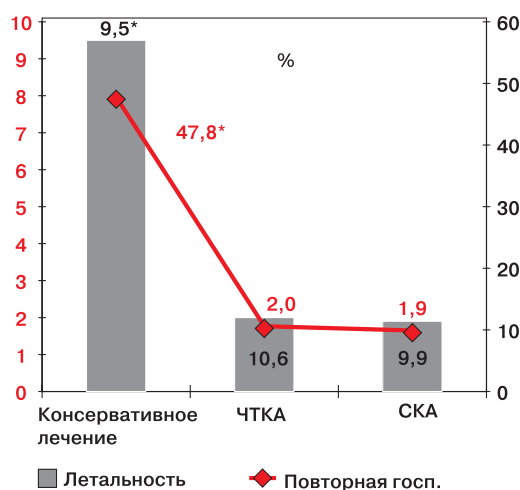
Примечание: * – $p<0,05$.

Рис. 3 Рецидив стенокардии в зависимости от вида эндоваскулярных вмешательств через 1 год после операции (n=358).

Следует отметить, что, несмотря на более благоприятное клиническое течение ИБС в отдаленном периоде при СКА по сравнению с ЧТКА, изначально пациенты, которым выполнено интракоронарное стентирование, имели более тяжелую степень поражения КА с учетом морфологической классификации стенозов. Наиболее прогностически неблагоприятный (тип-С) стеноз в группе больных, которым выполнили СКА, встречался у 32 (17,4%) больных, в группе ЧТКА – у 22 (9,8%) ($p<0,05$).

С учетом значительного снижения клинических результатов эндоваскулярных вмешательств в отдаленном периоде по сравнению с госпитальным, представляет интерес сравнение результатов годичного наблюдения в группах эндоваскулярного и консервативного лечения. Несмотря на значительное ухудшение результатов эндоваскулярного лечения через 1 год после операции, по сравнению с консервативным лечением оно имеет неоспоримые преимущества. Группа консервативного лече-

ния характеризовалась менее благоприятным клиническим течением ИБС: стенокардия III-IV ФК наблюдалась у подавляющего большинства больных — 117 (77,0%), стенокардия I-II ФК — 28 (18,4%), без симптомов стенокардии было только 7 (4,6%) пациентов, что статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группами больных, которым выполнена ЧТКА и СКА. В течение 1 года наблюдения в группе больных консервативного лечения достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдался ИМ — 20 (12,4%), по сравнению с группой больных, которым выполнена ЧТКА — 5 (2,5%) и СКА — 4 (2,4%). Повторная госпитализация имела место значительно чаще ($p < 0,05$) в группе консервативного лечения — 77 (47,8%), по сравнению с группами эндоваскулярного лечения — 21 (10,6%) и 16 (9,9%). Летальность в группе больных консервативного лечения была достоверно выше — 16 (9,5%) по сравнению с группами эндоваскулярного лечения — 4 (2,0%) и 3 (1,9%) ($p < 0,05$) (рисунок 4). Достоверных различий летальности в зависимости от вида эндоваскулярного лечения через год после операции не получено.



Примечание: * — $p < 0,05$.

Рис. 4 Летальность и повторная госпитализация при консервативном и эндоваскулярном лечении через 1 год после операции.

При анализе рецидива стенокардии в отдаленном периоде после эндоваскулярного лечения (рисунок 5) очень важно отметить, что у значительной части больных без клинических симптомов стенокардии при КАГ выявлен рестеноз: у 11,1% больных в группе ЧТКА и у 13,5% больных после СКА. Также достаточно часто встречалась высокая ТФН (100Вт) при наличии

рестеноза в области эндоваскулярного вмешательства: у 31% больных в группе ЧТКА и у 24% пациентов после СКА ($p > 0,05$).

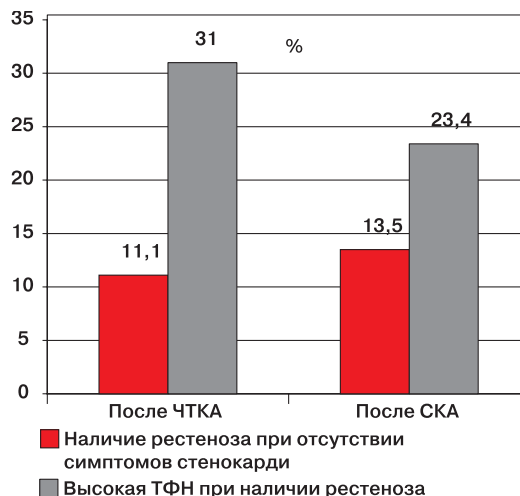


Рис. 5 Частота рестеноза КА при отсутствии рецидива стенокардии и количество больных с высокой ТФН > 100Вт при наличии рестеноза КА через 1 год после операции.

Сократительная функция миокарда является важным прогностическим фактором у больных ИБС, влияющим как на клиническое состояние, так и на выживаемость в отдаленном периоде. На момент контрольного обследования в обеих группах был получен недостоверный рост сократимости миокарда по сравнению с дооперационным периодом: с $50,3 \pm 4,6\%$ до $53,8 \pm 4,8$. Однако, при анализе сократимости миокарда в отдаленном периоде в группе больных с исходно сниженной фракцией выброса (ФВ) ($44,6 \pm 3,1\%$) получен достоверный ее рост через 1 год после операции по сравнению с дооперационным периодом: $53,2 \pm 4,2\%$ в I группе и $52,5 \pm 4,3\%$ во II ($p < 0,05$).

При оценке влияния рестеноза и окклюзии КА на сократимость миокарда, через 1 год после операции получено достоверное снижение общей сократимости миокарда в группе больных с рестенозом (окклюзией). Из общего количества больных, подвергшихся эндоваскулярному лечению ($n=358$), через 1 год после операции у 239 (66,8%) получен хороший результат КАГ, а у 119 (33,2%) пациентов выявлен рестеноз с окклюзией. В группе пациентов с рестенозом общая сократимость миокарда была достоверно ниже — $47,5 \pm 3,8\%$ по сравнению с группой больных с хорошим результатом КАГ — $56,3 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$).

При контрольной КАГ в 75,6% (n=136) после СКА и 59,7% (n=135) случаев после ЧТКА был выявлен хороший ангиографический результат процедуры, ($p < 0,05$). Рестеноз – сужение просвета артерии в месте выполнения процедуры $> 50\%$ был выявлен в 20,5% (n=37) случаев I группы и в 34,1% (n=77) случаев во II ($p < 0,05$). Окклюзия в 3,9% (n=7) и 6,2% (n=14) соответственно ($p > 0,05$).

Представляет значительный интерес анализ динамики атеросклеротического процесса в КА, не подвергшихся эндоваскулярному вмешательству. При контрольном обследовании через год после операции не обнаружено достоверных различий между группами в прогрессировании атеросклероза: у 15,0% (n=27) больных I группы и у 12,3% (n=28) пациентов во II ($p > 0,05$). Однако при оценке частоты прогрессирования коронарного атеросклероза в зависимости от локализации (проксимальное или дистальное) эндоваскулярного вмешательства получены достоверные различия. В 64% (n=35) случаев атеросклероз прогрессировал проксимальное эндоваскулярного вмешательства и в 36% (n=20) дистальное ($p < 0,05$). Возможным объяснением этого феномена может быть повреждение эндотелия проводниками и катетерами при интервенционной процедуре с последующим ускоренным развитием атеросклероза, а также более частое распространение стенозирующего атеросклероза в наиболее крупных КА.

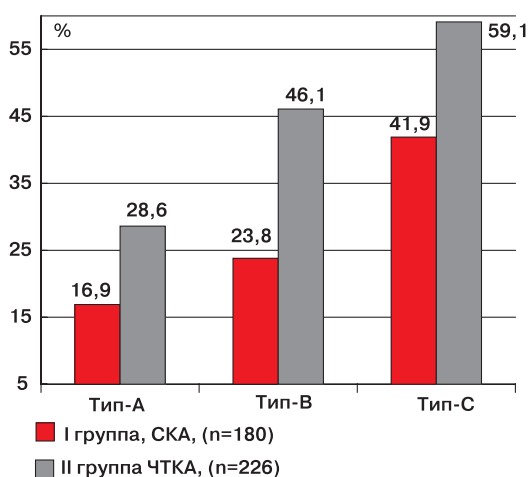


Рис. 6 Влияние морфологии поражения КА по классификации АНА&АСС, 1988г, 1993г на частоту развития рестеноза (окклюзии) через 1 год после операции.

Проведена оценка влияния морфологии поражения КА на частоту развития рестеноза в отдаленном периоде (рисунок 6). Было получено достоверное увеличение частоты рестеноза у пациентов I и II групп при поражениях типа-С – 13 (41,9%) и 13 (59,1%) пациентов, соответственно, по сравнению с поражениями типа-А – 11 (16,9%) и 26 (28,6) пациентов, соответственно ($p < 0,05$). На частоту рестеноза в отдаленном периоде после эндоваскулярного лечения значительно влияет исходная морфология поражения КА. При С-типе поражения КА, по сравнению с А-типом, рестеноз встречается в 2-2,5 раза чаще, независимо от способа эндоваскулярного вмешательства.

Обсуждение

В течение последних 10 лет имеет место отчетливая тенденция в предпочтении эндоваскулярных методов лечения тяжелых форм ИБС над оперативными методами, такими, как АКШ и маммарокоронарное шунтирование (МКШ) [8,9,13]. Однако при этом на первый план выходит проблема рестенозов после эндоваскулярных вмешательств и ухудшение отдаленных клинических результатов [4,10]. В настоящем исследовании отмечена достаточно высокая частота развития рестенозов через 1 год после эндоваскулярного вмешательства: у 20,5% больных после СКА и 34,1% пациентов после ЧТКА. При этом следует отметить, что большинство пациентов постоянно принимали дезагреганты (аспирин и/или плавикс), статины, соблюдали гиполипидемическую диету и наблюдались у кардиолога по месту жительства. Выявлена большая зависимость частоты рестенозов от характера поражения КА с учетом их морфологической классификации, чем от метода эндоваскулярного лечения. Было получено достоверное увеличение частоты рестенозов у пациентов I и II групп при поражениях типа-С – 41,9% и 59,1% соответственно, по сравнению с поражениями типа-А – 16,9% и 28,6% соответственно. При С-типе поражения КА, по сравнению с А-типом, рестеноз встречается в 2-2,5 раза чаще, не зависит от способа эндоваскулярного вмешательства.

Несмотря на то, что через 1 год после эндоваскулярного вмешательства, по сравнению с госпитальным периодом, клинические результаты значительно ухудшаются, они все равно остаются значительно лучше при сравнении с группой больных, которым назначали консер-

вативное лечение. В группе консервативного лечения не только было значительно хуже качество жизни (КЖ): стенокардию III-IV ФК имели ~ 70% больных, повторно в течение года были госпитализированы ~ 50%, но и летальность была выше почти в 5 раз — 9% vs 2% соответственно.

Общепризнанным фактом является зависимость частоты рестенозов и рецидива стенокардии, снижения ТФН [2,3,6,7]. В настоящем исследовании у значительной части больных I и II групп наблюдался рестеноз при контрольной КАГ при отсутствии симптомов стенокардии — 13,5% и 11,1% соответственно. Также достаточно часто встречалась высокая ТФН (≥ 100 Вт) при наличии ангиографически подтвержденного рестеноза — 23,4% и 31% соответственно. Поэтому такие традиционные неинвазивные маркеры рестеноза в отдаленном периоде, как рецидив стенокардии и низкая ТФН не всегда являются достоверными.

При анализе динамики атеросклеротического процесса в КА, не подвергшихся эндоваскулярному вмешательству, в 64% случаев отмечено прогрессирование атеросклероза проксимальнее эндоваскулярного вмешательства и в 36% — дистальнее ($p < 0,05$). Возможным объяснением этого феномена может быть повреждение эндотелия проводниками и катетерами при интервенционной процедуре с последующим ускоренным прогрессированием атеросклероза, а также более частое распространение стенозирующего атеросклероза в более крупных КА.

Литература

1. Абугов С.А., Пурецкий М.В., Руденко П.А. и др. Результаты эндоваскулярного стентирования бифуркационных стенозов у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1998; 8: 7-11.
2. Араблинский А.В. Транслуминальная баллонная ангиопластика у больных с многосудистым поражением коронарного русла. Клиническая медицина 2001; 1: 14-8.
3. Бабунашвили А.М., Кавтеладзе З.А., Дундуа Д.П. и др. Зависимость непосредственного успеха транслуминальной коронарной ангиопластики от локализации и характера атеросклеротического поражения в коронарной артерии. Кардиология 1998; 8: 18-27.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург 1999; 200-37.
5. Лупанов В.П. Вторичная профилактика ИБС. РМЖ. 2005; 13(11): 747-50.
6. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология. Успехи, неудачи, перспективы. Кардиология 1996; 3: 4-8.
7. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 2: 4-10.
8. Сидельников А.В. Сравнительная оценка отдаленных результатов стентирования коронарных артерий проволочным стентом Crossflex и транслуминальной баллонной ангиопластики у больных ИБС. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2002.
9. Соловьев Г.М. Операции на коронарных артериях при ишемической болезни сердца без искусственного кровообращения. Кардиология 1998; 8: 4-7.
10. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 2000; 9: 5-9.
11. Bouters C, Banos J-L, Van Belle E, et al. Six month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for instant restenosis. Circulation 1998; 97: 318-21.
12. De Scheerder, Chevalier B, Vassanelli C, et al. European freedom stent registry. Eur Heart J 1997; 18: 156.
13. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. For the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. N Engl J Med 1994; 331: 1044-50.
14. Rathana A, Butte A, Harrell L. Directional coronary atherectomy is superior to PTCA for the treatment of Pahnaz - Schatz stent restenosis. JACC 1997; 129: 68A.

Поступила 31/10-2005

Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии

С.С. Паршина

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Modern views on biological NO effects and its role in cardiovascular pathology pathogenesis

S.S. Parshina

Saratov State Medical University. Saratov, Russia.

Обзор содержит современные сведения о биологических эффектах оксида азота (NO) и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии. Приведены данные о синтезе, метаболизме, инаktivации NO в организме, его положительных и отрицательных эффектах, полифункциональности действия NO. Описаны механизмы влияния регуляторной системы NO на основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии: тромбоцитарный гемостаз, гемокоагуляцию, реологические свойства крови, функциональное состояние эндотелиального и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки, стресс-лимитирующие факторы, перекисное окисление липидов. Представлены работы по созданию препаратов на основе NO-генерирующих соединений, а также сведения о новом перспективном направлении — терагерцовой терапии на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения NO (150,176...150,644 ГГц).

Ключевые слова: кардиоваскулярная патология, оксид азота, защитное и повреждающее действия.

The review contains updated information on biological NO effects and its role in cardiovascular pathology pathogenesis. Data on NO synthesis, metabolism, inactivation, positive and negative effects, and polyfunctional action are given. Mechanisms of NO regulatory system influence on main pathogenetic mechanisms in cardiovascular pathology: platelet hemostasis, hemocoagulation, blood rheology, functional status of vascular wall endothelial and smooth muscle components, stress-limiting factors, and lipid peroxidation — are described. The research on medication development, based on NO-generating substances, is presented, as well as data on a new prospective area: terahertz therapy at NO emission and absorption molecular specter frequencies (150,176...150,644 HGz).

Key words: Cardiovascular pathology, nitric oxide, protective and damaging action.

Одной из ключевых проблем современной биологии и медицины является проблема оксида азота (NO). В 1987г была открыта реакция образования NO внутри клеток макроорганизма [1], после чего стали интенсивно изучаться способы ускорения и замедления этой реакции, взаимодействие NO с нервной, эндокринной и иммунной системами организма, цитотоксичность NO в отношении макроорганизма и микробов. Открытие внутриклеточного синтеза NO привело к открытию ранее неизвестной регуляторной системы организма человека и млекопитающих животных — системы окиси азота [1]. В биологии возникло новое направление — биология NO [2], дающее новые фундаментальные сведения, которые

могут быть использованы в медицине. Ряд авторов считают, что анализ циклических превращений NO будет не менее плодотворным для медиков и биологов XXI века, чем изучение цикла трикарбоновых кислот в середине XX века [3].

В 1998г трое американских ученых — Furchgott R, Ignarro LJ и Murad F были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за открытие роли «оксида азота как сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе» [4]. Молекула NO названа «молекулой XX века» [3]. NO является не только универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов в отдельной клетке и в организме в целом, но и осуществляет межклеточ-

© Паршин С.С., 2006

Тел.: 8-(8452)-45-60-19, 8-(8452)-95-64-69

e-mail: medspz@overta.ru

ные взаимодействия, функционируя как сигнальная молекула практически во всех органах и тканях человека и животных [5-7]. Характерной особенностью NO служит его способность быстро диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и также легко, не нуждаясь в рецепторах, проникать в клетки-мишени, что определяет свойства NO как нейротрансмиттера [8,9]. Именно благодаря изучению NO был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: NO образуется в одних клетках, проникает через их мембраны и регулирует функции других [3]. Эндогенный NO — универсальный модулятор многих жизненно важных физиологических функций организма, таких как межнейронные коммуникации, синаптическая пластичность, состояние рецепторов, внутриклеточная передача сигнала, высвобождение других нейротрансмиттеров [9].

Внутри клетки NO активирует одни ферменты и ингибирует другие. Основными физиологическими мишенями для NO считают растворимую гуанилатциклазу и аденозин-дифосфат (ADP)-риббозил-трансферазу [3,10,11]. Активация растворимой гуанилатциклазы вызывает повышение циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (сGMP), что в свою очередь, приводит к снижению внутриклеточного содержания Ca^{2+} [3]. По мнению многих авторов, способность регулировать внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} является одним из важнейших свойств NO [12-14].

Ранее предполагали, что NO идентичен эндотелиальному фактору релаксации (ЭФР), расслабляющему гладкие мышцы, предотвращающему агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию [15], однако последующие исследования поставили под сомнение эту идентификацию. По-видимому, ЭФР представляет собой некое нитрозо-соединение, активным вазодилатирующим компонентом которого является NO [16].

Эндогенный NO существует и непрерывно синтезируется в органах, тканях и клетках ферментативным путем при участии NO-синтаз (NOS) — ферментов, использующих в качестве единственного субстрата аминокислоту L-аргинин [2].

Изучены 3 изоформы NOS: эндотелиальная, нейрональная и макрофагальная [1,16]. Эндотелиальная NOS содержится в клетках эндотелия сосудов, тромбоцитах, миокарде и эндокарде. Эндотелиальный механизм образования NO из L-аргинина активируется при нарушениях кровотока и при воздействии ацетилхолина, брадикинина, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов [1,8,16]. Нейрональную NOS обнаруживают в нейронах центральной нервной системы (ЦНС) и периферических сплетений вегетативной нервной системы (ВНС). В ЦНС и ВНС имеются нитергические (нитринергические) синапсы. [1,8]. Их медиатором служит NO. По эфферентным нитергическим нервам NO распространяется в органы дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, в матку [1,16].

Нейрональная и эндотелиальная NOS имеют много общих свойств, их объединяют вместе и называют конститутивной NOS [1,16]. Конститутивная NOS кальций-зависимая, поскольку для ее активации необходим Ca^{2+} . Фермент синтезирует NO в физиологических концентрациях, необходимых для поддержания гомеостаза организма; стационарный уровень NO, поддерживаемый конститутивной NOS в тканях, не превышает нескольких микромолей [16]. Образование NO происходит в дискретном режиме и небольшими порциями, причем только в те промежутки времени, когда в NO-синтезирующей клетке повышается концентрация Ca^{2+} [1]. Система гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников не оказывает никакого тормозящего влияния на конститутивную NOS [1]. Конститутивная NOS в регуляции артериального давления (АД) выступает как антагонист адренэргического звена нервной системы. Врожденная или приобретенная недостаточность конститутивной NOS приводит к артериальной гипертензии (АГ), а ее гиперфункция — к гипотонии.

Помимо конститутивной NOS выделяют также «индуцибельную» или «кальций-независимую» NOS. Ее обнаруживают в макрофагах, поэтому она носит название «макрофагальной», гепатоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, мышечных клетках сердца и матки [1,16-18]. Индуцибельная NOS появляется в клетках только после индукции их бактериальными токсинами и некоторыми медиаторами воспаления, например, провоспалительными цитокинами [1,16,17]. В клетках, находящихся в покое, она не определяется. Индуцибельная NOS синтезирует NO в непрерывном режиме в количествах, в сотни тысяч раз превышающих концентрации NO, вырабатываемые конститутивной NOS [16]. Продуцируемый индуцибельной NOS, NO, прежде всего, предназначен для защиты организма хозяина, способствует снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозя агрегацию тромбоцитов и улучшая местное кровообращение [8].

В условиях гипоксии стабильность NO повышается, что усиливает его биологическое действие [3]. Выработка NO может замедляться или прекращаться под влиянием этанола, глюкокортикостероидов, индометацина [3,19]. Инактивация NO осуществляется гемоглобином крови с образованием нитрозогемоглобина, который распадается до метгемоглобина [1]. Избыток NO может связываться при взаимодействии его с супероксидными радикалами, тиолами и металлами (особенно с Fe^{2+}) [20].

NO обладает и нежелательными эффектами. Согласно современным представлениям, они обусловлены образованием сильнейшего окислительного агента — пероксинитрита, возникающего в реакции NO с анионом супероксида. Пероксинитрит выступает в качестве интегрального звена, объединяющего две системы активных низкомолекулярных агентов,

появляющихся в клетках и тканях — NO и активных форм кислорода [16].

Высокие концентрации NO оказывают цитотоксическое или цитостатическое действия на любую клетку, не дифференцируя, является ли она нормальной клеткой хозяина, опухолевой клеткой или макрофагом [1,3]. Период полураспада молекулы NO исчисляется секундами, поэтому ее действие распространяется только на близлежащие клетки [1]. Установлено, что хронический избыток NO в организме приводит к аутоиммунным заболеваниям [1].

Косвенно подсчитано, что скорость синтеза NO в макроорганизме может изменяться в миллионы раз. Резкая гиперпродукция NO — частый спутник тяжелого течения острых терапевтических, хирургических и инфекционных заболеваний [1]. В то же время сам NO, избыточно накапливаясь в клетке, может вызвать повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и вызвать провоспалительный эффект при эндотоксемии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких [8].

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время все чаще стали сообщать о полифункциональности действия NO, которое порой носит противоположный характер. Стало известно: NO может как усиливать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток, так и ингибировать их; вызывать как расширение сосудов, так и вазоконстрикцию; индуцировать апоптозную гибель клеток и оказывать протективный эффект в отношении апоптоза, индуцированного другими агентами [3,21]. Для NO характерна как антиканцерогенная активность, так и мутагенное действие [19].

Условия, при которых защитное действие NO переходит в повреждающее, недостаточно ясны. Множественность эффектов NO может объясняться наличием большого количества продуктов метаболизма в цикле $\text{NO} - \text{NO}_2^-$, NO_3^- , NO^+ , NO^- , NO^2 — радикал и т.д., которые обладают различным биологическим действием [3].

Существует мнение, что разные эффекты NO определяются разнообразными сигнальными путями NO, которые зависят от относительной скорости формирования NO, окислительно-восстановительных реакций, а также комбинаций кислорода, супероксидного радикала и других биологических молекул, и чувствительностью клеточных систем к тому или иному сигнальному пути [21]. Итоговый эффект NO в сосудах может зависеть от места его генерации, локальной концентрации и взаимодействия с другими компонентами ткани [20].

Особый интерес биологические эффекты NO вызывают у кардиологов, поскольку NO является нейромедиатором, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, эндогенным вазодилатором [10, 11, 16, 22-27], обладает стресс-лимитирующим эффектом [28], принимает непосредственное участие в механизмах модуляции иммунного ответа [18], является универсальным регулятором ЦНС и периферической нервной системы [3,9]. Описаны нитринер-

гические синапсы в ЦНС и ВНС, нитринергические нервы в сердце, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и мочеполовой системе [1,8], что позволяет предположить существование третьего (наряду с холин- и норадренергическим) типа нервной системы [8].

NO, продуцируемый в мозге, является одним из важнейших рычагов, с помощью которых нервная система управляет тонусом сосудов, причем описаны несколько механизмов такой регуляции — через прямую стимуляцию высвобождения вазопрессина, либо модулируя взаимоотношения в системе «гипоталамус-эпифиз-надпочечники» [3].

Однако основной механизм сосудорасширяющего действия NO непосредственно связан с функционированием гуанилатциклазы, причем только растворимой ее формы [11], он опосредуется через активацию растворимой гуанилатциклазы с накоплением cGMP, что в дальнейшем приводит к выходу Ca^{2+} из мышечных клеток и в конечном итоге — к вазодилатации [11, 17]. Доказано, что NO участвует в расслаблении гладких мышц сосудов [3, 29, 30-34].

Установлено, что многие физиологические вазодилаторы оказывают свое сосудорасширяющее действие именно через активацию синтеза NO. Лечебный эффект наиболее известных нитро-вазодилаторов — нитроглицерина, нитросорбида, нитропруссиды натрия и др. также связан с взаимодействием NO, образующегося в результате их биотрансформации, с гемом гуанилатциклазы, активацией фермента и накоплением cGMP [11].

Известное свойство NO ингибировать агрегацию тромбоцитов также связано с его способностью активировать растворимую гуанилатциклазу [10, 11, 29, 35, 36]. Гуанилатциклаза регулирует агрегацию по механизму обратной связи: инициация агрегации способствует активации фермента, а накапливающийся cGMP опосредует сигнал к дезагрегации и ингибирует агрегацию через общий механизм торможения накопления Ca^{2+} . Таким образом, гуанилатциклазу можно рассматривать как защитный механизм на пути развития агрегации. В этой связи направленная активация гуанилатциклазы NO и NO-генерирующими соединениями может быть использована для ослабления повышенной способности тромбоцитов к агрегации. А поскольку регуляторная роль гуанилатциклазы проявляется на самых ранних стадиях агрегационного процесса, новые активаторы фермента будут способны не только ослаблять гиперагрегацию, но и предупреждать их спонтанную агрегацию, следовательно, предупреждать возникновение и развитие сосудистых осложнений [11].

Цитопротективное действие NO связано с его способностью предотвращать не только агрегацию, но и адгезию тромбоцитов [16,19].

Известно, что NO способствует нормализации функционального состояния клеточной стенки, а также коагуляционного потенциала крови и микроциркуляции (МЦ) [17, 34, 37]. Под влиянием NO происходит снижение агрегационной способности

эритроцитов *in vitro* и *in vivo* [38], изменение геометрии сосудов вследствие их дилатации [23, 27, 39], т.е. эндогенный NO во многом определяет реологические свойства крови, которые, в первую очередь, зависят от качественного и количественного состава эритроцитов.

Большое значение имеет обнаруженное антистрессорное действие NO, которое связывают с активацией им стресс-лимитирующих механизмов [28]. Известно, что при этом в крови уменьшается содержание фибриногена, влияющего на агрегацию тромбоцитов и на реологические свойства крови [40-42]. При длительном стрессорном воздействии происходят снижение синтеза эндогенного NO и уменьшение его регуляторных функций [28].

Установлено, что NO принимает участие в регуляции ПОЛ: в физиологических концентрациях NO выступает как антиоксидант, который тормозит развитие радикальных окислительных реакций, связываясь со свободными, входящими в состав гема ионами Fe^{2+} и ингибируя разложение перекисей [3].

Таким образом, регуляторная система NO оказывает влияние на основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии: тромбоцитарный гемостаз, гемокоагуляцию, реологические свойства крови, функциональное состояние эндотелиального и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки, стресс-лимитирующие факторы, ПОЛ.

Заболевания сердечно-сосудистой системы могут развиваться как вследствие снижения, так и в результате неконтролируемого повышения концентрации NO в организме.

Понижение секреции NO приводит к развитию АГ и патологии коронарных артерий (КА). Результаты экспериментов на животных показали существование причинной связи между понижением секреции NO и возникновением АГ [43,44]. Механизм этого действия объясняется, во-первых, тем, что NO является, наряду с простагландином и др., активатором гуанилатциклазы [11,17] и вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов; во-вторых, NO оказывает на АД центральное депрессивное действие, вероятно, за счет влияния на паравентрикулярные ядра гипоталамуса и ядро одиночного пути [17,45]. Установлено, что повышенная концентрация эндогенных блокаторов NOS служит одной из причин АГ почечного генеза [46].

Исследования с донаторами и ингибиторами NO показали, что их внутрикоронарное введение оказывает непосредственное влияние на тонус КА у больных с атеросклерозом либо с гиперхолестеринемией (ГХС). У больных с атеросклерозом КА внутрикоронарное вливание ингибитора NO ацетилхолина вызывает парадоксальную реакцию – уменьшение диаметра субэндокардиальных артерий, тогда как у здоровых подобная процедура его увеличивает [47]. Опыты с донатором NO L-аргинином показали, что при его внутрикоронарном введении у больных с ГХС значительно увеличивался венечный кровоток, что подтверждает роль NO в регуляции тонуса коро-

нарного русла. При этом отмечено, что дисфункция сосудистого эндотелия проявляется, по-видимому, задолго до развития клинически значимого атеросклероза [48].

Благодаря своим сосудорасширяющим свойствам и способности угнетать генерацию O_2^- фагоцитирующими клетками NO играет ключевую защитную роль в ишемическом поражении миокарда [3].

Известно также обязательное участие NO, выделяющегося в синоатриальном узле, в автономном контроле сердцебиения [3]. NO может также принимать участие в процессах ремоделирования сосудов [20].

Доказана роль NO в регуляции сосудистого тонуса легких в условиях гипоксии: острая блокада синтеза NO усиливает гипоксическую вазоконстрикцию [8]. Недостаточное образование и выделение NO являются преимущественными механизмами развития гипертензии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелий-зависимые субстанции при хронической гипоксии [8]. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной легочной гипертензией, сердечными пороками, респираторным дистресс-синдромом взрослых [8].

Увеличение концентрации NO является одним из патогенетических звеньев различного вида шоков [1]. Доказано, что прогрессивное снижение АД в случаях затяжного инфекционно-токсического шока, обусловлено повышенной секрецией NO в результате экспрессии индуцибельной NOS под влиянием воспалительных стимулов [20,49]. При этом отмечается рефрактерность даже к большим дозам вазоконстрикторов, однако доказано, что сразу же после внутривенного назначения ингибиторов NO АД у таких больных повышается [49]. Аналогичная ситуация наблюдается и при геморрагическом шоке [50].

Концентрация NO в крови увеличивается не только при шоке, но и при многих других состояниях и заболеваниях [7,51]. Для большинства из них характерна склонность к гипотонии и понижению резерва сократительной функции сердца.

Отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов на изолированную папиллярную мышцу опосредуется NO, который является эффективной молекулой цитокинов [52]. Развитие недостаточности кровообращения при системных воспалительных реакциях также связано с гиперпродукцией NO в сосудах под действием воспалительных стимулов [20].

В кардиомиоцитах больных дилатационной кардиомиопатией была обнаружена индуцибельная NOS, которая в здоровых кардиомиоцитах отсутствует [53]. В экспериментальных исследованиях обнаружено отрицательное хронотропное действие NO на миокард [54]. Повышенное содержание NO в крови является, по-видимому, одной из причин нарушения сократительной функции сердца при дилатационной кардиомиопатии, миокардите и инфаркте миокарда [55,56].

Известно, что местные сосудистые реакции, вызванные атеросклерозом и разрушением эндотелия, также приводят к гиперпродукции NO в результате экспрессии индуцибельной NOS [20].

Опубликованные данные свидетельствуют, что как дефицит, так и избыток NO способствуют возникновению самой разнообразной патологии сердечно-сосудистой системы.

Понижение секреции NO приводит к развитию АГ, патологии КА, прогрессированию предтромботических и тромботических состояний, нарушению МЦ, усилению гипоксической вазоконстрикции легочных сосудов. NO играет ключевую защитную роль в ишемическом поражении миокарда, принимает участие в патогенезе ишемического инфаркта мозга, процессах ремоделирования сосудов, активации стресс-лимитирующих факторов, в механизмах модуляции иммунного ответа.

Чрезмерное повышение концентрации NO в крови приводит к гипотонии и понижению резерва сократительной функции сердца, является одним из патогенетических звеньев различного вида шоков.

Таким образом, для кардиологов вопросы поддержания физиологического уровня концентрации и функционального состояния эндогенного NO в организме человека представляются чрезвычайно актуальными как в научном, так и в практическом отношении.

Особое значение имеет тот факт, что эффективность работы цикла NO резко повышается при функциональных нагрузках, связанных с усиленной утилизацией кислорода, при ишемиях мозга и миокарда, при многочисленных патологических процессах, протекающих в условиях гипоксии. Лишь в тех случаях, когда потребление кислорода будет полностью компенсироваться его поступлением, роль цикла NO может оставаться такой же, какую он выполняет в обычных физиологических условиях [57]. Следовательно, роль цикла NO резко возрастает при таких заболеваниях, как ИБС и ишемия мозга, АГ, врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиодистрофии.

В настоящее время ведутся интенсивные поиски методов по созданию фармакологических активаторов гуанилатциклазы на основе химических структур (доноров), обеспечивающих возможности образования в организме эндогенного NO, регуляции его концентрации и реакционной способности [2, 10, 11].

На протяжении многих лет (1989-1998) осуществлялись направленный поиск и синтез новых, эффективных антигипертензивных и антиагрегационных препаратов на основе NO-генерирующих соединений. В качестве донатора NO было предложено использовать динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ), эффективность антигипертензивного действия которых сходна с эффективностью действия нитропруссид натрия и превышает эффективность действия нитроглицерина [58]. Глав-

ная особенность ДНКЖ заключается в том, что они являются носителями уже «готовой», стабилизированной железом NO в отличие от нитроглицерина, нитросорбида, нитропруссид, нитрита, которые выделяют NO в клетках и тканях в процессе своего метаболизма. Кроме того, ДНКЖ не содержат токсических компонентов, в отличие от нитропруссид натрия (содержит анионы цианида) и не вызывают метгемоглобинемии, как, например, нитроглицерин [58]. Немаловажно, что парамагнитные свойства ДНКЖ позволили бы с помощью метода электронного парамагнитного резонанса следить за концентрацией препарата в крови пациента.

При исследовании физиологических эффектов NO были получены фундаментальные приоритетные данные по разработке молекулярных основ создания новых сосудорасширяющих и антиагрегационных средств [10, 11]. Были изучены несколько новых классов отечественных соединений: производных 1,2-дiazетин-1,2-ди-N-оксида, способных активировать NO неферментативно, производных гуанидинотиолов, генерирующих NO ферментативно и производных оксимов хинуклидинона-3, генерирующих NO при окислении [10, 11].

К сожалению, пока препараты на основе описанных соединений не внедрены в клиническую практику. Необходимо учитывать, что фармакологическая коррекция содержания NO может сопровождаться возникновением нежелательных побочных эффектов, поскольку в настоящее время в клинике отсутствуют доступные методы определения концентрации NO в кровотоке.

В связи с вышеизложенным представляет интерес использование в качестве потенциального регулятора цикла NO электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД) или излучения в диапазоне крайне высоких частот (КВЧ-излучения), которое включает электромагнитные колебания частотой от $3 \cdot 10^{10}$ до $3 \cdot 10^{11}$ Гц, что соответствует длинам волн от 1 до 10 мм [59]. Одним из основных свойств ЭМИ ММД является зависимость результатов воздействия ЭМИ ММД от фазы биологического развития и от исходного состояния объекта: на нормальное функционирование здорового организма ЭМИ ММД практически не влияет [59-61], а при возникновении патологии может отрегулировать его функционирование в пределах, присущих данному биологическому виду [62].

Несколько лет назад группой саратовских исследователей впервые было предложено использовать электромагнитные колебания миллиметрового диапазона с частотами, соответствующими вращательным молекулярным спектрам важнейших клеточных метаболитов: NO, CO, O₂, CO₂, OH и др. [63, 64]. Поскольку молекулярные спектры излучения и поглощения клеточных метаболитов находятся в коротковолновой части субмиллиметрового (терагерцового) диапазона [65], который располагается на шкале электромагнитных волн между КВЧ и оптическим инфракрасным диапазонами [66], новое

направление получило название «терагерцовой терапии» (ТГЧ-терапии) [67].

Для реализации новых научных задач в ОАО ЦНИИИА (г. Саратов) был создан панорамно-спектрометрический измерительный комплекс с квазиоптическим рефлектометром, работающим в частотном диапазоне 118-600 ГГц [63, 64], т.к. именно указанный диапазон включает спектры резонансного поглощения и излучения молекул вышеупомянутых клеточных метаболитов [65], в т.ч. и молекулярный спектр излучения и поглощения NO (150,176...150,644 ГГц).

По мнению ряда современных авторов, при облучении ЭМИ терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра NO (ЭМИ ТГЧ-NO) может не только возрастать синтез эндогенного NO и повышаться его реактивная способность, но и увеличиваться продолжительность существования NO в клетках [68, 69].

В настоящее время выявлено положительное влияние ЭМИ ТГЧ-NO на функциональные свойства тромбоцитов и реологические параметры при облучении крови больных стенокардией в услови-

ях *in vitro* [70, 71], а также восстановление исходно нарушенных реологических показателей и функциональной активности тромбоцитов при облучении ЭМИ ТГЧ-NO белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса [69, 72].

В 2004г после изучения воздействия ЭМИ на частотах молекулярного спектра NO у здоровых добровольцев на кафедре терапии ФПК и ППС Саратовского медицинского университета впервые были начаты исследования по изучению влияния ТГЧ-терапии-NO у больных кардиологического профиля [73]. Первые результаты подтвердили предполагаемые вазоактивный, антиангинальный и гипокоагуляционный эффекты ТГЧ-излучения-NO [73], что позволяет рассматривать ЭМИ ТГЧ-NO в качестве нового перспективного направления в терапии кардиоваскулярной патологии, требующего серьезного изучения.

Таким образом, современные знания о биологических эффектах NO позволят выработать тактику и стратегию лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний, которые протекают на фоне нарушения механизмов образования и утилизации этого соединения в организме человека.

Литература

1. Виноградов Н.А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме. Антибиот химиотер 1998; 43 (2): 24-9.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота и его обнаружение в биосистемах методом электронного парамагнитного резонанса. Успехи физ наук 2000; 4: 455-8.
3. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях. Биохимия 2000; 65(4): 485-503.
4. Ванин А.Ф. Нобелевская премия 1998 г. по физиологии и медицине. Природа 1999; 1: 1-7. или http://badis.narod.ru/home/histor/his_nobel.html
5. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода - новый класс сигнальных молекул. Успехи физиолог наук 1996; 27(4): 30-44.
6. Снайдер С.Х., Бредт Д.С. Биологическая роль окиси азота. В мире науки 1992; 7: 15-24.
7. Moncada S, Palmer RU, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol rev 1991; 43: 109-42.
8. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций. Тер архив 1997; 3: 68-73.
9. Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. Биохимия 1998; 63(7): 1020-8.
10. Северина И.С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов. Булл эксперим биол мед 1995; 3: 230-5.
11. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота. Биохимия 1998; 63(7): 939-47.
12. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intracellular messenger in the brain. Nature 1988; 336: 385.
13. Brune B, Lepetina E. Activation of a cytosolic ADP-ribosyltransferase by nitric oxide - generating agents. J Biol Chem 1989; 264: 8455.
14. Galione A. Ca²⁺-induced Ca²⁺ release and its modulation by cyclic ADP-ribose. Trends Pharmacol Sci 1992; 257: 387-9.
15. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-6.
16. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия 1998; 63(7): 867-9.
17. Журавлева И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии. Клин мед 1997; 4: 18-21.
18. Хащенко О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома Р-450 в печени. Биохимия 1998; 63(7): 984-91.
19. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции. Биохимия 1998; 63(7): 905-23.
20. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Андриансцохайна Р. и др. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. Биохимия 1998; 63(7): 976-83.
21. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути. Биохимия 1998; 63(7): 966-75.
22. Matsuoka I, Suzuki T. Mecaprine-induced elevation of cyclic GMP levels and acceleration of reversal of ADP-induced aggregation in washed rabbit platelets. J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res 1983; 9: 5341-53.
23. Ignarro LG, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Nat Acad Shi USA 1987; 84: 9265-9.
24. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-6.
25. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333: 664-6.
26. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, et al. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nerves system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. Proc Nat Acad Shi USA 1989; 86: 5159-62.
27. Furchgott RF, Jothianandan D. Endothelium-dependent and independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. Blood Vessels 1991; 28: 52-61.
28. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. Биохимия 1998; 63(7): 992-1006.

29. Северина И.С. Гуанилатциклаза — функция в норме и при патологии. Вестн АМН СССР 1987; 7: 41-8.
30. Ebashi S. Ca^{2+} in biological systems. Experientia 1985; 41(8): 978-86.
31. Lewis MJ, Collins P, Lang D. Endothelium-derived relaxing factor, calcium and inositol phosphates. Biochim Soc Trans 1988; 16(4): 486-99.
32. Костюк П.Г., Чазов Е.И. Внутриклеточная сигнализация: биологические и медицинские аспекты проблемы. Успехи физиол наук 1988; 19(4): 3-7.
33. Крыжановский Г.Н. Патология регуляторных механизмов. Патол физиология и эксперим терапия 1990; 2: 3-6.
34. Волин М.С., Дэвидсон К.А., Камински П.М. и др. Механизмы передачи сигнала оксидант — оксид азота в сосудистой ткани. Биохимия 1998; 63(7): 958-65.
35. Чирков Ю.Ю., Тышук И.А., Северина И.С. Условия активации гуанилатциклазы тромбоцитов человека. Биохимия 1988; 53(9): 1520-7.
36. Чирков Ю.Ю., Тышук И.А., Северина И.С. и др. Гуанилатциклаза тромбоцитов человека при сахарном диабете. Бюлл эксперим биол мед 1989; 107(3): 300-7.
37. Лобанок Л.М., Лукша Л.С. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты. Мед новости 1999; 4: 21-9.
38. Starzik P. Effect of nitric oxide and prostacycline on deformability and aggregability of red blood cells of rats in vivo and in vitro. J Physiol Pharmacol 1999; 50: 629-37.
39. Ignarro LG. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1990; 30: 535-60.
40. Бышевский А.Ш., Галаян С.Л., Дементьева И.А. и др. Тромбоциты. Тюмень 1996; 250 с.
41. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб «СПбГМУ» 2000; 227 с.
42. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Тромбоз, гемостаз и реология 2000; 3: 5-12.
43. Chen P, Sanders PW. Arginin abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp Rats. J Clin Invest 1991; 88: 1559-67.
44. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. J Clin Invest 1992; 90: 278-81.
45. Cabrera C, Bohr D. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure. Biochem biophys Res Commun 1995; 90: 347-51.
46. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet 1992; 339: 572-5.
47. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook I, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. New Engl J Med 1986; 315: 1046-51.
48. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. Lancet 1991; 338: 1546-50.
49. Petros A, Bennet D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension with septic shock. Lancet 1991; 338: 1557-8.
50. Thiemermann C, Szabo S, Mitchell JA, et al. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in haemorrhagic shock are mediated by nitric oxide. Proc nat Acad Sci USA 1993; 90: 261-7.
51. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) — a review. Keio J Med 1994; 43: 15-26.
52. Finbel SM, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 1992; 257: 387-9.
53. DeBelder A, Radomski MW, Why HJ, et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. Lancet 1993; 341: 84-5.
54. Balligand JJ, Kelly RA, Marsden PA, et al. Control of cardiac muscle function by endogenous nitric oxide signalling system. Proc Nat Acad Sci USA 1993; 90: 347-51.
55. Dudek R, Wildhirt S, Confort A, et al. Inducible nitric oxide synthase activity in myocardium after myocardial infarction in rabbit. Biochem biophys Res Commun 1994; 205: 1671-80.
56. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. Brit Heart J 1994; 72: 561-6.
57. Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г. Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных. Физиол чел 1994; 20(3): 165-74.
58. Клещев А.Л., Мордвинцев П.И., Ванин А.Ф. и др. Создание физиологически активного депо окиси азота в организме животных. Бюлл Сиб отд АМН СССР 1989; 2: 41-4.
59. Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д. Миллиметровые волны в биологии. Москва «Знание» 1988; 64 с.
60. Голант М.Б. О проблеме резонансного действия когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на живые организмы. Биофизика 1989; 2: 339-48.
61. Голант М.Б. Резонансное действие когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона волн на живые организмы. Биофизика 1989; 6: 1004-14.
62. Голант М.Б. Биологические и физические факторы, обуславливающие влияние монохроматических электромагнитных излучений миллиметрового диапазона малой мощности на жизнедеятельность. В кн.: Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине. Москва 1985; 21-36.
63. Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д. и др. Панорамно-спектрометрический комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред. Биомед технол радиоэлектрон 2001; 8: 35-47.
64. Майбородин А.В., Креницкий А.П., Трошин О.Ф. и др. Квазиоптический генератор молекулярных КВЧ-спектров излучения атмосферных газов. Электрон промышленности 2002; 1: 100-9.
65. Башаринов А.Е., Тучков Л.Г., Поляков В.М., и др. Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ-диапазоне. Москва «Сов. радио» 1968; 380 с.
66. Мериакри В.В. Состояние и перспективы развития линий передачи субмиллиметрового диапазона волн и устройств на их основе. Успехи соврем радиоэлектрон 2002; 12: 10-2.
67. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика». Биомед технол радиоэлектрон 2003; 12: 3-6.
68. Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Оксид азота и электромагнитное излучение КВЧ. Биомед технол радиоэлектрон 2002; 10: 95-108.
69. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Антипова О.Н. и др. Влияние иммобилизационного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота на тромбоциты белых крыс при иммобилизационном стрессе. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 11: 4-11.
70. Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П. и др. Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие. Саратов 2002; 189 с.
71. Киричук В.Ф., Малинова Л.И., Креницкий А.П. и др. Гемореология и электромагнитное излучение КВЧ-диапазона. Саратов 2003; 188 с.
72. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и др. Восстановление микроциркуляторных расстройств под воздействием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo. ММ волны в биол мед 2004; 2(34): 57-69.
73. Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. и др. Первый опыт клинического применения электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 11: 46-54.

Поступила 14/09-2005

Физическая реабилитация и эндотелиальная дисфункция при ишемической болезни сердца

В.А. Маргазин, А.С. Носкова¹

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, ¹Ярославская государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

Physical rehabilitation and endothelial dysfunction in coronary heart disease

V.A. Margazin, A.S. Noskova¹

K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, ¹Yaroslavl State Medical Academy. Yaroslavl, Russia.

В обзоре представлены данные о взаимосвязи физической активности и тренированности организма с основными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС). Раскрываются механизмы позитивных эффектов регулярных тренировок при сердечной недостаточности. Отдельно анализируются возможности физической реабилитации в плане улучшения функции сосудистого эндотелия и эректильной дисфункции при (ИБС).

Ключевые слова: физическая реабилитация, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, сердечная недостаточность.

The review contains the data on interaction between physical activity and fitness, from one hand, and principal clinical manifestations of coronary heart disease (CHD), from another hand. Mechanisms of regular training positive effects in heart failure patients are discussed. Physical rehabilitation potential for endothelial function improvement and erectile dysfunction management in CHD are analyzed.

Key words: Physical rehabilitation, coronary heart disease, endothelial dysfunction, heart failure.

За последние двадцать лет клиническое применение лечебной физкультуры в качестве терапевтической стратегии эволюционировало от метода собственно физической реабилитации к эффективному средству предупреждения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Общеизвестным является практически двукратное увеличение ССЗ при низкой физической активности (НФА) [1], а повышение ФА больных ишемической болезнью сердца (ИБС) позволяет достичь снижения смертности на 27-31% [2].

По итогам 6-летнего наблюдения за 6 тыс. лиц с ИБС и без нее была проанализирована связь смертности с физической тренированностью организма, определяемой методом велоэргометрии (ВЭМ) по работометаболическому эквиваленту. Единица метаболического эквивалента (МЭТ) соответствует 3,5

мл потребления кислорода на 1 кг массы тела (МТ) в минуту в положении сидя. Максимальный показатель МЭТ при ВЭМ пробе зависит от уровня физической подготовленности организма. У больных ИБС с наивысшим уровнем физической тренированности (МЭТ > 10,5) смертность была в 4 раза меньше, чем у пациентов с низкой физической работоспособностью организма (МЭТ < 5) [3]. Эти данные подчеркивают, что ФА и физическая тренированность организма имеют важнейшее значение во вторичной профилактике ИБС. Однако общая смертность от ИБС в популяции характеризуется U-образной кривой, т.е. она выше как у лиц с минимальным, так и с наиболее высоким уровнем ФА [4].

Четыре механизма рассматриваются в качестве посредников снижения частоты кардиальных событий при регулярных физических нагрузках

(ФН): улучшение функции эндотелия, замедление прогрессирования коронарного повреждения, снижение тромбогенного риска и рост коллатерального кровообращения в микрососудах [5].

Легкая ФН — 3 раза в неделю, 60% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), хотя и не влияет на морфологию коронарных сосудов и частоту рестенозов после коронарной ангиопластики или имплантации стента, но улучшает работоспособность и качество жизни (КЖ), а также приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и числа повторных госпитализаций [6].

У 101 больного со стабильной ИБС и стенозом коронарных артерий (КА) > 50% проводили испытания ежедневных физических тренировок (ФТ) на ВЭМ по 20 мин. при 70% от максимальной ЧСС. После 12 месяцев наблюдения в группе больных, проводивших физические тренировки, отмечалось значительно меньшее число сосудистых катастроф (70%) по сравнению с группой больных, у которых использовались инвазивные методы лечения — коронарная ангиопластика и имплантация стента (88%) [7]. Очевидно, что умеренная ФА приводит к уменьшению прогрессирования ИБС и снижению смертности.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из самых «ранних» маркеров атеросклероза и прогностическим фактором риска (ФР) инфаркта миокарда (ИМ) [8]. Одна из основных задач эндотелия как нейроэндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном ФН кровоснабжении.

Ведущим эндотелиальным модулятором является оксид азота (NO), хотя его влияние не ограничивается лишь дилатацией локального участка сосудистого русла. К повышению уровня NO могут приводить длительные физические упражнения [9,10].

Несмотря на многообразие механизмов развития, ключевая роль в патогенезе ДЭ, по мнению большинства исследователей, принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу [11]. В настоящее время функцию эндотелия исследуют с помощью функциональных методов, таких как оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью прямой плетизмографии или ультразвука высокого разрешения, а также путем определения содержания в крови маркеров ДЭ — нитратов, NO-синтазы, фактора Виллебранда, гомоцистеина [12].

В эксперименте установлено, что у молодых здоровых мышей физическая бездеятельность вызывала ДЭ, которая являлась полностью обратимой уже при коротком периоде умеренных физических упражнений. Можно предположить, что физическая бездеятельность, так называемый сидячий образ жизни, увеличивает сердечно-сосудистый риск у молодых здоровых индивидуумов через механизм ДЭ [13]. На дисфункцию сосудистого эндотелия при

ИБС положительное влияние оказывает повышение ФА [14]. На фоне ФН было выявлено существование обратной связи: увеличение эндотелиального NO стимулировало экспрессию супероксиддисмутазы, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [15].

Ежедневная ФТ больных ИБС на ВЭМ продолжительностью 10 мин. в течение 4 недель при ЧСС 80% от максимальной приводит к восстановлению функции эндотелия, чего не наблюдается в контрольной группе [16]. Основную роль при этом играют возникающее при ФН усиление кровотока и повышение напряжения стенки сосуда, что индуцирует синтез NO эндотелием. Из этого следует, что повышенная концентрация NO в эндотелии тормозит атерогенез вследствие снижения эндотелиальной адгезии и субэндотелиальной миграции макрофагов, окисления липопротеинов, образования пенных клеток и пролиферации гладкомышечных клеток.

При ДЭ, обусловленной пожилым возрастом, сердечной недостаточностью и ИБС, положительное влияние ФТ несомненно [17,18], особенно, если количество и интенсивность упражнений удовлетворяют условиям, рекомендованным при ССЗ [19,20]. У женщин в постменопаузе ДЭ улучшается после ФН; последние могут выступать альтернативой эстрогенной заместительной терапии [21].

Возможно, что регулярные ФТ при ССЗ являются нефармакологическим методом борьбы с ДЭ за счет повышения биодоступности NO [22], улучшения транспорта L-аргинина [23], активации фибринолиза, снижения вязкости крови, уменьшения спонтанной агрегации тромбоцитов [20], увеличения плазменных концентрации супероксиддисмутазы и уменьшения перекисного напряжения [24,25]. Именно ферментная антиокислительная адаптация может объяснить улучшение эндотелиальной функции при ФТ [26].

Не ясно, может ли дозированная ФА, предположительно улучшающая функцию эндотелия, 6 раз в неделю по 10 мин., 80% от максимальной ЧСС, приводить к уменьшению прогрессирования ИБС. Пока это доказано только для ежедневных ФТ продолжительностью 30 мин., проводимых с аналогичной интенсивностью [27].

Изучается влияние ФА на структуру и стабильность атеросклеротических бляшек. В течение 1 часа после интенсивной ФН риск возникновения ИМ у практически здоровых лиц намного выше, чем в последующие часы [28]. В этом случае ФН рассматривается как значительная, если она > 5,5 МЭТ, что соответствует 5-кратному превышению основного обмена веществ и проходит с потоотделением и частично анаэробным метаболизмом. Риск развития ИМ после интенсивной ФН имеют только те лица, у которых нагрузка аналогичной мощности в повседневной жизни не встречается. Если же подобные тренировки проводятся хотя бы 1 раз в неделю, то ве-

роятность возникновения ИМ значительно снижается. Наименьший риск развития ИМ отмечен у лиц, занимающихся ФТ > 4 раз в неделю [29].

Однократная высокая ФА может вызвать острую дестабилизацию атеросклеротической бляшки, возможно за счет индукции атерогенной гиперлипидемии [30]. Однако достаточно одной 20-минутной дозированной ФН в неделю интенсивностью > 5,5 МЭТ для профилактики этого осложнения [27].

Обнаружено 20% снижение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в первые месяцы после ИМ только с помощью ФН и изменения характера питания [31].

Риск возникновения ССЗ при повышении уровня воспалительных маркеров: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и др., возрастает, что указывает на ключевую роль воспаления в патофизиологии атеросклероза. Значимость СРБ сопоставляется с классическим сердечно-сосудистым ФР – ХС ЛНП [32]. Установлено, что при увеличении ФА наблюдается позитивная динамика показателей воспаления. Концентрации фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6, клеточных молекул адгезии снижаются при многофакторном годичном воздействии: прогулки по 60 мин 3 раза в неделю, диеты – 1300 ккал у лиц с повышенной МТ без ИБС [33]. Исследовано содержание про- и противовоспалительных цитокинов у 28 больных ИБС в процессе 12-недельной программы аэробных упражнений на уровне 70-80% индивидуальной максимальной ЧСС. Зарегистрировано существенное снижение содержания СРБ с $7,5 \pm 4,2$ до $3,9 \pm 3,5$ mg/l ($p < 0,001$) и всех провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 с $0,83 \pm 0,23$ до $0,51 \pm 0,12$ pg/ml ($p = 0,014$), интерлейкин-6 с $2,50 \pm 1,50$ до $1,44 \pm 0,57$ pg/ml ($p = 0,002$), интерферона- γ с $18,63 \pm 3,31$ до $16,77 \pm 2,49$ pg/ml ($p < 0,001$), с увеличением количества противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 с $1,61 \pm 1,40$ до $2,29 \pm 2,01$ pg/ml ($p = 0,008$). До начала испытания 72% пациентов находились в высокой категории риска (СРБ > 3 mg/l) и 28% в промежуточной (СРБ = 1-3 mg/l). После курса ФТ 11% были в низком риске (СРБ < 1 mg/l), 50% в промежуточном звене и только 39% в высокой категории риска [34].

Таким образом, оптимальная интенсивность ФН при ИБС представляется задачей с мультивариантными решениями. Во всяком случае, наименьший уровень физического воздействия достаточен для оказания положительного влияния на воспалительный компонент заболевания и КЖ больных. Умеренная ФА позволяет регулировать ДЭ и дислипидемию (ДЛП), а также замедлить прогрессирование ИБС. Высокий уровень ФА не препятствует прогрессированию ИБС, а однократная чрезмерная ФН у нетренированных лиц может привести к дестабилизации атеросклеротической бляшки и атеротромбозу. Регулярные аэробные упражнения не должны подменяться периодически-

ми – 1-2 раза в неделю, но значительными ФН. При имеющейся, даже в начальных стадиях, сосудистой или органной патологии такие пиковые ФН чреваты тяжелыми последствиями [1].

Дискутируется вопрос о приемлемости статических ФН при ИБС. С одной стороны, выполнение статических ФН может быть сопряжено с быстроразвивающимся повышением артериального давления (АД), особенно диастолического АД, значительным ростом постнагрузки при практически неизменном периферическом сопротивлении, снижением ударного объема сердца с последующим значительным увеличением потребности миокарда в кислороде. Вследствие негативного воздействия на инотропную функцию сердца у больных ИБС развивается диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и снижается фракция выброса (ФВ) [35]. Подобный гемодинамический ответ на статическое усиление может провоцировать ишемию миокарда и аритмии, способствовать формированию гипертрофии миокарда ЛЖ и последующую его дилатацию.

С другой стороны, доказано, что статико-динамическая лечебная гимнастика оказывает положительное влияние на психофизиологическое состояние больных острым ИМ с одновременным улучшением показателей центральной гемодинамики, в т.ч. сократительной способности миокарда [36]. В целом, подход к ФТ, основанный на сочетании аэробной части и силовых ФТ, чаще используется для занятий под наблюдением реабилитологов [37].

Отдельно обсуждаются проблемы повышения ФА при основном хроническом осложнении ИБС – сердечной недостаточности (СН), т.к. в снижении толерантности к нагрузке (ТФН) и прогрессировании симптоматики в последние 20 лет основная роль стала отводиться периферическим нарушениям, включая легочное сосудистое сопротивление [38-40]. Периферические изменения – потеря и снижение силы периферических мышц, вентиляционные нарушения и ДЭ, при СН обычно неадекватно трактуются и лечатся в рутинной клинической практике, т.к. стандарты фармакологической терапии ориентированы на сократительную функцию миокарда и нейрогуморальные аспекты [41]. Средства физической реабилитации могут положительно влиять на ТФН, легочную функцию и скелетную мускулатуру, а также на функцию сосудистого эндотелия у больных с СН.

Учитывая недостаточную изученность, была предпринята попытка выяснения роли центральных и периферических механизмов в клиническом улучшении после 5-месячной программы физической реабилитации у 21 пожилого больного (средний возраст 68 лет) со II или III функциональным классом (ФК) СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). По сравнению с контрольной группой (22 человека) по окончании тренировочного периода отмечен значительный рост дистанции

6-минутной ходьбы — +37,1 м vs +5,3 м ($p=0,01$), работоспособности в ВЭМ пробе — +6,1 W vs +2,1 W ($p=0,03$), силы четырехглавых мышц бедра — +2,8 кг vs +0,2 кг ($p=0,003$). Одновременно зарегистрировано улучшение КЖ больных. Различий в эхокардиографических параметрах, легочной функции, содержании натрий-уретических пептидов в сравниваемых группах не выявлено. Авторы делают выводы, что улучшение функционального состояния больных с СН при ФТ в большей мере обусловлены периферическими механизмами [37].

Шестимесячные ФТ (комбинация аэробных и силовых упражнений) 4 раза в неделю у 29 больных в возрасте 60 ± 8 лет (ФВЛЖ $26,3 \pm 7,2\%$) сопровождались возрастанием физической работоспособности при неизменных плазменных уровнях маркеров ДЭ. К окончанию тренировочного периода лишь в отношении фактора Виллебранда стала положительной проба с максимальной ФН [42].

Термин «эректильная дисфункция» существует всего лишь чуть более десяти лет, сегодня определяется, как «неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта» в том случае, если это расстройство сохраняется, по крайней мере, в течение 3 месяцев. Эректильная дисфункция представляет собой проявление ДЭ, является маркером поражения КА [43]. Выявлена корреляция между половой активностью и количеством пораженных КА, а на основании обнаруженной васкулогенной эректильной дисфункции атеросклеротическое поражение КА может быть заподозрено у больных без клинических признаков

ИБС. Таким образом, эректильная дисфункция нередко оказывается первым проявлением ДЭ; по современным представлениям — первого патогенетического звена атерогенеза [44].

Кажется вполне логичным, что воздействие на независимые ФР ССЗ: увеличение ФА, снижение МТ, отказ от курения и др., теоретически должно препятствовать и развитию эректильной дисфункции [45,46]. Действительно, увеличение ФА (от 48 до 195 мин./нед.) и снижение индекса МТ с 36,9 до 31,2 позволили достоверно увеличить индекс эректильной функции с 13,9 до 17,0 у 55 мужчин в ходе двухлетнего наблюдения [47]. Однако работ, анализирующих возможные изменения эректильной дисфункции при физической реабилитации в режиме, рекомендованном при ССЗ, практически не проводилось.

Физические занятия улучшают ЭЗВД не только как локальный феномен в активных мышечных группах, но также как системный ответ на регулярную работу относительно больших мышечных масс [48]. Важно, что благоприятные эффекты от физической реабилитации более выражены у лиц с изначально нарушенной функцией сосудистого эндотелия, т.е. там, где этот процесс является патогенетически значимым.

Дальнейшее рассмотрение вопросов о роли физической реабилитации в области вторичной профилактики ССЗ является темой исследований ближайших лет, особенно при ожирении, артериальной гипертензии, сахарном диабете, остеопорозе, депрессии и ДЛП в комбинации с повышенными показателями воспаления.

Литература

- Бритов А.Н., Апарина Т.В., Орлов А.А. Коррекция сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией. Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Кардиоваск тер профил 2004; 3: 24-31.
- Jotliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003; Issue 1.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346: 793-801.
- Shaper AG, Wannamethee G. Physical activity and ischemic heart disease in middle-aged British men. Br Heart J 1991; 66: 384-94.
- Hambrecht R. Sports as therapy. Herz 2004; 29(4): 381-90.
- Belardinetti R, Paolini I, Cianci G, et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. JACC 2001; 37: 1891-900.
- Mobius-Winkler S, Walther C, Conradi K, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and exercise training in the treatment of stable coronary artery disease. Circulation 2002; 106(11): 354-7.
- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. Circulation 2005; 111: 310-4.
- Sessa WS, Pnrichard K, Seyedi N, et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular NO production and endothelial NOS-gene expression. J Clin Invest 1992; 90: 278-81.
- Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS. NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. Am J Physiol Heart Circulat Physiol 2003; 285(2): H535-40.
- Britten M, Schuchinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis. Herz 1998; 23(3): 97-105.
- Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кардиология 2005; 45(2): 59-62.
- Suvorova T, Lauer N, Kojda G. Physical inactivity causes endothelial dysfunction in healthy young mice. JACC 2004; 44: 1320-7.
- Gielen S, Adams V, Niebauer J, et al. Aging and heart failure - similar syndromes of exercise intolerance? Implications for exercise-based interventions. Heart Fail Monit 2005; 4(4): 130-6.
- Tohru Fukai, Siegfried MR, Masuko Ushio-Fukai, et al. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. J Clin Invest 2000; 105(11): 1631-9.
- Hambrecht R, Wotf A, Gielen S, et al. Effect of exercise in coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 454-60.
- Mitu F, Mitu M. Physical exercise and vascular endothelium. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2003; 107: 487-93.

18. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004; 180: 113-23.
19. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 561(Pt 1): 1-25.
20. Apor P, Radi A. Vascular effects of physical activity. *Orv Hetil* 2005; 146(2): 63-7.
21. Harvey PJ, Picton PE, Su WS, et al. Exercise as an alternative to oral estrogen for amelioration of endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am Heart J* 2005; 149(2): 291-7.
22. Walthers C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2004; 32: 129-34.
23. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(4): 375-82.
24. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 617-20.
25. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 183-8.
26. Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 378-87.
27. Шютт А, Болотова ЕВ, Хале М. Роль физической нагрузки во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2005; 7: 83-6.
28. Girt S, Thompson PD, Kieman FJ, et al. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *J Am Med Ass* 1999; 282: 1731-6.
29. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1677-83.
30. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В., Бондаренко И.З. Разнонаправленное влияние физических нагрузок разного вида и интенсивности на показатели липидтранспортной системы крови у здоровых и больных коронарной болезнью сердца. *Тер архив* 2005; 9: 43-9.
31. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1-11.
32. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
33. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-9.
34. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005; 100(1): 93-9.
35. Vitcenta MS, Hanson P, Folts JD. Impairment of left ventricular function during maximal isometric dead lifting. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2062-6.
36. Некрокина О.А., Шкребка А.Н. Лечебная гимнастика в статико-динамическом режиме у больных с острой коронарной патологией на стационарном этапе реабилитации. *Кардиология* 2005; 5: 48-9.
37. Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurethsson AF, Sigurethsson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 1033-8.
38. Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2005; 10: 31-8.
39. Clarc AL, Poole-Wilson PA, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery. *JACC* 1996; 28: 1092-102.
40. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *JACC* 1999; 34: 1802-6.
41. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001; 103: E1-6.
42. Sabelis LW, Senden PJ, Fijnheer R, et al. Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced vWF release. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(9): 583-9.
43. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *JACC* 2005; 46(8): 1503-6.
44. Francavilla S, Bocchio M, Pelliccione F, et al. Vascular aetiology of erectile dysfunction. *Int J Androl* 2005; Suppl 2: 35-9.
45. Archer SL, Gragasin FS, Webster L, et al. Aetiology and management of male erectile dysfunction and female sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Drugs Aging* 2005; 22(10): 823-42.
46. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, et al. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res* 2003; 15(4): 253-7.
47. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(24): 2978-84.
48. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003; 33(14): 1013-35.

Поступила 03/10-2005

Фармакогенетика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): возможности индивидуализации терапии на основе генотипа

Д.А. Сычев^{1,2}, А.В. Семенов¹, Г.В. Раменская^{1,2}, И.В. Игнатьев², С.В. Пауков², В.Г. Кукес^{1,2}

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; ²Институт клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Москва, Россия

Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors (statins): perspectives of individualized, genotype-based therapy

D.A. Sychev^{1,2}, A.V. Semenov¹, G.V. Ramenskaya^{1,2}, I.V. Ignatyev², S.V. Paukov², V.G. Kukes^{1,2}

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Clinical Pharmacology Institute, Scientific Center for Medical Agents Expertise, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Преимущества статинов в лечении ишемической болезни сердца хорошо известны, однако их эффективность имеет существенные индивидуальные различия. Отчасти это объясняется генетическим полиморфизмом. Фармакологический ответ пациента на статины может зависеть от полиморфизма генов белков, ответственных за фармакокинетику статинов, за механизм их действия, а также белков, участвующих в патогенезе атеросклероза. Носители аллельных вариантов генов CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, MDR-1, OATP-C могут демонстрировать более выраженное гиполипидемическое действие и/или нежелательные лекарственные реакции вследствие изменения фармакокинетических параметров. Полиморфизмы генов HMGCR и CETP, кодирующих основные мишени статинов, также могут оказывать значимое влияние на их эффективность. Ряд белков, участвующих в патогенезе атеросклероза, (APO-E, ABCG5/G8, CYP7A1) имеют аллельные варианты, что может приводить к измененному ответу на терапию статинами. Для оптимизации терапии статинами необходимо большое количество исследований по изучению влияния полиморфизмов различных генов на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне их длительного применения.

Ключевые слова: статины, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов, атеросклероз.

Statins' efficacy in coronary heart disease treatment is well known, but their effectiveness is a subject to substantial individual differences. Partially, it is explained by genetic polymorphism. Individual pharmacological response to statins might depend on genetic polymorphism of the proteins determining statins' pharmacokinetics and their mechanism of action, as well as proteins involved into atherosclerosis pathogenesis. People with alleles of CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, MDR-1, OATP-C genes could demonstrate more prominent hypolipidemic effects and/or more adverse events, due to modified pharmacokinetics. HMGCR and CETP polymorphism of the genes coding principal «targets» for statins, might affect the latter's effectiveness as well. Some proteins, involved into atherosclerosis pathogenesis (APO-E, ABCG5/G8, CYP7A1) have allele variants explaining different answers to statin treatment. To optimize long-term statin therapy, more studies on genetic polymorphism links to adverse cardiovascular events, are needed.

Key words: Statins, coronary heart disease, genetic polymorphism, atherosclerosis.

Положительное влияние ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или статинов на прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) подтверждено в многоцентровых, контролируемых исследованиях последних двух десятилетий и не подвергается сомнению [1]. Однако, не у всех больных применение этих лекарственных средств (ЛС) оказывается эффективным; есть пациенты, у которых данные препараты вызывают нежелательные лекарственные реакции (НЛР), прежде всего со стороны печени, поэтому их назначение данной категории больных становится ограниченным [2,3]. Межиндивидуальные различия в реакции на лечение могут быть обусловлены различными причинами — пол, возраст, совместно применяемые ЛС, сопутствующие заболевания. Однако, по мнению ряда авторов, до 50% всех «неблагоприятных» реакций на ЛС — неэффективность или развитие НЛР, связаны с генетическими факторами [4]. Фармакогенетика как наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС, является относительно молодой дисциплиной, возникшей на стыке фармакологии и генетики [4,5]. Хотя роль наследственности в формировании индивидуальной реакции на ЛС была известна давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [5]. Фармакокинетические и фармакодинамические процессы статинов, протекающие с участием различных белков организма человека — ферментов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д., находятся под генетическим контролем [4,5]. Различные наследуемые изменения (мутации) в генах, кодирующих эти белки, могут изменить фармакокинетику и/или фармакодинамику статинов, в результате чего меняется фармакологический ответ организма. Такие мутации могут, передаваясь из поколения в поколение, распространяться в популяции. Явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма [4,5].

Гены, полиморфизмы которых, могут влиять на фармакологическую реакцию пациента на статины могут быть разделены на три группы (таблица 1):

- гены белков, ответственных за фармакокинетику статинов;
- гены белков, ответственных за механизм действия статинов;
- гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза.

Полиморфизмы генов, ответственных за фармакокинетику статинов

Фармакокинетика статинов значительно различается между собой. Правастатин, аторвастатин

и розувастатин попадают в гепатоциты из крови с помощью транспортера ОАТР-С. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, и только попав в печень, под действием карбоксиэстераз из них образуются активные метаболиты: β -гидроксикислоты. Аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин изначально являются активными соединениями. Аторвастатин, а также β -гидроксикислоты ловастатина и симвастатина в печени активно метаболизируются под действием CYP3A4, а β -гидроксикислота симвастатина еще и с участием CYP2D6. Флувастатин метаболизируется преимущественно CYP2C9. В активной секреции в желчь аторвастатина и β -гидроксикислоты ловастатина принимает участие транспортер гликопротеин-P [7].

Гены изоферментов цитохрома P-450, принимающих участие в биотрансформации статинов, полиморфны [7]. У носителей «медленных» аллельных вариантов этих генов наблюдается снижение активности соответствующих ферментов, а, следовательно, следует ожидать повышение концентрации статинов в гепатоцитах, и в конечном итоге в плазме крови, и более выраженного гиполипидемического действия и/или НЛР [6,7]. В работах [8] было показано, что площадь под фармакокинетической кривой (AUC) флувастатина значительно выше у лиц, несущих «медленный» аллель CYP2C9*3, определяющий низкую активность фермента и замедление метаболизма флувастатина. Однако отсутствовали различия в степени снижения общего холестерина (ОХС) у лиц с различным генотипом CYP2C9. Это может быть связано с одной стороны с коротким сроком наблюдения (2 недели), а также с тем, что метаболиты флувастатина — 5-гидроксифлувастатин и 6-гидроксифлувастатин, сохраняют свою активность. Авторы не отметили различий и в частоте НЛР у лиц с различным генотипом CYP2C9. Носительство аллельного варианта A290G (замена в нуклеотидной последовательности аденилового нуклеотида и гуаниловый) гена CYP3A4 уменьшает экспрессию данного фермента, следствием чего является повышение концентрации аторвастатина в плазме крови и более выраженное снижение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [9]. Было продемонстрировано более интенсивное уменьшение уровней ОХС, ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ) на фоне применения симвастатина у носителей «медленного» аллеля CYP3A4*4 (гетерозигот). У этой категории пациентов обнаружили сниженную активность CYP3A4 [10]. В работе [11] из 5 пациентов, которые являлись гомозиготами по «медленным» аллелям CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, 4 больным симвастатин был отменен из-за развития НЛР — повышения уровня трансаминаз, миалгии. Это было связано с тем, что у носителей этих аллельных вариантов был замедлен метаболизм симвастатина, что сопровождалось повышением его концентрации в плазме крови. Однако, в других исследованиях [12,13] не были обна-

Таблица 1

Гены, полиморфизм которых может влиять на фармакологическую реакцию пациента на статины

Ген	Белок	Функция белка
Гены белков, ответственных за фармакокинетику статинов		
CYP3A4	Изофермент цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4)	Участвует в биотрансформации в гепатоцитах, аторвастатина, β -гидроксикислот ловастатина и симвастатина
CYP2D6	Изофермент цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Участвует в биотрансформации в гепатоцитах β -гидроксикислоты симвастатина
CYP2C9	Изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	Участвует в биотрансформации в гепатоцитах флувастатина
MDR1	Гликопротеин-P	Участвует в активной секреции из гепатоцита в желчь аторвастатина, β -гидроксикислоты ловастатина
OATP-C	Полипептид, транспортирующий органические анионы C (OATP-C)	Участвует в «поглощении» гепатоцитами из крови правастатина, аторвастатина, розувастатина
Гены белков, ответственных за механизм действия статинов		
HMGCR	ГМГ-КоА-редуктаза (HMGCR)	«Ключевой» фермент биосинтеза холестерина. Статины ингибируют этот фермент.
CEPT	Холестерин-этерифицирующий трансферный протеин (CEPT)	Играет основную роль в метаболизме ЛВП. Предполагают, что статины снижают его активность.
Гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза		
APO-E	Аполипопротеин E	Принимает участие в захвате ЛНП клетками печени и сосудов
ABCG5/G8	АТФ-связывающий «кассетный» транспортер G5/G8 (ABCG5/G8)	Принимает участие в секреции холестерина в желчь
CYP7A1	Изофермент цитохрома P-450 7A1 (CYP7A1)	Принимает участие в синтезе желчных кислот из холестерина

ружены различия во влиянии полиморфизма гена CYP2D6 на динамику концентраций ОХС и ХС ЛНП на фоне приема симвастатина.

Среди полиморфизмов гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант С3435Т (замена в нуклеотидной последовательности цитидилового нуклеотида на тимидиловый). У носителей этого аллельного варианта (как гетерозигот, так и гомозигот) наблюдается снижение экспрессии гена MDR1, что ведет к снижению количества гликопротеина-P в печени, кишечнике, почках и т.д. Снижение количества гликопротеина-P в гепатоцитах может повысить концентрации статинов в гепатоцитах, а в конечном итоге и в плазме крови, и привести к более выраженному гиполипидемическому действию и/или НЛР [7]. При изучении ассоциации между носительством аллельного варианта С3435Т гена MDR1 и динамикой уровней ХС ЛНП и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на фоне терапии аторвастатином оказалось, что у больных с генотипом ТТ происходит более выраженное снижение ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП [14].

Иная ситуация складывается с полиморфизмами гена OATP-C. У носителей аллельного варианта OATP-C*15 (C521T) наблюдается снижение активности OATP-C, а, следовательно, угнетение поступления статинов из крови в гепатоциты. При этом

снижается концентрация статинов в гепатоцитах, но повышается в плазме крови. Следовательно, у этой категории пациентов можно ожидать уменьшения гиполипидемического действия и увеличения риска НЛР статинов, прежде всего со стороны поперечно-полосатой мускулатуры [7]. При изучении фармакокинетики правастатина у здоровых добровольцев, являющихся гомозиготами по «дикому» аллелю, гомозиготами и гетерозиготами по аллельному варианту OATP-C*15 оказалось, что AUC правастатина была достоверно больше именно у гетерозигот, особенно у гомозигот по OATP-C*15 [15]. Были обнаружены еще 2 аллельных варианта OATP-C*1b (A388G) и OATP-C*5 (T521C), влияющих на фармакокинетику правастатина. У здоровых добровольцев, несущих данные аллельные варианты AUC правастатина оказалась также достоверно больше по сравнению с лицами, без таковых [16]. Описаны 2 новых аллельных варианта (T521C и G-11127A); у здоровых добровольцев, несущих данные аллельные варианты отмечались аналогичные изменения фармакокинетики правастатина [17]. У носителей (гетерозигот) аллельного варианта OATP-C*15 на фоне терапии статинами (правастатин, аторвастатин, симвастатин) уровни ОХС и ХС ЛНП снижались меньше, чем у пациентов без этого аллельного варианта [18].

В настоящее время отсутствуют исследования, в которых бы изучались ассоциации между поли-

морфизмами генов ферментов биотрансформации и транспортеров и редукцией сердечно-сосудистых событий на фоне терапии статинами.

Полиморфизмы генов, ответственных за механизм действия статинов

Известно, ключевой фермент биосинтеза ХС ГМГ-КоА-редуктаза является основной мишенью для статинов. Данные по влиянию полиморфизма гена ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR) на эффективность статинов противоречивы. В исследовании [19], включавшем 425 пациентов, отсутствовали различия в степени снижения уровня ХС ЛНП в зависимости полиморфизма гена HMGCR на фоне терапии статинами. Однако в другом исследовании [20] с участием 1536 пациентов, было показано, что у носителей аллельных вариантов гена HMGCR (12 аллельных вариантов) отмечается более значительное снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с лицами, не несущими таковых — 25,2% vs 20,1% ($p=0,005$).

Сравнительно недавно выяснилось, что повышение содержания ХС ЛВП под действием статинов связано с тем, что эти ЛС угнетают активность холестерин-этерифицирующего трансферного протеина (СЕТР), играющего основную роль в метаболизме ЛВП [21]. Носительство 2 аллельных вариантов гена СЕТР приводит к более выраженному повышению ХС ЛВП на фоне применения аторвастатина [22]. В мультицентровом исследовании REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) с участием 819 больных продемонстрировано, что у пациентов, несущих аллельный вариант гена СЕТР (Taq1 B) на фоне терапии правастатином произошло более значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий [23]. Однако в более крупных исследованиях WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) с участием 2531 пациента и CARE (Cholesterol And Recurrent Events) с включением 3205 больных подобная зависимость не нашла подтверждения [24,25].

Полиморфизмы генов, ответственных за патогенез атеросклероза

В настоящее время среди полиморфизмов генов, ответственных за патогенез атеросклероза, наиболее хорошо изучено влияние полиморфизма гена АРО-Е на эффективность статинов. В многочисленных исследованиях показано, что носительство аллеля Е4 ($\epsilon 4$) гена АРО-Е ассоциируется с большим процентом снижения ХС ЛНП на фоне терапии статинами, по сравнению с лицами, несущими аллель Е3 ($\epsilon 3$) [26–29]. Одновременно носители аллеля Е2 ($\epsilon 2$) демонстрируют меньшее снижение ХС ЛНП [30]. Однако в Роттердамском исследовании, где участвовали 7983 пациента, общая смертность при назначении статинов пациентам, несущим различные аллельные варианты АРО-Е, достоверно не различалась [31].

Активно изучается полиморфизм гена ABCG5/G8, кодирующего аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающий «кассетный» транспортер G5/G8. Этот транспортер принимает участие в секреции ХС в желчь. Носители аллельного варианта D19N гена ABCG5/G8, демонстрируют более выраженное снижение концентрации ХС ЛНП при назначении аторвастатина [32].

У носителей (гетерозигот) аллельного варианта А-204С гена CYP7A1, кодирующего фермент синтеза желчных кислот, происходит более выраженное повышение уровня ХС ЛВП на фоне применения статинов [33].

В мультицентровом исследовании LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) изучалась ассоциация между I/D полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и прогрессированием атеросклероза на фоне применения флувастатина. Оказалось, что у пациентов с DD генотипом АПФ флувастатин не вызывает регрессию атеросклеротических изменений сосудов по данным ангиографических исследований [34].

Заключение

Таким образом, фармакогенетика предоставляет перспективные возможности для индивидуализации фармакотерапии статинами, основанной на генотипе конкретного пациента. Выявление полиморфизмов генов, ответственных за фармакокинетику статинов — CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, MDR1, OATP-C, позволяет дифференцированно подойти к их назначению, выбирая статин, для которого прогнозируется максимальный гиполипидемический эффект для данного пациента. С другой стороны, определение полиморфизмов генов, ответственных за механизм действия статинов (HMGCR, СЕТР) и патогенез атеросклероза (АРО-Е, ABCG5/G8, CYP7A1), может способствовать отбору пациентов, у которых прогнозируется недостаточный гиполипидемический эффект статинов; у данной категории больных следует применять статины либо в больших дозах, либо в комбинации с другими ЛС (эзетимибом). Это позволит не только повысить эффективность статинов, но и снизить частоту возникновения НЛР. Однако, для внедрения таких подходов в клиническую практику необходимо провести большее количество исследований по изучению влияния полиморфизмов различных генов не только на фармакокинетику и фармакодинамику статинов, но и на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне их длительного применения. Необходимо доказать фармакоэкономическую обоснованность применения фармакогенетических тестов для оптимизации фармакотерапии статинами.

Литература

1. Лякишев А.А. Клиническое применение статинов. *PMЖ* 2003; 11(4): 193-6.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва «Бинном» 2002; 925 с.
3. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва «Реафарм» 2003.
4. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. Москва «ГЕОТАР-МЕД» 2004; 154-68.
5. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва «МИА» 2004; 303 с.
6. Kajinami K, Takekoshi N, Brousseau ME, Schaefer EJ. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 219-34.
7. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва «Реафарм» 2004; 18-27, 55-65.
8. Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 186-94.
9. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93(1): 104-7.
10. Wang A, Yu BN, Luo CH, et al. Ile118Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60(12): 843-8.
11. Mulder AB, van Lijf HJ, Bon MA, et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(6): 546-51.
12. Nordin C, Dahl ML, Eriksson M, Sjöberg S. Is the cholesterol-lowering effect of simvastatin influenced by CYP2D6 polymorphism? *Lancet* 1997; 350(9070): 29-30.
13. Geisel J, Kivisto KT, Griesse EU, Eichelbaum M. The efficacy of simvastatin is not influenced by CYP2D6 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(5): 595-6.
14. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol* 2004; 93(8): 1046-50.
15. Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, et al. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(6): 554-65.
16. Mwinyi J, John A, Bauer S, et al. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(5): 415-21.
17. Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 2004; 14(7): 429-40.
18. Tachibana-Iimori R, Tabara Y, Kusuha H, et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19(5): 375-80.
19. Ruano G, Messer C, Dain B. Variability in the ABCA1 but not HMG-CoA reductase predicts low-density lipoprotein lowering effects of statins. In: Presented at the 52nd Scientific Sessions of American College of Cardiology, 2003. (Ссылка на доклад).
20. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004; 291(23): 2821-7.
21. Guerin M, Egger P, Le Goff W, et al. Atorvastatin reduces postprandial accumulation and cholesteryl ester transfer protein-mediated remodeling of triglyceride-rich lipoprotein subspecies in type IIb hyperlipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 4991-5000.
22. van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, et al.; DALI Study Group. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1216-23.
23. Jukema JW, van Boven AJ, Groenemeijer B, et al. The Asp9Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute, Utrecht, The Netherlands. Regression Growth Evaluation Statin Study. *Circulation* 1996; 94(8): 1913-8.
24. Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, et al. The cholesteryl ester transfer protein Taq1B gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 146(6): 1007-14.
25. de Grooth GJ, Zerba KE, Huang SP, et al. The cholesteryl ester transfer protein (CETP) Taq1B polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP Taq1B polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy. *JACC* 2004; 43(5): 854-7.
26. Ojala JP, Helve E, Ehnholm C, et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism and XbaI polymorphism of apolipoprotein B on response to lovastatin treatment in familial and non-familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1991; 230(5): 397-405.
27. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995; 113(2): 157-66.
28. Nestel P, Simons L, Barter P, et al. A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by baseline lipids, apo E genotype, lipoprotein(a) and insulin. *Atherosclerosis* 1997; 129(2): 231-9.
29. Ballantyne CM, Herd JA, Stein EA, et al. Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression-regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. *JACC* 2000; 36(5): 1572-8.
30. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001; 158(1): 183-93.
31. Maitland-van der Zee AH, Stricker BH, Klungel OH, et al. The effectiveness of hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in the elderly is not influenced by apolipoprotein E genotype. *Pharmacogenetics* 2002; 12(8): 647-53.
32. Kajinami K, Brousseau ME, Nartsupha C, et al. ATP binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin. *J Lipid Res* 2004; 45(4): 653-6. Epub 2004
33. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP7A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis* 2004; 175(2): 287-93.
34. Marian AJ, Safavi F, Ferlic L, et al. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *JACC* 2000; 35(1): 89-95.

Поступила 11/04-2005

Новый препарат для лечения стабильной стенокардии получил одобрение Европейского медицинского агентства (ЕМЕА)

Ивабрадин (Кораксан®) – первый препарат, действующий исключительно на модуляцию частоты сердечных сокращений, недавно зарегистрирован в Европе и в Российской Федерации.

13 ноября 2005г препарат ивабрадин (Кораксан®) производства фармацевтической компании Сервье, первый ингибитор ионного тока I_f , вовлеченного в активность клеток синоатриального узла и играющего важную роль в модуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы избирательного и специфического действия, получил разрешение Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) на клиническое применение в 27 странах Европы. В ноябре 2005г Кораксан® зарегистрирован в Российской Федерации (регистрационный номер ЛС-000885 от 03.11.2005). Показание для назначения Кораксана® (название в Европе – Прокоралан®) – лечение стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом при переносимости или противопоказаниях к применению β -адреноблокаторов.

Препарат Кораксан®, разработанный фармацевтической компанией Сервье, является одним из наиболее важных достижений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за последние 20 лет. Кораксан® – первый препарат, действующий исключительно на уменьшение ЧСС. Кораксан® имеет принципиально новый механизм действия: он избирательно подавляет ионный ток I_f , играющий ключевую роль в контроле спонтанной диастолической деполяризации синусового узла и регуляции ЧСС. Кораксан® действует избирательно на уровне синусового узла, не влияя на сократительную способность миокарда, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость, реполяризацию желудочков. Терапия Кораксаном® не сопровождается развитием нежелательных эффектов, свойственных β -адреноблокаторам.

Кораксан® и снижение ЧСС

«Стратегия снижения ЧСС широко признана как важный терапевтический подход, направленный на профилактику и лечение стенокардии. Действие ивабрадина исключительно

на снижение ЧСС может рассматриваться как многообещающая альтернатива существующей на сегодняшний день терапии», – заявил один из ведущих европейских кардиологов Ким Фокс на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2005 г.

ЧСС – одна из важных терапевтических целей в лечении стабильной стенокардии. Пациенты со стенокардией часто имеют повышенные значения ЧСС. Однако ни один из существующих методов лекарственной терапии не направлен только на снижение ЧСС, а применение препаратов, снижающих ЧСС, зачастую сопровождается нежелательными фармакологическими эффектами и плохой переносимостью.

Кораксан® обеспечивает эффективное и достоверное, дозозависимое урежение ЧСС, и, следовательно, уменьшение величины двойного произведения, приводя к снижению потребления кислорода миокардом.

Эффективность и переносимость Кораксана® были доказаны в ходе широкомасштабной программы клинических исследований с участием 5 000 пациентов. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Кораксана® оценивалась посредством стандартных тестов с физической нагрузкой в четырех рандомизированных исследованиях, проводимых двойным слепым методом: два исследования плацебо-контролируемые и два в сравнении с контрольными препаратами – β -адреноблокатором атенололом и антагонистом кальция амлодипином, включающих 3222 пациентов со стабильной стенокардией. Терапия Кораксаном® (5 мг и 7,5 мг два раза в сутки) достоверно уменьшала количество приступов стенокардии; двукратный прием препарата обеспечивал одинаковую клиническую эффективность > 24 часов. Постоянное снижение ЧСС продемонстрировано в ходе длительного, по меньшей мере, в течение 1 года лечения 713 больных стенокардией, а прекращение терапии не сопровождалось синдромом отмены. В ходе длительной терапии

отсутствовало влияние на метаболизм глюкозы и липидов.

Рекомендуемая начальная доза Кораксана® составляет 5 мг два раза в сутки с последующей титрацией при необходимости до 7,5 мг два раза в сутки. Новый препарат будет выпускаться в виде таблеток, покрытых оболочкой, содержащих 5 мг и 7,5 мг ивабрадина. В ближайшее время Кораксан® появится в аптеках ряда стран Европы, а также Российской Федерации.

Перспективы

Наряду с исследованиями, проводимыми в области терапии стабильной стенокардии, в настоящее время изучаются перспективы применения Кораксана® по другим показаниям. Недавно стартовало исследование по влиянию Кораксана® на заболеваемость и смертность — BEAUTIFUL. В это широкомасштабное исследование планируется включить более 10 тыс. пациентов из 33 стран с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка. Цель исследования — показать прогностическое значение терапии Кораксаном® в данной популяции пациентов; резуль-

таты исследования будут представлены в 2008г. Эффективность Кораксана® в лечении ряда других заболеваний — хронической сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома, также планируется исследовать в недалеком будущем.

Препараты фармацевтической компании Сервье в кардиологии

Фармацевтическая компания Сервье на протяжении многих лет демонстрирует интерес и развитие в области ССЗ. Компания Сервье отличается тем, что представляет лекарственные препараты, которые являются исключительно собственными научными разработками в области кардиологии.

Широко известны такие препараты компании, как Престариум® (периндоприл) для лечения больных артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью и стабильной стенокардией; Предуктал® МВ (триметазидин 35 мг) для лечения стабильной стенокардии, а также Арифон® ретард (индапамид) и Нолипрел® (периндоприл/индапамид) для лечения артериальной гипертензии.

Всероссийское научное общество кардиологов
Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

10-12 октября 2006 г, г.Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 10-12 октября 2006г в г.Москве на базе Российской академии государственной службы при Президенте РФ (РАГС) по адресу: проспект Вернадского, 84; проезд: ст.метро «Юго-Западная».

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. Организационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 сентября 2006г. — 1000 руб., после 1 сентября 2006 г. — 1200 руб. Опубликование тезисов (одна работа) — 250 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу emanoshkina@gnicpm.ru и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»).

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК «Промторгбанк» ЗАО г. Москва.

БИК 044583139, к/с 30101810800000000139, г.Москва ИНН 7720029912 КПП 772001001.

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2006; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2006.

Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом не позднее 30 апреля 2006г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. **Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 pts, через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: emanoshkina@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного

пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов. При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: Тезисы **ИвановИИМосква2**, Тезисы **РНЦХМосква10**).

5. Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росздрави, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать регистрационную форму на первого автора.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрави», Москва, Россия; ЛГМУ, Луганск, Украина (точку не ставить)

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых.

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 15 апреля 2006г. с пометкой «На конкурс» в 2-х экземплярах следующие документы:
- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),
- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов),
- направление от учреждения,
- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к конкурсу по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.cardiosite.ru> после 1 августа 2006г.

Авторы работ, допущенных к Конкурсу, освобождаются от организационного взноса.

Процедура Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 мин).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Доклады в рамках научной программы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Проживание:

По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием, необходимо обращаться к Половецкому Андрею Борисовичу тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: ab@intourist.ru **Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.** Ориентировочная стоимость гостиницы для граждан Российской Федерации и Республики Беларусь:

одноместный номер — 1500 руб.,

место в двухместном номере — 800 руб.,

для граждан других государств — на 50% дороже.

Адрес Оргкомитета:

101990, г.Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрави»

Оргкомитет Российского национального конгресса кардиологов

Ответственный секретарь Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактный тел./факс: (495) 924 45 93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме),

emanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы).

Официальный сайт ВНОК: <http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Российского национального конгресса кардиологов

Москва, 10-12 октября 2006 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____

домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Оплата регистрационного взноса: дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2006г. на электронный адрес: emanoshkina@gnicpm.ru или по факсу: (495) 924-45-93. Зарегистрироваться можно и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Научно-практический медицинский журнал

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи; инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город, страна.
3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес (для рассылки авторского экземпляра), телефон, факс и при наличии — адрес электронной почты.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен для обзоров и лекций.
5. Рукопись печатается на одной странице листа с двойным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. **ВНИМАНИЕ!** Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются на адрес редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на дискете или по электронной почте вложением (на адреса редакции и издательства: oganov@online.ru и nauka@rinet.ru). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе «MS Word». Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним располагать под рисунком или графиком.
6. Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение. Раздел «Материал и методы» обязательно должен содержать описание использованной статистической обработки.
7. При изложении материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В названии работы и резюме используется только оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материалов таблиц. Названия таблиц должны располагаться над ними, рисунков — под ними; примечания к таблицам и рисункам — под ними.
9. Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на диссертации и неопубликованные работы не допускаются. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут авторы.
10. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: nauka@rinet.ru
11. В библиографическом описании достаточно привести фамилии трех авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать и др., для зарубежных публикаций — et. al. При описании статей из журналов указывают выходные данные в следующем порядке: фамилия, инициалы, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
Примеры ссылок отечественных и зарубежных авторов:
Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 4: 15–22.
Yu CM, Anderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1694–702.
12. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250 слов) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 2 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова — не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке (без перевода на английский язык), также колонтитулов к статье — бегущей строки.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
14. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
15. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.
16. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
17. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

Статьи следует направлять по адресам:

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10;
тел. (495) 921 00 93; (495) 921 93 02;
e-mail: oganov@online.ru

Адрес издательства:

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