

Состояние плечевой артерии у больных артериальной гипертонией с разными вариантами ремоделирования левого желудочка

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, И.В. Цупко

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Brachial artery status in patients with arterial hypertension and various variants of left ventricular remodeling.

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, I.V. Tsupko

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

Цель. Оценить состояние стенки сосудов среднего калибра методом объемной компрессионной осциллометрии у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и различными вариантами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включены 112 больных (44 мужчины, средний возраст $53,5 \pm 11,1$ лет) АГ и воспроизводимым индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >100 г/м² при эхокардиографии. Состояния стенки плечевой артерии (ПА) оценивалось методом объемной компрессионной осциллометрии.

Результаты. Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между ИММЛЖ и уровнями систолического и пульсового артериального давления ($r=0,28$ и $r=0,29$, $p<0,01$), присутствие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) ассоциировалось с наименьшим диаметром просвета ПА (ДПА). Пациенты с концентрической ГЛЖ характеризовались достоверно меньшим ДПА по сравнению с эксцентрической, большей скоростью линейного кровотока и модулем объемной упругости, низким коэффициентом деформации сосудистой стенки, достоверно более высокими значениями общего периферического сосудистого сопротивления.

Заключение. Вариант ремоделирования ЛЖ может быть взаимосвязан с показателями, отражающими вязкоэластические свойства сосудов среднего калибра.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ремоделирование левого желудочка, сосуды среднего калибра.

Aim. To assess middle-size vessel wall status, by volume compression oscillometry method, in patients with arterial hypertension (AH) and various variants of left ventricular (LV) remodeling.

Material and methods. The study included 112 patients (44 males; mean age 53.5 ± 11.1 years) with AH and reproducible LV myocardial mass index (LVMMI) >100 g/m² at echocardiography. Brachial artery (BA) wall status was assessed by volume compressive oscillometry method.

Results. LVMMI significantly correlated with levels of systolic and pulse blood pressure (BP) ($r=0.28$ and $r=0.29$, $p<0.01$). LV hypertrophy (LVH) was associated with minimal BA lumen diameter (BAD). Compared to eccentric LVH, concentric LVH was characterized by lower BAD and vascular wall deformation coefficient, as well as by increased linear blood flow velocity, volume elasticity module, total peripheral vascular resistance.

Conclusion. LV remodeling variant could be linked to middle-size vessel viscosity and elasticity parameters.

Key words: Arterial hypertension, left ventricular remodeling, middle-size vessels.

Наиболее распространенным вариантом изменения миокарда при АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Неблагоприятный прогноз ассоциируется с концентрическим ее типом [2,7,14]. Спектр адаптации системы кровообращения при АГ связан с ремоделиро-

ванием миокарда и сосудистого русла на всем его протяжении [3-6]. Изменения в крупных артериях эластического типа приводят к снижению податливости сосудов, появлению волны отражения, следствием чего является повышение пульсового артериального давления (ПАД)

и увеличение постнагрузки [1,11,12]. Структурно-функциональные нарушения мелких (резистивных) артерий сопровождаются повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [10,14,15], что также может в значительной степени способствовать развитию ремоделирования и ГЛЖ у лиц с АГ. Чаще всего объектом исследования у больных АГ становятся артерии крупного и мелкого калибра. Сведения, касающиеся патологии сосудов среднего калибра, данные о сосудистых аспектах ремоделирования миокарда по-прежнему малочисленны.

Сложность и дороговизна методов исследования ограничивают изучение этого отрезка сосудистого русла. Примером простого, доступного, хорошо воспроизводимого метода оценки вязкоэластических свойств сосудистой стенки может служить метод объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) [13].

Цель исследования — оценка состояния стенки сосудов среднего калибра методом ОКО у пациентов с АГ и различными геометрическими вариантами ремоделирования ЛЖ.

Материал и методы

В исследование включены 112 больных (44 мужчины и 68 женщин) в возрасте 18-75 лет (средний возраст $53,5 \pm 11,1$) с подтвержденным диагнозом первичной АГ — систоличес-

кое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст., с воспроизводимым индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) $> 100 \text{ г/м}^2$ на эхокардиограмме (ЭхоКГ). Основные клинико-демографические показатели группы наблюдения представлены в таблице 1.

ЭхоКГ выполнялась по стандартной методике на аппарате Hewlett Packard (США), датчик 3,25 МГц. ММЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux R.B.:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot [(КДР + ТЗС + ТМЖП)^3 - КДР^3] \cdot 13,6 (г)$$

и затем индексировалась к площади поверхности тела. Критериями ГЛЖ считали для мужчин ИММЛЖ $> 125 \text{ г/м}^2$, для женщин $> 110 \text{ г/м}^2$. С учетом ИММЛЖ и относительной толщины стенки (ОТС) = $2 \cdot \text{толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ)} / \text{конечный диастолический размер (КДР)}$, выделяли концентрическую ГЛЖ (КГЛЖ) — присутствует ГЛЖ, ОТС $\geq 0,45$, эксцентрическую ГЛЖ (ЭГЛЖ) — присутствует ГЛЖ, ОТС $< 0,45$ и концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) — ГЛЖ отсутствует, ОТС $\geq 0,45$.

В исследование не включали больных с плохой визуализацией сердца на ЭхоКГ; сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 40\%$; с гемодинамически значимыми нарушениями сердечного ритма; патологией клапанного аппарата сердца; КДР $> 60 \text{ мм}$; аневризмой и/или нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ; стенокардией; перенесенным инфарктом миокарда (ИМ).

Состояние стенки плечевой артерии (ПА) оценивалось методом ОКО (аппарат АПКО-8 РИЦ) в положении сидя с индивидуальным подбором манжеты, автоматическим плавным нагнетанием воздуха с возможностью регулирования скорости и автоматической декомпрессией.

Анализировались следующие показатели:

- диаметр просвета сосудов в диастолу, см; (Д)
- ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{сек}$;

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных АГ

Показатели	Вся группа (n=112)	Женщины (n=68)	Мужчины (n=44)
Возраст, лет	$53,5 \pm 11,1$	$53,9 \pm 9,1$	$52,7 \pm 8,4$
ИМТ, кг/м^2	$27,5 \pm 2,8$	$27,7 \pm 2,5$	$26,8 \pm 5,3$
Длительность АГ, лет	$15,7 \pm 7,6$	$16,0 \pm 6,7$	$15,0 \pm 5,1$
Клиническое САД, мм рт.ст.	$157,8 \pm 18,5$	$157,3 \pm 19,2$	$158,8 \pm 17,6$
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	$98,0 \pm 11,7$	$97,1 \pm 11,9$	$99,5 \pm 11,4$
САД и/или ДАД			
140-159 90-99	23 (20,5%)	13 (19%)	10 (23%)
160-179 100-109	89 (89,5%)	55 (81%)	34 (77%)
СрАД, мм рт.ст.	$118,0 \pm 13,4$	$117,1 \pm 13,8$	$119,4 \pm 12,8$
ПАД, мм рт.ст.	$60,2 \pm 12,6$	$60,4 \pm 12,5$	$59,9 \pm 13,1$
ИММЛЖ, г/м^2	$141,1 \pm 24,2$	$134,7 \pm 20,6$	$152,9 \pm 26,4$
Геометрический вариант ЛЖ			
КРЛЖ, n (%)	17 (15,2)	9 (13,2)	8 (18,2)
КГЛЖ, n (%)	64 (57,1)	38 (55,9)	26 (59,1)
ЭГЛЖ, n (%)	31 (27,7)	21 (30,9)	10 (22,7)

Примечание: межполовые различия недостоверны, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Сравнительная клиничко-демографическая характеристика больных АГ в зависимости от геометрического варианта ЛЖ

Показатели	КРЛЖ (n=17)	КГЛЖ (n=64)	ЭГЛЖ (n=48)
Муж, n (%)	6 (38%)	28 (44%)	5 (32%)
Возраст, лет	55,7±2,6	56,9±1,3	55,4±2,4
ИММЛЖ, г/м ²	111,2±3,1	154,5±3,8**	130,2±3,8*
Продолжительность АГ, годы	16,6±2,2	15,7±1,1	16,5±1,8
САД, ммрт.ст.	154,1±6,1	162,2±2,2	150,3±3,3^^
ДАД, ммрт.ст.	96,3±3,8	99,6±1,4	95,4±2,5
ПАД, ммрт.ст.	57,1±3,1	63,4±1,6*	55,7±2,2^
СрАД, ммрт.ст.	115,4±4,5	120,1±1,6	113,3±2,6^
ЧСС, уд/мин	70,7±4,3	69,0±5,8	70,5±4,7

Примечание: *— $p < 0,05$, **— $p < 0,01$ — достоверность различий показателей по сравнению с КРЛЖ; ^— $p < 0,05$, ^^— $p < 0,01$ — достоверность различий показателей между КГЛЖ и ЭГЛЖ; ЧСС — частота сердечных сокращений.

- модуль объемной упругости;
- коэффициент деформации стенки ПА;
- скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), м/сек;
- линейная скорость кровотока, м/сек.

Определение АД, ИММЛЖ и ОКО проводили после 2-недельного периода без антигипертензивной терапии.

Статистическая обработка. На первом этапе использовались процедуры описательной статистики. Для средних величин (средняя арифметическая, М) приведены значения стандартного отклонения (σ). При сравнении средних значений использовался двусторонний t-критерий Стьюдента. Для оценки попарной зависимости признаков и их статистической значимости (достоверности) осуществлялась ранговая трансформация вариационного ряда; корреляционный анализ выполнен при помощи вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмана (r) в связи с независимостью данного коэффициента от распределения выборки. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками применены процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа с использованием пакета статистических программ SAS США для суммарной оценки взаимосвязи исследуемых факторов с вариантом геометрии ЛЖ и выраженностью ГЛЖ. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов (57%) из группы наблюдения имели КГЛЖ, у наименьшего количества больных диагностировано КРЛЖ — 15% (таблица 1).

Подгруппы, выделенные в зависимости от варианта геометрии ЛЖ, были сопоставимы по основным клиничко-демографическим показателям. Более высокими значениями ИММЛЖ, клинического САД и ПАД по сравнению с другими подгруппами характеризовались больные с КГЛЖ. Подгруппа с ЭГЛЖ по показателям

клинического АД достоверно не отличалась от пациентов с КРЛЖ (таблица 2).

Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь ИММЛЖ и клинического САД и ПАД ($r=0,28$ и $r=0,29$, $p < 0,01$).

При анализе показателей ОКО установлено, что присутствие ГЛЖ ассоциировалось с наименьшим ДПА. Пациенты в подгруппе с КГЛЖ характеризовались достоверно меньшим ДПА по сравнению с подгруппой с ЭГЛЖ — $0,26 \pm 0,01$ vs $0,27 \pm 0,01$ см соответственно ($p < 0,01$), максимальной скоростью линейного кровотока и модулем объемной упругости, а также низким коэффициентом деформации сосудистой стенки (таблица 3).

Больные с КГЛЖ характеризовались достоверно более высокими значениями ОПСС — 1710 ± 65 vs 1569 ± 76 и 1658 ± 74 дин·см⁻⁵·сек ($p < 0,05$) по сравнению с КРЛЖ и ЭГЛЖ, что можно объяснить как повышением тонуса артериол, так и гипертрофией стенок артерий.

С использованием однофакторного корреляционного анализа обнаружена тесная прямая взаимосвязь ИММЛЖ с ОПСС ($r=0,50$, $p < 0,05$), линейной скоростью кровотока ($r=0,32$, $p=0,06$), СРПВ ($r=0,24$, $p=0,043$) и ОПСС ($r=0,96$, $p=0,0002$ у пациентов с КГЛЖ и $r=0,60$, $p=0,02$ у больных с ЭГЛЖ), обратная — с коэффициентом деформации сосудов ($r=-0,19$, $p=0,02$).

При многофакторном регрессионном анализе установлено, что в группе наблюдения ОТС достоверно взаимосвязана с мужским полом и показателями, характеризующими состояние

Таблица 3

Характеристика состояния ПА при различных вариантах геометрии ЛЖ по данным ОКО			
Показатели	КРЛЖ (n=17)	КГЛЖ (n=64)	ЭГЛЖ (n=31)
Линейная скорость кровотока, м/с	341,5±24,1	359,3±18,3	344,6±18,9
Коэффициент деформации	0,51±0,05	0,45±0,05	0,48±0,10
Модуль объемной упругости	125,6±15,3	138,9±13,1	128,4±13,2
ОПСС, дин·см ⁻⁵ ·сек	1569±76	1710±65*	1658±74
Диаметр просвета сосуда, см	0,28±0,01	0,26±0,01**	0,27±0,01
СРПВ, м/сек	3,4±0,2	3,6±0,2*	3,4±0,2^

Примечание: *— $p<0,05$, **— $p<0,01$ — достоверность различий показателей в группах при сравнении с КРЛЖ, ^ — $p<0,05$, - достоверность различий показателей в группах КГЛЖ и ЭГЛЖ.

стенки ПА — ОПСС, коэффициент деформации сосудистой стенки и скорость линейного кровотока (таблица 4).

Таблица 4

Ранжированная взаимосвязь ОТС ЛЖ с отобранными показателями по данным пошагового регрессионного анализа

Показатели	r	p
ОПСС	0,16	0,0003
Мужской пол	0,43	0,0016
Коэффициент деформации сосудов	-0,32	0,0020
Линейная скорость кровотока	0,10	0,0025

Для обоих вариантов ГЛЖ зафиксирована достоверная взаимосвязь ИММЛЖ с ОПСС. В подгруппе с ЭГЛЖ установлена взаимозависимость ИММЛЖ со СРПВ; у больных с концентрическим вариантом ремоделирования миокарда — с коэффициентом деформации сосудов и линейной скоростью кровотока (таблица 5).

В отличие от пациентов с КГЛЖ у больных с ЭГЛЖ выявлены ассоциации ИММЛЖ с возрастом, у больных с КГЛЖ — с мужским полом.

Таким образом, не исключается, что величина САД и вариант ремоделирования ЛЖ взаимосвязаны с показателями, отражающими вязкоэластические свойства сосудов среднего калибра, изменения которых могут обуславливать высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с КГЛЖ независимо от уровня общего холестерина, креатинина и глюкозы сыворотки крови [3].

Обсуждение

В представленной работе исследованы демографические, клинические и гемодинамические аспекты ГЛЖ с оценкой морфофункционального состояния ПА (артерии среднего калибра) у пациентов с различными вариантами ГЛЖ.

Не удалось обнаружить достоверную зависимость показателей ОТС и ИММЛЖ от продолжительности АГ в группе наблюдения, что согласуется с результатами других исследований и предполагает отсутствие «стадийности» для вариантов ГЛЖ и необходимость поиска других детерминант, изучение, прежде всего, гемодинамических аспектов. Не все исследователи разделяют точку зрения о доминирующем

Таблица 5

Ранжированная взаимосвязь ИММЛЖ с отобранными показателями по данным пошагового регрессионного анализа

Показатели	r	p
Эксцентрический вариант ремоделирования ЛЖ		
1. Возраст	0,13	0,003
2. ОПСС	0,60	0,021
3. СРПВ	0,24	0,043
Концентрический вариант ремоделирования ЛЖ (КРЛЖ и КГЛЖ)		
1. ОПСС	0,97	0,0002
2. Мужской пол	0,25	0,0007
5. Коэффициент деформации сосудов	-0,19	0,02
6. Линейная скорость кровотока	0,32	0,06

влиянии гемодинамических факторов на ремоделирование миокарда, появляются все больше работ, ставящих под сомнение однозначную взаимосвязь АД и ГЛЖ. Например, Khattaz RS, et al. 1998 [7], обследовав 295 больных с неосложненной АГ (средний возраст 58,2±11,2 года), выделили следующие прогностические признаки ремоделирования ЛЖ: возраст ($p=0,001$), и максимальную толщину комплекса интима-медиа сонных артерий ($p=0,05$).

По данным других исследователей у пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) даже при нормальном уровне АД отмечено увеличение ИММ ЛЖ в среднем на 0,25 г/м² в год [8], что предполагает присутствие у лиц старших возрастных групп других дополнительных факторов, ассоциированных с ГЛЖ и, по-видимому, требует изучения проблемы с учетом генетических аспектов, сосудистых детерминант ремоделирования и гипертрофии миокарда, функционального состояния эндотелия [1,5,9].

Не исключено, что у больных с ЭГЛЖ низкие показатели ОПСС и ПАД могут быть вызваны неспособностью сосудов мелкого и среднего калибров к вазоспастическим реакциям в ответ на изменения гемодинамических условий [4-6].

У пациентов с длительной АГ структурные и функциональные изменения артерий харак-

теризуются гипертрофией мышечной сосудистой оболочки с последующим снижением плотности сосуда на единицу (феномен разряжения) [10].

Вышесказанные предположения объясняют присутствие достоверных различий подгрупп с КГЛЖ и ЭГЛЖ по показателям ОПСС и СРПВ, более высоким в группе с КГЛЖ — $3,6\pm 0,2$ vs $3,4\pm 0,2$ м/сек ($p<0,05$).

Выявленные различия ОПСС независимо от возраста с большими значениями в группах с ГЛЖ и ее концентрическим вариантом позволяют предположить их важную роль в формировании геометрии ЛЖ. В настоящем исследовании не установлено зависимости типов ремоделирования ЛЖ от длительности АГ. При этом концентрический вариант ремоделирования ЛЖ, основными детерминантами которого являются САД и мужской пол, ассоциирован со снижением податливости сосудистой стенки артерий среднего калибра.

Полученные данные подтверждают полиморфность факторов, влияющих на геометрию ЛЖ и гипертрофию миокарда. При этом не исключается присутствие однонаправленного механизма — фиброза стенки сердца и сосудов с последующим изменением их свойств у больных АГ с дальнейшим развитием ГЛЖ.

Литература

1. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, et al. Heart Rate, Arterial Stiffness, and Wave Reflections in Paced Patients. *Hypertension* 2001; 38: 949-52.
2. Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry in morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
3. Duanping L, Donna K, Herman A. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 201-6.
4. Freis ED. Studies in Hemodynamics and Hypertension. *Hypertension* 2001; 38(1): 1-5.
5. Kaiser DR, Mullen K, Bank AJ. Brachial Artery Elastic Mechanics in Patients With Heart Failure. *Hypertension* 2001; 38(6): 1440-5.
6. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2003; 107(5): 714-20.
7. Khattaz RS, Senior R, Lahiri A. Independent association of left ventricular geometric changes and essential hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19(Abstr., Suppl): 474.
8. McVeigh G, Bratteli Ch, Morgan D. Age-Related Abnormalities in Arterial Compliance Identified by Pressure Pulse Contour Analysis. *Hypertension* 1999; 33: 1392-8.
9. Mulvany MJ. Vascular remodeling in hypertension. *Eur Heart J* 1993; 141(Suppl.): 2-4.
10. Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovasc Res* 1998; 41: 9-13.
11. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(4): 554-66.
12. van Popele NM, Grobbee DE, Bots MN, et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32(2): 454-60.
13. van Popele NM, Bos WJW, de Beer NAM, et al. Arterial stiffness as underlying mechanism of disagreement between an oscillometric blood pressure monitor and a sphygmomanometer. *Hypertension* 2000; 36(4): 484-8.
14. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, et al. Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure. *Hypertension* 2000; 36(4): 489-94.
15. Safar M, Chamot-Clerc P, Dagher G, Renaud JF. Pulse pressure, endothelium function, and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38(6): 1416-21.

Поступила 10/03-2005

Распространенность факторов риска и особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертонии у мужчин трудоспособного возраста

И.В. Осипова, А.Г. Зальцман¹, Е.Н. Воробьева, О.Н. Антропова, Л.В. Борисова, И.И. Курбатова¹, Т.Б. Белоусова¹, Е.С. Аверьянова¹

Алтайский государственный медицинский университет, ¹Отделенческая клиническая больница станции Барнаул. Барнаул, Россия

Risk factor prevalence and target organ damage in working-age men with stress-induced arterial hypertension

I.V. Osipova, A.G. Zaltsman¹, E.N. Vorobyeva, O.N. Antropova, L.V. Borisova, I.I. Kurbatova¹, T.B. Belousova¹, E.S. Averyanova¹

Altay State Medical University, ¹Barnaul Station Clinical Hospital. Barnaul, Russia

Цель. Оценить факторы риска (ФР) и поражение органов-мишеней (ПОМ) у мужчин трудоспособного возраста со стресс-индуцированной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследовании участвовали 100 мужчин. Все они имели повышенное артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт.ст. Эту группу составили машинисты и помощники машинистов, в контрольную группу (n=40) включены мужчины, монтеры путей, для проведения психоментального теста (ПМТ). Методы исследования включали общее обследование, лабораторное и инструментальное, проведение ПМТ.

Результаты. Обнаружен высокий процент ПОМ у пациентов с нормальными цифрами АД. Суточное мониторирование АД (СМАД) показало различие средних цифр АД на рабочем месте и в выходной день, что свидетельствует о наличии стресс-индуцированной АГ. Психоэмоциональные нагрузочные тесты обладают высокой чувствительностью в оценке уровня стресс-реактивности у лиц с профессионально высоким уровнем стресса и позволяют выделить группы риска развития АГ.

Заключение. Для ранней диагностики и выбора адекватной терапии у лиц с высокой психоэмоциональной нагрузкой обязательны не только контроль ФР и ПОМ, но и СМАД на рабочем месте и в выходной день, проведение ПМТ.

Ключевые слова: факторы риска, стресс, артериальная гипертония, органы-мишени.

Aim. To investigate risk factors (RF) and target organ damage (TOD) prevalence in working-age men with stress-induced arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 100 males, working as machinists and machinist assistants, with blood pressure (BP) above 140/90 mm Hg. Control group included males working as railway assemblers (n=40). General physical, laboratory, and instrumental examinations were performed, including psycho-mental test (PMT).

Results. TOD was quite prevalent among normotensive males. Twenty-four hour BP monitoring (BPM) demonstrated the difference in mean BP levels at workplace and during weekend, that confirmed stress-induced AH diagnosis. Psychoemotional stress tests are highly sensitive in stress reactivity assessment among individuals with high professional stress levels. These tests can help in identifying AH risk groups.

Conclusion. For early diagnostics and adequate therapy choice in patients with high psychoemotional stress levels, not only RF and TOD control, but also 24-hour BPM at workplace and during weekend, and PMT, are necessary.

Key words: Risk factors, stress, arterial hypertension, target organs.

Артериальная гипертония (АГ) по своей распространенности и последствиям для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности может быть в полной мере отнесена к числу социально значимых заболеваний. По последним

данным повышение артериального давления (АД) имеет место приблизительно у 40% женщин и 39% мужчин [1]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о значимости АГ в патогенезе атеросклероза, ишемической

болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности. Установлена прямая связь между степенью АГ и риском развития инсульта [2].

Механизмы регуляции кровообращения и уровня АД чрезвычайно сложны, и нарушения в этой системе на различных уровнях могут приводить к одному конечному результату — повышению АД. В связи с этим в настоящее время широко обсуждается вопрос о неоднозначности патогенеза АГ у различных больных. Даже у одного и того же больного факторы, инициирующие заболевание, и механизмы, обеспечивающие высокое АД, также неоднородны. Этим в определенной мере можно объяснить противоречивые результаты исследований по изучению АГ. К числу факторов, способствующих развитию заболевания, следует отнести отрицательный эмоциональный стресс, в частности эмоции, связанные с опасностью аварий, конфликтом с начальством или коллективом [3,4]. Широкое распространение стресса в жизни современного общества, подверженность ему наиболее активной и трудоспособной части населения, возрождают интереса к роли центральной нервной системы (ЦНС) в регуляции АД [9-11]. В настоящее время при возникновении тенденции к омоложению кардиологических больных выявление АГ на ранних стадиях заболевания недостаточно.

Наиболее известными вариантами стресс-индуцированной АГ являются «гипертония белого халата» (ГБХ) и «гипертония на рабочем месте». Термин «гипертония на рабочем месте» означает более высокие уровни АД в рабочее время по сравнению со значениями АД в периоды отдыха и выходные дни. Обнаружено, что у отдельных больных АД во время работы выше чем на приеме у врача. В наибольшей мере это относится к людям, испытывающим психические нагрузки на рабочем месте. Работники локомотивных бригад (машинисты и помощники машинистов) относятся к профессии, которая связана со значительным продолжительным психоэмоциональным напряжением в сочетании с частыми острыми стрессовыми ситуациями, включая аварии, наезды на людей и животных. На втором месте стоят шум, вибрация, а также ночные смены, гиподинамия, фактор электромагнитных полей [5,6].

Диагностика стресс-индуцированной АГ основана на данных суточного мониторирования АД (СМАД) и на результатах психоменталь-

ного теста (ПМТ), позволяющего моделировать психологический стресс [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение стресс-индуцированной АГ у работников группы риска по уровню профессионального стресса — машинистов и помощников машинистов на железнодорожном транспорте.

Материал и методы

На базе Отделенческой клинической больницы (ОКБ) станции Барнаул проведено обследование работников локомотивных бригад. В основную группу были включены мужчины ($n=100$) в возрасте 23-55 лет — машинисты и помощники машинистов. Контрольную группу для проведения ПМТ составили мужчины ($n=40$) в возрасте 23-55 года (средний возраст $45,1 \pm 6,9$) — монтеры путей.

Наряду с общеклиническими методами обследования использовались: анкетирование по факторам риска (ФР) — курение, особенности питания, уровень физической активности (ФА) и др.; антропометрическое обследование — рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ); эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Acuson Aspen», электрокардиография (ЭКГ) на аппарате Кенз-302, Кенз-107; СМАД на рабочем месте суперавтоматом UA-787, Jaran, в выходные дни монитором ТМ-2421 (A&D Company, Japan); холтеровское СМ ЭКГ; дуплекс брахиоцефальных сосудов (БЦС); исследование вариабельности сердечного ритма (BCP) методом вариационной пульсометрии на аппарате «NEC Kantizer 3330»; велоэргометрия (ВЭМ) на «Ритм ВЭ 05»; исследование глазного дна; проведение ПМТ. Оценивались: уровень глюкозы в сыворотке крови; нарушения толерантности к глюкозе (НТГ); показатели липидного обмена ферментативными методами с помощью наборов реагентов фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «ЭПОЛЛ-20»; содержание фибриногена и С-реактивного белка.

Критериями включения в исследование служили: пол — мужской; возраст 23-55 лет; профессия — машинист, помощник машиниста, монтер путей; зарегистрированное повышение АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. для основной группы при предрейсовом осмотре врачебно-экспертной комиссией (ВЭК), осмотре цехового врача. Критерии исключения: верифицированный диагноз ИБС, гипертоническая болезнь III ст., симптоматическая АГ.

В качестве методик, имитирующих острый ментальный стресс, использовали ПМТ, основанный на моделировании отрицательных эмоций при чтении вслух незнакомого текста медицинской тематики в течение 3 минут.

ФР ССЗ и поражение органов-мишеней (ПОМ) оценивались в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, 2003.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых в 1 группе (основной) составил $45,1 \pm 6,5$ лет, во 2 (контрольной) группе — $45,1 \pm 6,9$ лет.

В основной группе выявлены следующие ФР ССЗ у мужчин трудоспособного возраста: генетические — 50%; высококалорийная диета — 92%; недостаточная ФА — 80%; курение — 70%; избыточная масса тела (МТ) при индексе МТ

(ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ – 38,1%, ожирение 2 степени (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) – 48%, андронидный тип ожирения – 60%; дислипидемия – 79,2%; сахарный диабет – 4%; НТГ – 6,1%. Психосоциальный стресс обнаружен в 100% случаев, что можно объяснить психогенными перенапряжениями, ночными сменами, дополнительными факторами шума, гиподинамией, высокой температурой в кабине, с которыми связана профессия мужчин в основной группе [4].

Выявленные ПОМ: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – 64%; утолщение интимы сонной артерии – 60,7%; ангиоретинопатия I-II степени – 66,3%; при анализе ВСР гиперсимпатикотония отмечена в 56,3% случаев.

По результатам СМАД в выходные дни повышение АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. наблюдали в 58,9% (рисунок 1).

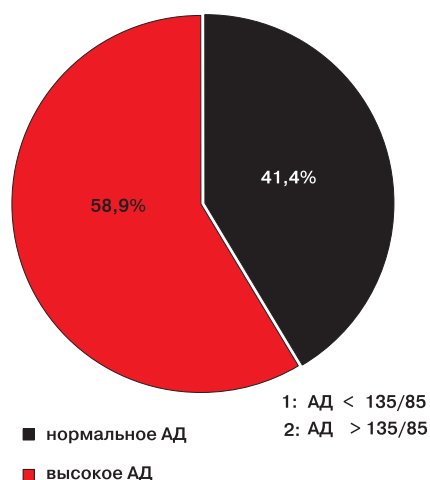


Рис. 1 Результаты СМАД у работников локомотивных бригад в выходные дни.

ПОМ в зависимости от величины АД по СМАД в выходной день представлено в таблице 1. Отмечается высокий процент ПОМ даже при нормальных показателях АД в выходные дни по СМАД.

Таблица 1

ПОМ в зависимости от результатов СМАД в выходной день

Органы-мишени	Высокое АД	Нормальное АД
ГЛЖ	51,60%	66,10%
Утолщение интимы-медии	36,40%	63,40%
Ангиоретинопатия	50%	51,60%
Норма	25%	13,10%

Известно, что по общепризнанным критериям [6-9] стресс-индуцированная АГ диагностируется по СМАД, при этом определяется повышение среднесуточного систолического АД

(САД) > 135 и/или диастолического АД (ДАД) > 85 мм рт.ст., и различия между среднесуточными показателями САД и/или ДАД, полученными в рабочие и выходные дни, на > 6 мм рт.ст. и/или > 3 мм рт.ст. соответственно. Согласно СМАД средние цифры АД в выходные дни составили у обследуемых основной группы САД $128,1 \pm 7,6$ мм рт.ст., ДАД $78,7 \pm 6,1$ мм рт.ст., на рабочем месте САД $142,9 \pm 10,2$ мм рт.ст., ДАД $98,7 \pm 9,5$ мм рт.ст. (рисунок 2). Таким образом, по данным СМАД разница между САД в выходной и рабочий дни у лиц трудоспособного возраста с высокой психоэмоциональной нагрузкой составила 15 мм рт.ст., ДАД – 20 мм рт.ст., что значительно превышает общепризнанные критерии стресс-индуцированной АГ [7-9]. Процент прироста среднего САД и ДАД по СМАД у лиц с нормальным и высоким АД в выходной день по сравнению с рабочим днем представлен на рисунке 3.

Результаты СМАД у мужчин основной группы на рабочем месте показали, что 89% пациентов имеют АД $> 135/85$ мм рт.ст. и 11% – нормальное АД (рисунок 4). По результатам СМАД у лиц с нормальным АД в выходные дни (среднее САД – $121,1 \pm 2,8$ мм рт.ст., ДАД – $71,8 \pm 3,9$ мм рт.ст.) в рабочий день наблюдается повышение АД (среднее САД – $139,5 \pm 10,3$ мм рт.ст., ДАД – $95,3 \pm 13,4$ мм рт.ст.); у лиц с высоким АД в выходные дни (среднее САД – $137,1 \pm 8,2$ мм рт.ст., ДАД – $84,3 \pm 6,9$ мм рт.ст.) в рабочий день также зарегистрирован прирост АД (среднее САД – $145,5 \pm 8,2$ мм рт.ст., ДАД – $101,6 \pm 6,3$ мм рт.ст.) (таблица 2). Таким образом, учитывая существующую значительную разницу среднесуточных параметров АД в выходной и рабочий дни, можно судить о наличии стресс-индуцированной АГ у работников основной группы. С современных позиций наличие стресс-индуцированной АГ и соответственно длительной гиперактивации симпатoadреналовой системы (САС) при хроническом стимулировании приводит к морфологическим ПОМ, несмотря на нормальные среднесуточные параметры АД в выходной день.

При дальнейшем исследовании участников основной и контрольной групп выявлены различия в стрессоустойчивости в зависимости от величины АД. Важно отметить, что обследуемые в основной группе на этот момент не получали антигипертензивной терапии.

Динамика уровня АД при выполнении ПМТ в основной и контрольной группах представлена

Таблица 2

Результаты СМАД в выходные дни и на рабочем месте у лиц с нормальным и высоким АД в выходной день

Среднее АД, мм рт.ст.	лица с нормальным АД	лица с высоким АД
выходной день		
САД	121,2±2,8	137,1±8,2
ДАД	71,8±3,9	84,3±6,9
рабочий день		
САД	139,5±10,3	145,9±8,2
ДАД	95,3±13,4	101,6±6,3

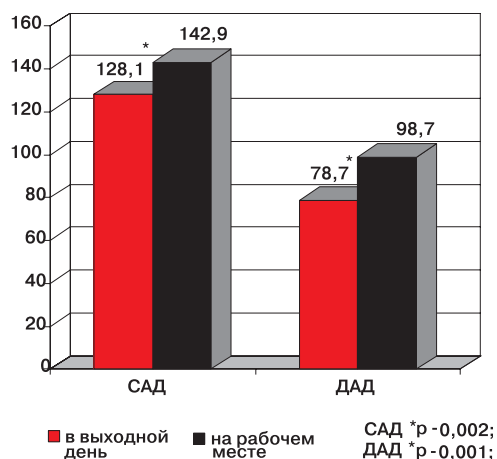


Рис. 2 САД и ДАД в выходные дни и на рабочем месте.

на рисунке 5. Результаты показали, что обследуемые основной и контрольной групп на ПМТ реагируют повышением САД, ДАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В основной группе до проведения ПМТ изначально наблюдались средние величины САД – 145,6±2,93 мм рт.ст., а после ПМТ отмечено повышение САД до 162,9±3,32 мм рт.ст.; при этом изменение САД составило 17,3 мм рт.ст., что оценивается как критерий гипертензивной реакции АД на стресс.

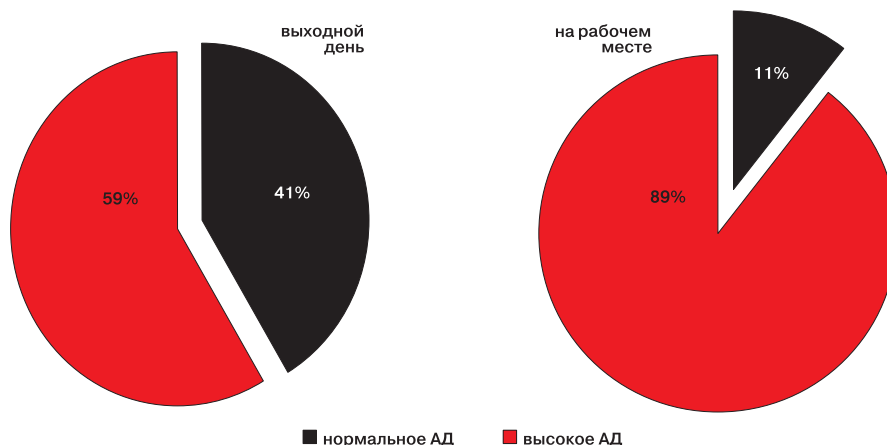


Рис. 4 Результаты СМАД у работников локомотивных бригад в выходной день и на рабочем месте.

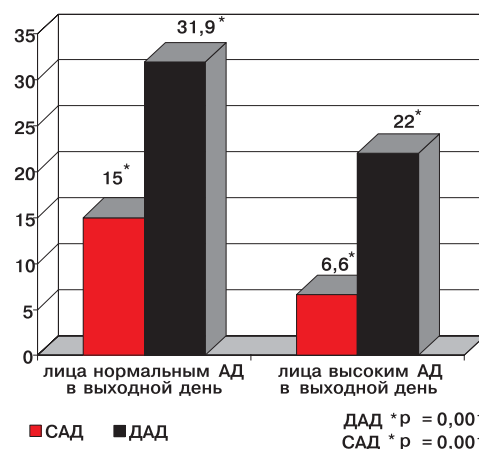


Рис. 3 Увеличение среднего САД и ДАД по СМАД в % у лиц с нормальным и высоким АД в выходной день по сравнению с рабочим днем.

В контрольной группе до ПМТ исходно САД было 128,5±8,5 мм рт.ст., после ПМТ отмечался прирост до 133,7±11 мм рт.ст.; разница составила 5,2 мм рт.ст., что соответствует нормальной реакции АД на ПМТ. В основной группе ДАД до ПМТ – 94,4±2,62 мм рт.ст., после ПМТ прирост до 99,8±2,62 мм рт.ст. – разница составила 6,4 мм рт.ст.; в контрольной группе – ДАД изначально до ПМТ 83,2±3,6 мм рт.ст. и после ПМТ наблюдается прирост до 88±4,7 мм рт.ст. – разница составила 4,8 мм рт.ст. Различия значений между основной и контрольной группами было статистически достоверно ($p < 0,05$).

Динамика ЧСС при выполнении ПМТ в основной и контрольной группах представлена на рисунке 6. В основной группе до ПМТ ЧСС – 75,4±2,82 уд/мин., после ПМТ наблюдается прирост до 91,4±3,41 уд/мин. – разница составила 16 уд./мин., что превышало норму. В контрольной группе до ПМТ ЧСС – 82±7,3 уд/мин., после ПМТ имел место при-

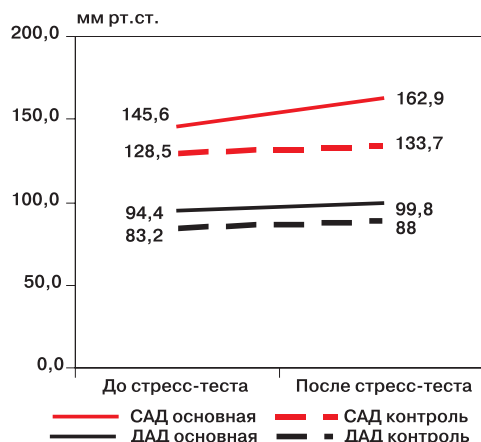


Рис. 5 Динамика величины АД при выполнении ПМТ в основной и контрольной группах.



Рис. 6 Динамика ЧСС при выполнении ПМТ в основной и контрольной группах.

рост до $85,8 \pm 7,8$ уд./мин. — разница составила 3,8 уд./мин., т.е. оставалась в пределах установленной нормы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что стрессоустойчивость в основной группе ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной, и это объясняется более высоким уровнем психоэмоциональной нагрузки на рабочем месте и меньшей ФА у машинистов и помощниками машинистов по сравнению с монтерами путей.

Выводы

- Обнаружена высокая частота ПОМ у пациентов основной группы с нормальным АД в выходные дни согласно результатам СМАД.
- Для подтверждения диагноза стресс-индуцированной АГ необходимо выполнение СМАД на рабочем месте и в выходной день.
- Различие среднего АД в рабочий и выходной дни по САД составило 15 мм рт.ст., ДАД

20 мм рт.ст., что свидетельствует о наличии стресс-индуцированной АГ у пациентов основной группы.

- У лиц с высокой психоэмоциональной нагрузкой необходимо не только контролировать ФР и ПОМ, но выполнять СМАД на рабочем месте и в выходной день для выбора адекватной терапии.
- После проведения ПМТ, имитирующего психоэмоциональный стресс, наблюдался достоверный прирост САД и ЧСС в основной и контрольной группах. В основной группе увеличение САД и ЧСС были достоверно выше, чем в контрольной группе, что свидетельствовало о высокой стресс-реактивности.
- Психоэмоциональные нагрузочные тесты обладают высокой чувствительностью в оценке стресс-реактивности у лиц с профессионально высоким уровнем стресса и позволяют выделить группы риска развития АГ.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
2. Chalmers J, Chapman N. Challengers for the prevention of primary and secondary stroke. The importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk Blood pressure 2001; 10: 344-51.
3. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Ленинград «Медгиз» 1950; 459 с.
4. Турашвили Г.А. Экспертная оценка влияния некоторых факторов на возникновение и развитие гипертонической болезни. Сов Мед 1978; 1: 149-50.
5. Цфасман А.З. Внезапная сердечная смерть. 2003; 187-209.
6. Pickering TG, Devereux RB, James GD, et al. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. J Hypertens 1996; 14(Suppl.): S179-86.
7. Pickering TG. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. Curr Hypertens Reports 2001; 3: 249-54.
8. Pickering TG. Psychosocial stress and blood pressure. In Hypertension Primer. AHA 2000.
9. Wyss JM, Carlson SH. The role of the nervous system in hypertension. Curr Hypertens Reports 2001; 3: 255-62.
10. Izzo JLL Jr. Sympathetic nervous in acute and chronic blood pressure elevation. In Hypertension. S. Oparil, M. Weber 2000.
11. Julius S, Li Y, Brant D, et al. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. Hypertension 1989; 13: 422-9.
12. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Веркошанская Э.М. и др. Клиническая значимость оценки стресс-реактивности у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2004; 3(1): 28-35.

Поступила 11/05-2005

Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертонией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии

Х.Ф. Самедова, Н.М. Чихладзе, Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, Л.М. Сергакова, Г.Н. Литонова, Е.Ш. Кожемякина, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрав. Москва, Россия

Myocardial functional status in patients with arterial hypertension and hyperaldosteronism: orthogonal electrocardiography assessment

Kh.F. Samedova, N.M. Chikhladze, E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, L.M. Sergakova, G.N. Litonova, E.Sh. Kozhemyakina, 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. Изучение параметров ортогональной электрокардиографии (ЭКГ) у больных артериальной гипертонией (АГ) в сопоставлении с функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Материал и методы. Обследован 41 больной АГ, средний возраст $45 \pm 2,8$ лет. Контрольную группу составил 41 здоровый человек, средний возраст 41 ± 7 лет. Исследовались концентрация альдостерона (КАП) и активность ренина (АРП) в плазме крови в покое и после 4-часовой ходьбы. У всех больных регистрировались 12 отведений ЭКГ и ортогональная ЭКГ с оценкой критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): критерий Соколова-Лайона, корнельский показатель, суммарный показатель ($Rx+Sz$), а также модуль вектора ускорения реполяризации (G). Полученные результаты сопоставляли с показателями, характеризующими ГЛЖ по данным ЭхоКГ.

Результаты. У всех больных выявлена низкорениновая АГ при различном уровне КАП. Выделены 3 группы больных: I ($n=16$) с альдостеромой коры надпочечников, II ($n=12$) с гиперплазией коры надпочечников, III ($n=13$) АГ с нормальным уровнем КАП без патологии надпочечников. В среднем по группам систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), а также гиперальдостеронемия были достоверно выше, а гипокалиемия более выражена в I группе больных в сопоставлении с показателями в группах II и III ($p<0,05$). Средние значения корнельского показателя в III группе ($1,6 \pm 0,2$ мВ) были достоверно меньше, чем в I ($2,5 \pm 0,2$ мВ). Показатель G в III группе (71 ± 9 мс) был достоверно больше, чем в I (35 ± 5 мс) и II (47 ± 6 мс). По средним значениям остальных параметров достоверных различий между группами не наблюдалось.

Заключение. У больных с альдостеромой коры надпочечников отмечены достоверно более высокие АД, гиперальдостеронемия, гипокалиемия и частота ЭКГ признаков ГЛЖ по сравнению с показателями во II и III группах.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гиперальдостеронизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гипертрофия левого желудочка, ортогональная электрокардиография

Aim. To study orthogonal electrocardiography (ECG) parameters among arterial hypertension (AH) patients, in regard to renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) functional status.

Material and methods. The study included 41 AH patients, mean age 45 ± 2.8 years, and control group of 41 healthy individuals, mean age 41 ± 7 years. Plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma rennin activity (PRA) were measured at rest and after 4-hour walking. In all participants, 12-lead ECG and orthogonal ECG were registered, assessing left ventricular hypertrophy (LVH) criteria: Sokolow-Lyon criterion, Cornell index, $Rx+Sz$ summary index, and repolarization acceleration vector module (G). Results were compared with echocardiography (EchCG) signs of LVH.

Results. All patients had low-renin AH with various PAC levels. Three groups were identified: Group I ($n=16$), with adrenal cortex aldosteroma; Group II ($n=12$), with adrenal cortex hyperplasia; Group III ($n=13$), with normal

PAC and no adrenal pathology. Comparing to Groups II and III, Group I had higher levels of systolic and diastolic blood pressure (BP), as well as more pronounced hyperaldosteronemia and hypokaliemia ($p < 0.05$). Mean Cornell index in Group III was significantly lower than in Group I: 1.6 ± 0.2 vs 2.5 ± 0.2 mV, respectively. G index in Group III (71 ± 9 ms) was significantly greater than in Groups I (35 ± 5 ms) or II (47 ± 6 ms). Inter-group differences for other parameters were not observed.

Conclusion. Patients with adrenal cortex aldosteroma had significantly higher BP levels, more pronounced hyperaldosteronemia, hypokaliemia, and ECG signs of LVH, comparing to Groups II or III.

Key words: Arterial hypertension, hyperaldosteronism, renin-angiotensin-aldosterone system, left ventricular hypertrophy, orthogonal electrocardiography

Функциональное и структурное состояния миокарда у больных артериальной гипертензией (АГ), протекающей с гиперальдостеронизмом, представляют особый интерес с теоретической и практической точек зрения. Исследования последних лет показали, что не только активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), но и альдостерон приводят к формированию гипертрофических и фиброзных изменений миокарда — развитию интерстициального фиброза [1]. Поскольку гиперсекреция альдостерона ведет к развитию ряда метаболических изменений, в первую очередь связанных с гипокалиемией, особый интерес представляет разработка диагностических подходов к выявлению функциональных нарушений в миокарде и изучение особенностей его структурных изменений у больных АГ.

Исследование состояния миокарда у больных АГ с гиперсекрецией альдостерона при супрессии РАС позволяет оценить изолированное влияние альдостерона на состояние миокарда, что представляется важным для анализа характера и особенностей существующих изменений на фоне гиперальдостеронизма.

Целью настоящего исследования являлось изучение электрокардиографических (ЭКГ) параметров, характеризующих процессы де- и реполяризации, а также параметров характеризующих гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных АГ в сопоставлении с функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Материал и методы

В исследование был включен 41 больной АГ, 8 мужчин и 33 женщины, с клинико-биохимическими проявлениями гиперальдостеронизма, средний возраст $45 \pm 2,8$ лет. Контрольную группу составил 41 здоровый человек, 10 мужчин, 31 женщина, средний возраст 41 ± 7 лет. Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой схеме с учетом рекомендаций ВНОК [2]. Всем пациентам определяли концентрации альдостерона (КАП) и активности ренина (АРП) в плазме крови в покое утром в 9:00,

натощак, в клиностазе и после 4 часов ходьбы в прогулочном темпе в 13:00. КАП и АРП определяли методом радиоиммунологического анализа, с использованием коммерческих наборов фирмы «Immunotek» (Чехия); оценивали содержание электролитов (калий, натрий) в плазме крови. Артериальное давление (АД) измеряли по методу Н.С. Короткова в положении сидя. За 10–14 дней до гормонального обследования исключалась вся медикаментозная терапия, влияющая на показатели КАП и АРП. Структурные изменения в надпочечниках уточнялись методом компьютерной томографии (КТ).

У всех обследованных лиц при помощи кардиорегистратора фирмы ATES MEDICA Device (Италия) были получены и введены в компьютер ортогональные ЭКГ (система отведений МакФи-Парунгао). При помощи программного обеспечения, разработанного в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова, в каждом комплексе QQRST 10-секундной записи в автоматическом режиме (при необходимости с ручной коррекцией) определялись границы зубца Р, комплекса QRS и конец зубца Т. После этого при помощи программного обеспечения, разработанного в ИППИ РАН, для каждого комплекса QQRST вычислялся ряд векторкардиографических и декартографических параметров. В работе изучались суммарный показатель $R_x + S_z$ (мВ), являющийся одним из критериев ГЛЖ ($R_x + S_z > 2,7$ мВ), и параметры, характеризующие карту ускорения реполяризации. Суммарная декартограмма реполяризации, или карта ускорения реполяризации, отражает распределение длительностей процесса восстановления поляризованного состояния миокарда желудочков (процесса реполяризации). Она дает интегральную характеристику периода QIRST в целом. На такой карте показаны два полюса, между которыми существует максимальная разность в длительностях процесса реполяризации, и дана величина этой разности в миллисекундах. Чем больше значение ускорения реполяризации в данной области, тем процесс реполяризации в этой области миокарда короче, чем в противоположной. Для количественной характеристики этой декартограммы использовались амплитуда G (в мс) и пространственные компоненты G_x , G_y , G_z вектора «ускорения реполяризации», направленные, соответственно, влево, вниз и вперед.

Всем больным регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях. Анализировались критерии ГЛЖ — критерий Соколова-Лайона $R_{V5} + S_{V1} > 3,5$ мВ и корнельский показатель $R_{aVL} + S_{V3} > 2,8$ мВ у мужчин и $> 2,0$ мВ у женщин. Также анализировались признаки гипокалиемии — наличие волны U с амплитудой $> 0,1$ мВ.

ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard SONOS 2000 (США) в одномерном, двухмерном и доплер-кардиографии режимах.

При статистической обработке результатов использовали статистические программы STATISTICA 6.0. Результаты для изучаемых показателей представлены в виде сред-

него значения и ошибки среднего значения ($M \pm m$). Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Критериями отбора больных для обследования служили клинические признаки гиперальдостеронизма — мышечная слабость, никтурия, парестезии, гипокалиемия — содержание калия в плазме крови $< 3,8$ ммоль/л, низкий нестимулируемый уровень АРП $< 0,1$ нг/мл/ч, признаки гипокалиемии на ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

По результатам исследования показателей РААС на фоне 4-часового ортостатического теста в сопоставлении с исходным уровнем, все больные были разделены на группы низкорениновой АГ: с гиперальдостеронизмом и с нормальным уровнем КАП. После КТ и уточнения структурного состояния надпочечников были выделены 3 группы с различными формами низкорениновой АГ: I группа ($n=17$) с первичным гиперальдостеронизмом, обусловленным аденомой клубочковой зоны коры надпочечников; II группа ($n=12$) с идиопатическим гиперальдостеронизмом на фоне гиперплазии коры надпочечников; III группа ($n=13$), в которой низкая АРП сочеталась с нормальным уровнем КАП, без структурных изменений в надпочечниках. Продолжительность анамнеза АГ у обследуемых больных — $13 \pm 1,4$ лет. Среднее систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) в группах составили: I группа — $185 \pm 6 / 112 \pm 3$ мм рт.ст., II — $167 \pm 6 / 104 \pm 2$ мм рт.

ст., III группа — $150 \pm 4 / 96 \pm 2$ мм рт.ст. САД и ДАД достоверно ($p < 0,05$) были выше в I группе больных по сравнению со II и III группами. Среднее содержание калия в плазме крови в I группе составило $3,6 \pm 0,2$ ммоль/л; во II и III группах — $4,2 \pm 0,2$ и $4,6 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно. Таким образом, гипокалиемия была достоверно более выражена у больных I группы по сравнению со II и III группами. Величина АРП в покое и на фоне 4-часового ортостатического теста во всех 3 обследуемых группах не превышала $0,1$ нг/мл/ч. Уровень КАП в I и II группах был достоверно выше, чем в III ($p < 0,05$) (таблица 1).

ЭхоКГ была выполнена у всех больных. Нарушения сократительной функции миокарда у больных отсутствовали. Признаки умеренной и выраженной ГЛЖ, для диагностики которой в качестве критерия нормальных величин индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) принят показатель 125 г/м^2 для мужчин и 110 г/м^2 для женщин [2], выявлены у 14 пациентов I группы и у 12 II группы. В III группе отмечались только начальные признаки ГЛЖ у 8 пациентов из 13. Средние показатели ММЛЖ и ИММЛЖ в группах соответственно составили: I группа — $314 \pm 18 \text{ г}$ и $172 \pm 13 \text{ г/м}^2$; II — $301 \pm 15 \text{ г}$ и $163 \pm 8 \text{ г/м}^2$; III — $203 \pm 11 \text{ г}$ и $112 \pm 7 \text{ г/м}^2$. Таким образом, ММЛЖ и ИММЛЖ достоверно были выше в I и II группах по сравнению с III ($p < 0,05$).

В контрольной группе амплитуда G составила 77 ± 3 мс, G_x 43 ± 2 мс, G_y 29 ± 2 мс, G_z 23 ± 2 мс. При индивидуальном анализе установили, что в I группе критерий Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 6 пациентов (33%), коронарный показатель — у 11 (61%), суммарный показатель — у 16 больных (89%). Во II группе

Таблица 1

Клиническая характеристика показателей АД, калия плазмы, КАП и АРП у больных с различными формами низкорениновой АГ

Показатели	Группа I, n=17	Группа II, n=12	Группа III, n=13
Возраст, годы	47 ± 3	48 ± 2	42 ± 3
Длительность заболевания, годы	13 ± 2	16 ± 9	10 ± 5
САД, мм.рт.ст.	185 ± 6	167 ± 6	150 ± 4
ДАД, мм.рт.ст.	112 ± 3	104 ± 2	96 ± 2
ЧСС, уд/мин	65 ± 3	66 ± 3	68 ± 3
Калий, ммоль/л	$3,6 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,1$
АРП нг/мл/ч	$0,11 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,03$
КАП, пг/мл	487 ± 7	157 ± 10	62 ± 5

Примечание: 1 — $p < 0,05$ по сравнению с группой I; 2 — $p < 0,05$ по сравнению с группой II; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Значения показателей ЭКГ у больных с низкорениновой АГ

Показатели	Группа I, n=17	Группа II, n=12	Группа III, n=13
Корнельский показатель, мВ	2,5±0,2	2,4±0,3	1,6±0,21
Критерий Соколова-Лайона, мВ	3,3±0,2	3,2±0,3	2,8±0,4
RX+SZ, мВ	4,0±0,3	4,0±0,4	3,1±0,4
G, мс	35±5	47±6	71±91,2
GX, мс	18±5	18±6	30±7
GY, мс	6±2	14±4	26±31,2
GZ, мс	3±3	13±5	29±71

Примечание: 1 – $p < 0,05$ по сравнению с группой I; 2 – $p < 0,05$ по сравнению с группой II.

критерий Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 3 пациентов (25%), корнельский показатель – у 6 (50%), суммарный показатель – у 10 больных (83%). В III группе критерий Соколова-Лайона превышал нормальные значения у 2 пациентов (15%), корнельский показатель – у 2 (15%), суммарный показатель – у 6 больных (46%). При сопоставлении с данными ЭхоКГ количество ложноотрицательных и ложноположительных заключений о наличии у больного ГЛЖ составило для критерия Соколова-Лайона 61% и 2%, соответственно; для корнельского показателя – 44% и 5%; для суммарного показателя $R_x + S_z$ – 17% и 7%. Волна U с амплитудой $> 0,1$ мВ в 12 отведениях на ЭКГ наблюдалась у 12 больных (71%) в I группе и у 4 (33%) – во II (таблица 2).

Среди всех обследованных больных установлена достоверная корреляционная зависимость между АД (САД и ДАД) и ММЛЖ, а также АД (САД и ДАД) и ИММЛЖ ($r=0,5$; $p<0,05$). ИММЛЖ коррелировал с КАП ($r=0,4$; $p<0,05$).

Коэффициенты корреляции между ЭКГ и некоторыми клинико-биохимическими пара-

метрами, а также показателями ЭхоКГ у обследованных больных представлены в таблице 3.

Обсуждение

При обследовании больных с различными формами низкорениновой АГ установлено, что группу больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом, обусловленным альдостеромой коры надпочечников (группа I) отличало по сравнению с группами II и III более высокое АД, выраженные гиперальдостеронемия и гипокалиемия. С целью выработки диагностических подходов к исследованию возможных нарушений в функциональном и структурном состоянии миокарда на фоне зафиксированных метаболических и гормональных изменений проведен анализ информативности показателей ортогональной ЭКГ в сопоставлении с данными ЭКГ-12 и ЭхоКГ.

Полученные результаты более высокой чувствительности суммарного показателя ортогональной ЭКГ $R_x + S_z$ при ГЛЖ по сравнению с корнельским показателем и критерием Соколова-Лайона совпадают с данными литературы

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между ЭКГ и некоторыми клинико-биохимическими параметрами, а также показателями ЭхоКГ

Показатели	$R_x + S_z$	G	G_x	G_y	G_z
ММЛЖ	0,4*	-0,3	-0,5*	-0,3	0
ИММЛЖ	0,4*	-0,4*	-0,5*	-0,4*	-0,1
ЧСС	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Длительность заболевания	0,2	-0,3	-0,1	-0,2	0
САД	0,5*	-0,4*	-0,3*	-0,4*	-0,6*
ДАД	0,5*	-0,4*	-0,4*	-0,4*	-0,4*
Калий	0	0,3*	0	0,3	0,5*
КАП	0,1	-0,3	-0,2	-0,3	-0,4*

Примечание: * – $p < 0,05$.

о высокой информативности ортогональной ЭКГ в диагностике указанных изменений [3]. В группе обследованных больных суммарный показатель $R_x + S_z$ обладал достоверными корреляционными связями средней силы не только с параметрами ЭхоКГ – ММЛЖ, ИММЛЖ, но и с величиной САД и ДАД.

Значения модуля и компонент вектора ускорения реполяризации в контрольной группе были сопоставимы с полученными ранее данными о характеристиках вектора ускорения реполяризации у здоровых лиц [4]. В I и II группах больных отмечалось уменьшение значений G , G_x и G_y , особенно выраженное в I группе. Подобные изменения, хотя и менее выраженные, наблюдались и у больных с ГЛЖ на фоне АГ разной этиологии: гипертоническая болезнь, симптоматическая АГ при хроническом пиелонефрите и др. [5]. Особенностью I группы было также достоверное уменьшение значений G_z . Параметры G , G_x и G_y имели обратные корреляционные связи с показателями ЭхоКГ и АД. Параметр G_z , помимо обратных корреляционных связей с АД, имел прямую корреляцию средней силы с концентрацией калия крови и обратную – с уровнем КАП, что представляет практический интерес и требует дальнейшего изучения.

Анализируемый вектор ускорения реполяризации близок по смыслу к так называемому «желудочковому градиенту». Этот показатель ЭКГ, описывающий площадь под кривой QRST, был предложен в 1934 г. Ф. Вильсоном с соавторами для характеристики эффектов локальных изменений процесса возбуждения миокарда, в частности локальных измене-

ний длительности возбужденного состояния. В дальнейшем было показано, что желудочковый градиент зависит от пространственного градиента площади под кривой потенциала действия [6]. Известно, что гипокалиемия вызывает сложные и неоднозначные изменения формы, амплитуды и длительности потенциала действия. Однако изменения на ЭКГ, типичные для гипокалиемии, возникают, как правило, при уровне калия $< 2,7$ ммоль/л, а при концентрации калия 3–3,5 ммоль/л встречаются лишь у 10% больных [7]. Среди обследованных больных значения калия $< 3,0$ ммоль/л (2,8 ммоль/л и 2,9 ммоль/л) регистрировались лишь у двух больных из I группы. По-видимому, на параметры вектора ускорения реполяризации в I и II группах влияли как электролитные сдвиги, так и возможное изменение электрофизиологических свойств миокарда в связи с ГЛЖ.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что у больных с первичным гиперальдостеронизмом на фоне супрессии РАС наблюдались достоверно более высокие показатели АД, гиперальдостеронемия и более выраженная гипокалиемия по сравнению с больными идиопатическим гиперальдостеронизмом на фоне гиперплазии коры надпочечников, а также больными с нормальным уровнем альдостерона. В этой же группе больных были отмечены более выраженные функциональные и структурные изменения миокарда по данным ЭхоКГ и ортогональной ЭКГ.

Литература

1. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83(6): 1849–63.
2. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004.
3. Milliken JA, Macfarlane PW, Lawrie TDV. Enlargement and hypertrophy. In: *Comprehensive electrocardiology*. Eds. P.W. Macfarlane, T.D.V. Lawrie. New-York: Pergamon Press 1988: 631–70.
4. Blinova EV, Sakhnova TA, Atkov OYu, et al. Mapping of repolarization duration in normal subjects by Decarto technique. *Internat J bioelectromagn* 2002; 4(2): 323–4.
5. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Сергакова Л.М. и др. Применение декартографических характеристик реполяризации для диагностики гипертрофии левого желудочка. *Кардиология СНГ* 2005; 3(2): 40.
6. Barr RC. Genesis of the electrocardiogram. In: *Comprehensive electrocardiology*. Eds. P.W. Macfarlane, T.D.V. Lawrie. New-York: Pergamon Press 1988; 129–51.
7. Harumi K, Chen CY. Miscellaneous electrocardiographic topics. In: *Comprehensive electrocardiology*. Eds. P.W. Macfarlane, T.D.V. Lawrie. New-York: Pergamon Press 1988; 671–728.

Поступила 23/01-2006

Разработка подходов к лечению артериальной гипертензии с учетом возможных путей образования ангиотензина II

Н.М. Чихладзе, Н.В. Лебедева, Л.А. Белова, Г.Н. Литонова, Е.Б. Яровая, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Developing approaches to treating arterial hypertension in regard to possible pathways of angiotensin II synthesis

N.M. Chikhladze, N.V. Lebedeva, L.A. Belova, G.N. Litonova, E.B. Yarovaya, 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 характер антигипертензивного эффекта терапии блокатором AT_1 -ангиотензиновых рецепторов эпросартаном в сопоставлении с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом в зависимости от доминирующего пути образования ангиотензина II (АТ II) у больных артериальной гипертензией (АГ) с различным функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Материал и методы. Обследованы 54 больных АГ с определением параметров РААС и активности химазы в покое и после проведения ортостатической и каптоприловой проб. 38 из 54 больных были включены в открытое, сравнительное исследование в двух перекрестных группах с назначением либо эпросартана, либо эналаприла. Антигипертензивный эффект оценивался через 8 недель терапии по величине клинического артериального давления (АД) и результатам суточного мониторирования (СМ) АД.

Результаты. Предложены опорные критерии для суждения о преобладающем пути образования АТ II: характер антигипертензивной реакции на фоне пробы с каптоприлом и исходный базальный уровень активности химазы плазмы. При оценке эффективности терапии эпросартаном и эналаприлом установлено, что оба препарата оказывали достоверный и сопоставимый антигипертензивный эффект с доминирующим влиянием эпросартана на пульсовое АД. Терапия эпросартаном была более эффективной у больных с низкорениновыми формами АГ. Эналаприл был достоверно менее эффективным по сравнению с эпросартаном у больных с альтернативным химазозависимым путем образования АТ II.

Заключение. Критериями при определении преобладающего пути образования АТ II у больных АГ могут служить степень снижения АД при пробе с каптоприлом и исходный уровень активности химазы плазмы крови. Терапия эпросартаном более эффективна у больных с низкорениновыми формами АГ, а также при тяжелой АГ, что, вероятно, обусловлено его влиянием на альтернативный путь образования АТ II.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пути образования ангиотензина II, эпросартан, эналаприл.

Aim. To study antihypertensive effects of AT_1 -receptor blocker eprosartan and ACE inhibitor enalapril, in regard to leading pathway of angiotensin II (AT II) synthesis among arterial hypertension (AH) patients with various functional status of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

Material and methods. In total, 54 AH patients were examined. RAAS parameters and chymase activity were measured at rest and after orthostatic and captopril tests. Thirty-eight out of 54 patients were included into an open comparative cross-over two-group study, being administered eprosartan or enalapril. Antihypertensive effect was assessed after 8 weeks of treatment, by office blood pressure (BP) levels and 24-hour BP monitoring (BMP) results.

Results. Basic criteria for identifying leading AT II synthesis pathway were proposed: antihypertensive reaction type in captopril test and baseline level of plasma chymase activity. Assessing eprosartan and enalapril treatment efficacy, it turned out that both agents had significant, similar antihypertensive effects, with eprosartan's dominating influence on pulse BP. Eprosartan therapy was more effective in low-renin AH patients. Enalapril was less effective than eprosartan in patients with alternative, chymase-dependent pathway of AT II synthesis.

Conclusion. Leading pathways of AT II synthesis in AH patients might be BP reduction in captopril test and baseline level of plasma chymase activity. Eprosartan therapy was more effective in low-renin and severe AH, that might be linked to its effects on alternative pathway of AT II synthesis.

Key words: Arterial hypertension, angiotensin II synthesis pathways, eprosartan, enalapril.

Выбор оптимальной медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) сопряжен с необходимостью анализа функционального состояния ряда гуморальных факторов, участвующих в регуляции уровня артериального давления (АД). Ведущая роль в этом процессе отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Основным эффекторный пептид этой системы — ангиотензин II (АТ II), связываясь со специфическими рецепторами в органах и тканях, опосредует разнообразные гемодинамические эффекты ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в первую очередь — вазоконстрикцию, а также активирует другие прессорные гормоны: катехоламины, альдостерон, вазопрессин и др.

Образование АТ II происходит двумя путями: классическим — основным, с участием ренина и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также альтернативным, с участием сериновых АТ II-образующих протеаз — химазы, тканевого активатора плазминогена, катепсина G. Классический и альтернативный пути образования АТ II могут сосуществовать в одних и тех же тканях. В настоящее время альтернативный (химазозависимый) путь образования АТ II обнаружен в сосудах, сердце и почках [1].

До настоящего времени клинические исследования, направленные на выявление преобладающего пути образования АТ II у больных АГ не проводились, и при подборе антигипертензивной терапии эти данные не учитывались. Необходимость эффективного применения лекарственных препаратов, подавляющих вазоконстрикторное действие АТ II, диктует необходимость обоснованного выбора конкретного класса лекарств, особенно у пациентов с различным функциональным состоянием РААС.

До недавнего времени при активации РАС у больных АГ предпочтение отдавалось препаратам из группы ингибиторов АПФ (ИАПФ). Вместе с тем, применение препаратов нового поколения — блокаторов АТ II, обладающих высокой селективностью к рецепторам типа АТ₁, может иметь ряд преимуществ. В отличие от ИАПФ, которые не влияют на независимый

от АПФ путь образования АТ II, препараты этой группы оказывают более специфическое действие на РАС и устраняют эффекты АТ II независимо от пути его образования. Для суждения о возможности применения блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов у больных не только с активацией, но и с супрессией РАС необходимы клинические исследования, обосновывающие целесообразность определенного терапевтического подхода.

Цель исследования — изучение характера антигипертензивного эффекта на фоне терапии блокатором АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БАР) эпросартаном (Теветен®, Солвей Фарма, Германия) в сопоставлении с ИАПФ эналаприлом в зависимости от доминирующего пути образования АТ II у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС.

Материал и методы

Обследованы 54 больных АГ: 22 женщины и 32 мужчины в возрасте 19–54 лет (средний возраст 39,7±1,9) с мягкой, умеренной и тяжелой АГ согласно классификации ВНОК 2004г [2]. Больные обследовались в условиях стационара в отделе системных гипертензий Института кардиологии им. А.Л.Мясникова. У 30 больных диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ), у 24 — вторичная АГ, из них у 21 — на фоне хронического пиелонефрита с достаточной суммарной функцией почек, вне обострения воспалительного процесса, а у 3 больных — АГ, связанная с идиопатическим гиперальдостеронизмом.

Критерии исключения. Ранее было показано, что активность химотрипсиноподобных протеиназ может значительно повышаться при наличии активного воспалительного процесса, а также при атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарном диабете (СД) [3]. Поэтому, для исключения возможного влияния сопутствующих заболеваний на активность химазы плазмы были определены следующие критерии исключения: наличие атеросклероза, ИБС, признаков недостаточности кровообращения, нарушение азотовыделительной функции почек, СД; обострение следующих хронических заболеваний: бронхиальная астма, хроническая пневмония, хронический пиелонефрит, хронический холецистит.

В исследовании не участвовали пациенты при наличии указаний на перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев, а также с вторичными формами АГ, подлежащими хирургической коррекции.

Всем больным исследовались параметры РААС и активность химазы в условиях покоя и после проведения проб: ортостатической — после часа ходьбы, и каптоприловой — через 60 минут после приема 25 мг каптоприла рег

ос, исследовались уровни активности ренина (АРП), концентрации альдостерона (КАП), АПФ, АТ II и активности химазы. Проба с каптоприлом оценивалась как положительная при снижении среднего АД на $\geq 10\%$ от исходного уровня.

38 из 54 больных были включены в открытое, сравнительное исследование в двух перекрестных группах с назначением либо БАР эпросартана в дозе 600 мг один раз в сутки, либо ИАПФ эналаприла в дозе 10–40 мг 2 раза в сутки с двухнедельным «отмывочным» периодом при переходе с одного препарата на другой. Терапия проводилась в амбулаторных условиях. Через 4 и 8 недель лечения оценивался антигипертензивный эффект указанных препаратов.

Эффективность антигипертензивной терапии определяли по результатам клинического измерения АД методом Н.С. Короткова в клиностазе через 4 и 8 недель терапии, а также методом суточного мониторирования (СМ) АД через 8 недель лечения. При отсутствии снижения АД до целевого уровня $< 140/90$ мм рт.ст. через 4 недели к терапии присоединяли гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сут. Критерием эффективности, по данным клинического АД, было достижение целевого уровня АД: $< 140/90$ мм рт.ст. или снижение систолического АД (САД) на 15% от исходного уровня; по данным СМАД — снижение среднесуточного САД ≥ 10 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) ≥ 5 мм рт.ст.

Методы исследования параметров РААС и активности химазы в плазме крови. КАП и АРП определяли методом радиоиммунного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы «Immunotek» (Чехия), АТ II — с помощью коммерческих наборов фирмы «Bulmap» (Швейцария). При определении концентрации АПФ плазмы крови использовался твердофазный иммуноферментный метод [4]. Активность химотрипсиноподобных протеиназ (химазы) определяли в образцах ЭДТА- и гепаринизированной плазмы крови спектрофотометрическим методом [5].

СМАД выполняли с помощью неинвазивных портативных аппаратов ТМ 2430 (Япония). Осуществлялись автоматическое измерение и сохранение в памяти величин АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на протяжении 24 часов с интервалом 30 мин. днем (с 6 до 23 часов) и 60 мин. ночью (с 23 до 6 часов).

Методы статистического анализа. При статистической обработке результатов исследования использовали статистические программы GraphPad InStat (США), STATISTICA. v 6.0. Результаты для исследуемых показателей представлены в виде $M \pm m$. Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью одного из критериев: Шапиро-Вилка или χ^2 Пирсона. В связи с этим, в зависимости от выбранной статистической модели, использовались как параметрические, так и непараметрические методы для проверки выдвигаемых в работе гипотез. Из параметрических методов использовались парный и непарный t-критерий Стьюдента для двух парных или непарных выборок, соответственно, а также дисперсионный анализ для непарного сравнения нескольких выборок (ANOVA). Для оценки различий между двумя или несколькими независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни и, соответственно, аналог дисперсионного анализа — метод Крускала-Уоллиса. Влияние препаратов на АД оценивали с помощью парного непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе изучения подходов к выявлению доминирующего пути образования АТ II всем 54 больным АГ проводили пробу с ИАПФ каптоприлом. Через 60 мин. после перорального приема каптоприла в среднем по группе отмечалось достоверное ($p < 0,0001$) снижение САД — со 165 ± 4 мм рт.ст. до 142 ± 4 мм рт.ст. и ДАД — с 98 ± 2 мм рт.ст. до 85 ± 2 мм рт.ст. При этом у 39 из 54 (72%) больных степень снижения среднего АД ($\Delta\% \text{АД}_{\text{ср.}}$) $\geq 10\%$ — проба считалась положительной. Эти больные вошли в группу респондеров (группа I). У 15 из 54 (28%) больных показатель $\Delta\% \text{АД}_{\text{ср.}} < 10\%$ — проба считалась отрицательной (группа II).

В среднем по группе наблюдалось также достоверное снижение КАП и уровня АТ II на фоне повышения АРП. Концентрация АПФ и активность химазы достоверно не изменялись.

Опорными критериями для суждения о преобладающем пути образования АТ II служили: характер антигипертензивной реакции на фоне пробы с каптоприлом и исходный базальный (до приема каптоприла) уровень активности химазы плазмы. За пограничное значение активности химазы взята величина 1,9 мкмоль/мл, исходя из показателей активности химазы плазмы у здоровых лиц (диапазон от 0 до 1,9 мкмоль/мл).

У больных II группы активность химазы была достоверно более высокой, чем в I группе. Следовательно, образование АТ II у больных АГ, резистентных к каптоприлу, может происходить по альтернативному, химазозависимому пути. В группе больных-респондеров наблюдали больных как с низким, так и с высоким содержанием активности химазы. Можно предположить, что у больных-респондеров с низким уровнем активности химазы преобладает АПФ-зависимый путь образования АТ II. Высокая концентрация химазы у больных-респондеров, по-видимому, связана с активацией химазозависимого пути образования АТ II. Учитывая наличие повышенной активности химазы плазмы и положительную пробу с каптоприлом, можно предположить, что у этих больных генерирование АТ II может происходить по двум путям — смешанный путь образования АТ II. Исходя из изложенного, группа больных-респондеров была разделена на 2 подгруппы: с низкой активностью химазы — больные с преобладанием АПФ-зависимого пути образования АТ II и с высокой активностью химазы — больные со смешанным путем образования АТ II.

Таким образом, в результате проведения каптоприлового теста и сопоставления характера антигипертензивного эффекта с активностью химазы плазмы были выделены 3 группы больных АГ:

- группа I А (n=7) – доминирование АПФ-зависимого пути образования АТ II: выраженный антигипертензивный эффект на фоне приема каптоприла (респондеры), низкая базальная активность химазы плазмы;
- группа I Б (n=32) – смешанный путь: выраженный антигипертензивный эффект на фоне приема каптоприла (респондеры), высокая базальная активность химазы плазмы;
- группа II (n=15) – преобладание химазозависимого пути образования АТ II: отсутствие антигипертензивной реакции на каптоприл, высокая базальная активность химазы плазмы.

Таким образом, у обследованных больных наиболее часто имел место смешанный путь образования АТ II – 59,2%; химазозависимый, альтернативный путь был выявлен у 27,8% пациентов; доля больных с АПФ-зависимым образованием АТ II составляла только 13% обследованных. В группе I А пациенты были несколько моложе, однако различия в возрасте недостоверны. Длительность анамнеза АГ в группе I А была меньше, чем в двух других группах.

В группе II преобладали пациенты с тяжелой (68,3%) и умеренной (25%) АГ, в то время как в группу I А в основном вошли больные мягкой формой АГ (57%). Пациенты с тяжелой формой

АГ в группе с АПФ-зависимым путем образования АТ II отсутствовали. В группе I Б большая часть больных была с умеренной АГ (62,5%), тяжелая форма АГ отмечена у 12,5% пациентов.

При сравнительном анализе показателей РААС в группе II имела место достоверно более низкая как базальная, так и стимулируемая АРП, чем в группах I А и I Б. Более высокая АРП была выявлена в группе I А, но достоверных различий между группами I А и I Б по уровню АРП получено не было. Группы достоверно не отличались по КАП, концентрации АПФ и уровню АТ II (таблица 1).

Доля больных ГБ в рассматриваемых группах составила 85,7%, 54,8%, 43,7% соответственно.

При разработке подходов к дифференцированному назначению препаратов, влияющих на образование АТ II, был проведен сравнительный анализ эффективности БАР эпросартана и ИАПФ эналаприла. Эффективность обоих препаратов оценивали в зависимости от исходного функционального состояния РААС, а также в зависимости от степени тяжести АГ и с учетом преобладающего пути образования АТ II.

По критерию достижения целевого АД эффективность обоих препаратов была сопоставима: к 8 неделе терапии целевое АД было достигнуто у 60,5% больных на терапии эналаприлом и у 68,4% – на терапии эпросартаном. Для достижения целевого АД присоединение к монотерапии гипотиазида потребовалось у 13 (34,2%) больных, принимавших эпросартан и у

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных и базальные показатели РААС, в зависимости от преобладающего пути образования АТ II

Показатели	Группы больных в зависимости от пути образования АТ II			
	Группа I А	Группа I Б	Группа II	p I А, I Б, II
n	7	32	15	
Возраст, лет	37,2±5,9	40,5±7,3	41,8±2,9	н.д.
Длительность анамнеза АГ, лет	5,1±2,2	8,7±1,17	10,9±2,03	<0,05
АРП, нг/мл/час	1,63±1,8	0,77±0,11	0,25±0,09	<0,05
КАП, пг/мл	119±33	79±7	72±10	н.д.
Химаза, мкмоль/мл	1,7±0,1	2,8±0,09	3,1±0,16	<0,01
АПФ, нг/мл	506±61	549±61	330±44	н.д.
АТ II, пг/мл	7,7±1,2	9,1±0,6	8,9±1,2	н.д.

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; достоверность различий между группами p I А, I Б, II; н.д. – недостоверно; САД и ДАД достоверно различались в среднем по группам и составили: 141±4/90±1 мм рт.ст. в группе I А, 159±4/95±2 мм рт.ст. в группе I Б, 180±7/107±3 мм рт.ст. в группе II ($p < 0,01$; метод Крускала-Уоллиса).

14 (36,8%), лечившихся эналаприлом. Отмечалось преобладающее влияние эпросартана на пульсовое АД (ПАД): уже через 4 недели на фоне монотерапии эпросартаном уровень ПАД был достоверно ниже — 53 ± 2 мм рт.ст., чем на фоне монотерапии эналаприлом — 57 ± 3 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

По влиянию на среднесуточные показатели АД по данным СМАД эффект обоих препаратов был достоверно выражен и сопоставим: достоверных различий между обеими группами в показателях за 24 часа, а также за дневной и ночной периоды выявлено не было.

С целью анализа взаимосвязи эффективности эналаприла и эпросартана с исходным функциональным состоянием РААС все больные АГ по результатам выполнения часовой ортостатической пробы были разделены на 2 группы: группу 1 ($n=21$) — низкорениновую ($АРП < 1$ нг/мл/ч) и группу 2 ($n=17$) — норморениновую ($АРП \geq 1$ нг/мл/ч). Оба препарата достоверно снижали САД и ДАД (таблица 2), и по средним показателям динамики АД их эффективность была сопоставима. Через 4 недели монотерапии как эналаприлом, так и эпросартаном присоединение гипотиазида требовалось одинаковому количеству больных. При этом

было отмечено, что в группе больных с низкорениновой АГ терапия эпросартаном была более эффективной, чем терапия эналаприлом: к восьмой неделе терапии эпросартаном в группе с низкорениновой АГ целевое АД было достигнуто у 66,7% больных, в то время как на терапии эналаприлом — у 52,4% больных. В группе 2 на терапии как эпросартаном, так и эналаприлом у 14 (82,3%) больных отмечалось достижение целевого АД.

Анализ антигипертензивного действия эналаприла и эпросартана у больных в зависимости от степени тяжести АГ. При сравнении антигипертензивного действия препаратов у больных различной степенью тяжести АГ эналаприл и эпросартан оказали сопоставимый антигипертензивный эффект у больных мягкой и умеренной АГ. Вместе с тем, у больных тяжелой формой АГ отмечена большая эффективность эпросартана по сравнению с эналаприлом, причем через 4 недели монотерапии эпросартаном степень снижения САД составила 24 ± 4 мм рт.ст., что достоверно превосходило степень снижения САД на терапии эналаприлом 14 ± 5 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Добавление гипотиазида через 4 недели терапии усиливало антигипертензивный эффект эпросартана и эналаприла.

Таблица 2

Сравнительная характеристика антигипертензивного эффекта эналаприла и эпросартана у больных АГ в зависимости от уровня АРП

Показатели/препарат	Периоды лечения	Группа 1	Группа 2
		АРП < 1 нг/мл/час n=21	АРП ≥ 1 нг/мл/час n=17
САД, мм рт.ст.	исходно	167 ± 5	161 ± 4
	эпросартан		
	4 нед.	146 ± 5	133 ± 4*
	8 нед.	137 ± 4	132 ± 5
	эналаприл		
	исходно	167 ± 4	160 ± 5
ДАД, мм рт.ст.	4 нед.	149 ± 5	136 ± 5*
	8 нед.	139 ± 3	132 ± 4
	эпросартан		
	исходно	100 ± 3	98 ± 2
	4 нед.	89 ± 3	85 ± 2
	8 нед.	85 ± 2	82, 11, 4
ПАД, мм рт.ст.	эналаприл		
	исходно	100 ± 2	98 ± 3
	4 нед.	88 ± 2	83 ± 2
	8 нед.	85 ± 2	82 ± 2
	эпросартан		
	исходно	69 ± 3	62 ± 2*
	4 нед.	57 ± 3	47 ± 2*
	8 нед.	52 ± 2	50 ± 4
	эналаприл		
	исходно	69 ± 3	62 ± 2*
	4 нед.	61 ± 4	52 ± 3*
	8 нед.	54 ± 3	49 ± 3

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий между группами по методу Манна-Уитни

Оценка антигипертензивного действия эналаприла и эпросартана у больных АГ в зависимости от преобладающего пути образования АТ II. При анализе антигипертензивной эффективности эпросартана у больных, разделенных на группы в зависимости от преобладающего пути образования АТ II, обнаружено отсутствие достоверных различий по степени снижения АД во всех трех группах (таблица 3).

К 8 неделе терапии эпросартаном группы достоверно не различались по показателям САД и ДАД. В то же время, монотерапия эналаприлом (4 недели терапии) была достоверно менее эффективна у больных II группы. Через 8 недель терапии эналаприлом, несмотря на присоединение гипотиазида, группы достоверно различались по САД и ДАД.

Обсуждение

В задачу настоящего исследования входило изучение доминирующих путей образования АТ II у больных с различным функциональным состоянием РААС с последующим анализом эффективности проводимой терапии препаратами, блокирующими образование АТ II на

разных уровнях: ИАПФ и БАР. Для определения возможного пути образования АТ II была использована проба с каптоприлом и разработаны критерии, позволяющие судить о доминирующем пути образования АТ II. При оценке возможных путей образования АТ II был проведен анализ антигипертензивной реакции на однократный пероральный прием каптоприла в сопоставлении с активностью химазы плазмы у больных АГ.

Согласно полученным результатам, у обследованных больных наиболее часто (59,2%) имел место смешанный путь образования АТ II; химазозависимый, альтернативный путь был выявлен у 27,8% пациентов; доля больных с АПФ-зависимым образованием АТ II составляла только 13%.

При сопоставлении полученных результатов со степенью тяжести АГ установлено, что у больных мягкой АГ обнаружены АПФ-зависимый и смешанный пути образования АТ II. Для этой группы больных была получена прямая корреляционная зависимость активности химазы от длительности анамнеза АГ, что может свидетельствовать об активации альтерна-

Таблица 3

Сравнительная оценка антигипертензивного эффекта эналаприла и эпросартана у больных АГ в зависимости от пути образования АТ II

Показатели	Период исслед.	Группы больных в зависимости от пути образования АТ II			Р IА, IБ, II
		Гр. IА Классический путь n=6	Гр. IБ Оба пути n=26	Гр. II Альтернативный путь n=6	
САД мм рт.ст.	исходно	150±5	157±7	180±8	<0,05
	4 нед.	126±1	134±6	161±12	<0,01
	Δ	22±3	22±2	23±5	н.д.
эпросартан	8 нед.	126±5	129±6	143±8	н.д.
	Δ	24±4	27±2	33±6	н.д.
	исходно	150±5	156±7	179±8	<0,05
эналаприл	4 нед.	132±7	137±7	167±10	<0,01
	Δ	23±4	18±2	10±4	<0,05
	8 нед.	129±3	130±6	151±7	<0,05
ДАД мм рт.ст.	Δ	21±4	26±3	27±5	н.д.
	исходно	94±4	94±4	107±8	н.д.
	4 нед.	83±3	84±4	95±6	н.д.
эпросартан	Δ	12±3	10±2	12±3	н.д.
	8 нед.	80±2	80±4	88±3	н.д.
	исходно	93±4	94±4	105±7	н.д.
эналаприл	4 нед.	78±2	82±4	98±4	<0,001
	Δ	13±3	12±2	8±4	н.д.
	8 нед.	80±2	80±4	89±4	<0,05
	Δ	13±2	14±2	15±4	н.д.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; p IА, IБ, II – достоверность различий между группами (метод Крускала-Уоллиса); н.д. – недостоверно; Δ – степень изменения показателя.

тивного пути по мере прогрессирования заболевания.

В ряде работ [6] высказывается предположение о том, что АТ II-образующие ферменты, альтернативные АПФ, начинают действовать не на начальной стадии заболевания, а в период стабилизации АГ. Альтернативный путь образования АТ II может преобладать при повреждении сосудов и турбулентности движения крови внутри сосуда [7], что и происходит при длительно существующем постоянном повреждающем воздействии повышенного АД на сосуды у больных АГ. В исследовании установлено, что у больных тяжелой формой АГ и с более длительным анамнезом заболевания определялись достоверно более низкая АРП и высокая активность химазы плазмы, при этом у данной категории больных определяли альтернативный и смешанный пути образования АТ II.

В ряде работ была отмечена большая эффективность БАР по сравнению с ИАПФ у больных АГ [8-10]. Это, возможно, связано с влиянием БАР на оба пути образования АТ II, в отличие от ИАПФ, блокирующих только классический, т.е. АПФ- и ренинзависимый путь образования АТ II. Однако исследований, в которых антигипертензивное действие препаратов сопоставлялось бы с исходным состоянием РААС, с активностью химазы и с возможным путем образования АТ II не проводилось.

В данной работе при оценке эффективности антигипертензивной терапии эналаприлом и эпросартаном у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС был отмечен сопоставимый антигипертензивный эффект: к 8 неделе терапии целевого уровня АД достигли 60,5% больных на терапии эналаприлом и 68,4% больных на терапии эпросартаном.

В настоящее исследование были включены не только больные ГБ, но и с вторичными формами АГ. Установлено отсутствие достоверных различий антигипертензивного эффекта у больных ГБ и у больных вторичными формами АГ при лечении как эпросартаном, так и эналаприлом.

При анализе функционального состояния РААС обнаружено, что у больных ГБ, и больных вторичными формами АГ имели место низкорениновые формы АГ. Известно, именно ИАПФ менее эффективны у больных с низкорениновыми формами АГ, по сравнению с больными нормо- и высокорениновыми формами АГ [11,12].

Одновременно существуют предпосылки для назначения таким больным БАР, которые, воздействуя на альтернативный путь образования АТ II, могут оказаться более эффективными у данной категории больных [12,13]. Косвенным подтверждением этому может служить сравнение эффективности двух антигипертензивных препаратов: эналаприла и эпросартана в группе чернокожих больных, страдающих АГ [13]. Известно, что у этой категории больных часто наблюдается низкорениновая форма АГ. Однако в указанном исследовании уровень АРП не определялся и лишь предполагалась его супрессия. В настоящем исследовании терапия эпросартаном была более эффективной у больных низкорениновой АГ по сравнению с эналаприлом, что оправдывает перспективу его назначения при данной форме АГ. Более высокая эффективность эпросартана по сравнению с эналаприлом у этой группы больных позволяет предположить, что в условиях супрессии АРП, эпросартан воздействует на АТ II, образующийся по альтернативному пути.

При сравнении антигипертензивного эффекта препаратов у больных различной степени тяжести АГ эналаприл и эпросартан оказали сопоставимое антигипертензивное действие у больных мягкой и умеренной АГ. У пациентов с тяжелой АГ была выявлена большая эффективность эпросартана по сравнению с эналаприлом, причем через 4 недели терапии снижение САД было достоверно больше на терапии эпросартаном. Добавление гипотиазида на 4 неделе терапии усиливало антигипертензивное действие эпросартана и эналаприла. Эти данные согласуются с результатами других исследований [10]. Возможно, большая эффективность эпросартана у больных тяжелой формой АГ связана с преобладанием у них химазозависимого пути образования АТ II: по полученным данным у больных тяжелой АГ АПФ-зависимый путь образования АТ II отсутствовал.

Это предположение подтвердилось при анализе антигипертензивного действия эпросартана и эналаприла у больных АГ в зависимости от преобладающего пути образования АТ II: антигипертензивное действие эпросартана достоверно не отличалось во всех трех группах больных, в то время как эналаприл был достоверно менее эффективен у больных с химазозависимым путем образования АТ II.

Исходя из полученных результатов можно предположить, что большая эффективность

эпросартана у больных с низкорениновыми формами АГ, а также у больных тяжелой АГ связана не только с его стимулирующим воздействием на АТ₂-рецепторы и дополнительной вазодилатацией, обусловленной его симпатолитической активностью [14], но также с влиянием эпросартана на альтернативный путь образования АТ II, который как уже было отмечено, достоверно чаще определяется у этой категории больных.

Заключение

Результаты предпринятого исследования свидетельствуют о том, что критериями при определении преобладающего пути образования АТ II у больных АГ могут служить степень снижения АД на фоне пробы с каптоприлом и исходная активность химазы плазмы крови.

У больных тяжелой АГ выявлена высокая активность химазы на фоне низкой АРП, причем у данной категории пациентов преобладают альтернативный и смешанный пути образования АТ II. У больных мягкой АГ химазозависимый путь образования АТ II отсутствовал. В группе

пациентов с умеренной АГ оба пути образования АТ II были равнозначны.

Терапия эпросартаном и эналаприлом оказывает достоверный и сопоставимый антигипертензивный эффект, причем эпросартан достоверно более эффективно снижал ПАД, чем эналаприл.

Сравнение эффективности антигипертензивного действия эналаприла и эпросартана в сопоставлении с функциональным состоянием РААС свидетельствует о том, что оба препарата оказывают достаточный антигипертензивный эффект не только у больных с нормальной АРП, но и у больных с низкорениновыми (с более высоким АД) формами АГ, у которых эффект эпросартана, по сравнению с эналаприлом, более выражен.

При анализе антигипертензивной эффективности эпросартана и эналаприла в зависимости от пути образования АТ II установлено, что эффективность эпросартана была в равной мере выражена во всех группах больных, тогда как назначение эналаприла было достоверно менее эффективно у больных с альтернативным химазозависимым путем образования АТ II.

Литература

1. Hollenberg NK. Implications of species difference for clinical investigation: studies on the R-A-S. *Hypertension* 2000; 35: 150-4.
2. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004.
3. Арабидзе Г.Г., Белова Л.А., Чихладзе Н.М. и др. Активность химотрипсиноподобных протеиназ у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, неспецифическим аорто-артериитом. *Тер архив* 2000; 11: 39-43.
4. Danilov S, Savoie F, Lenoir B, et al. Development of enzyme-linked immunoassays for human angiotensin I converting enzyme suitable for large-scale studies. *J Hypertens* 1996; 14(6): 19-29.
5. Kang SH, Fuchs MS. An improvement in the Hummel chymotrypsin assay. *Anal. Biochem* 1973; 54(1): 262-5.
6. Roks A, Buikema H, Donckier J, et al. The renin-angiotensin system and vascular function. The role of AII, ACE and alternative conversion of AI. *Heart Vessel* 1997; 12: 119-24.
7. Weir MR, Dzau VJ. The RAAS: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12: 205-13.
8. Arakawa K, Ogihara T, Limura O, et al. Evaluation of clinical usefulness of TCV-116 (Candesartan Cilexetil) in patients with essential hypertension, double blind, parallel group-comparison study using enalapril maleate as control drug (in Japanese). *Rinsho Iyaku* 1996; 12: 2613-61.
9. Gavras I, Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1999; 15(1): 15-24.
10. Segal R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. *Blood Press* 1999; 8: 114-21.
11. Laragh JH. When is it useful to inhibit the RAS to treating. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(4): 86-91.
12. Jamerson KA. Rationale for angiotensin II receptor blockers in patients with low-renin hypertension. *Am J Kid Dis* 2000; 36(1): 24-30.
13. Levine B. Effects of eprosartan and enalaprilin in the treatment of black hypertensive patients: subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1999; 15(1): 25-32.
14. Ohlstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, et al. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244-51.

Поступила 23/01-2006

Моэксиприл для лечения артериальной гипертонии у женщин в постменопаузальном периоде

Е.Ф. Литвинович

Омская государственная медицинская академия. Омск, Россия

Moexipril and arterial hypertension treatment in postmenopausal women

E.F. Litvinovich

Omsk State Medical Academy. Omsk, Russia

Цель. Оценить эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента моэксиприла (Моэкса®) у женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

Материал и методы. Обследованы 50 женщин, средний возраст $64,1 \pm 0,9$ лет, с АГ средней продолжительностью $10,1 \pm 2,5$ года. Длительность лечения моэксиприлом в дозе 7,5-15 мг/сут. составила 12 недель. Исследовались величина артериального давления (АД) при офисных измерениях, степени выраженности вегетативных расстройств — анкеты вегетативных нарушений и гипервентиляционного синдрома, нарушений ночного сна — анкета субъективных нарушений сна, реактивная (РТ) и личностная тревожности (тест Спилбергера), уровень депрессии (тест Цунга), показатель качества жизни (КЖ) — опросник ВОЗ КЖ-100.

Результаты. К концу лечения моэксиприлом 76,5% пациенток достигли целевых значений АД, достоверно улучшились показатели вегетативных нарушений, качество сна, РТ и депрессии ($p < 0,05$). Терапия моэксиприлом способствовала повышению КЖ на 5,2%.

Заключение. Моэксиприл обладает антигипертензивным и вегетокорректирующим эффектами, улучшает КЖ женщинам с АГ в постменопаузальном периоде.

Ключевые слова: постменопауза, артериальная гипертония, качество жизни, моэксиприл.

Aim. To assess effectiveness of ACE inhibitor moexipril (Moex®) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 50 women were examined; mean age 64.1 ± 0.9 years, mean AH duration — 10.1 ± 2.5 years. Moexipril treatment in daily dose 7.5-15 mg lasted for 12 weeks. Office blood pressure (BP), autonomous dysbalance symptoms (questionnaire on autonomous disturbances and hyperventilation syndrome), night sleep disturbances (questionnaire on subjective sleep disturbances), reactive and personal anxiety (RA, PA; Spielberger scale), depression (Zung test), quality of life (QoL; WHO questionnaire QoL-100) were assessed.

Results. By the end of moexipril treatment, target BP levels were achieved for 76.5% of the patients. Vegetative symptoms, sleep quality, RA and depression parameters significantly improved ($p < 0.5$). Moexipril therapy was associated with QoL improvement by 5.2%.

Conclusion. Moexipril demonstrated antihypertensive effects as well as autonomous balance and QoL improvement in postmenopausal women with AH.

Key words: Postmenopause, arterial hypertension, quality of life, moexipril.

В XXI веке продолжительность жизни женщины в развитых странах составила 75-80, в развивающихся — 65-70 лет. В России возрастная группа 40-69 лет представлена 26 млн. женщин. Возраст наступления менопаузы остался относительно стабильным — 40-50 лет. Таким образом, современная популяция женщин проводит в пери- и постменопаузе одну треть жизни.

В этом периоде особенно значимы различные воздействия на женский организм: биологические, проявляющиеся снижением эстрогенов и повышением гонадотропинов, изменением нейротрансмиттерной медиации, а также психосоциальные стрессы — профессиональные проблемы, социальная незащищенность, семейные конфликты, одиночество. Все они вли-

яют на качество жизни (КЖ) и течение климактерического синдрома [2,4]. Климактерический период и связанные с ним проблемы относятся к многофакторным состояниям, в связи с чем женщины в пери- и постменопаузе нуждаются в комплексном наблюдении гинеколога-эндокринолога, кардиолога и невролога.

В последнее десятилетие интерес к проблеме артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузальном периоде возрос [6-9]. Артериальное давление (АД) увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. До наступления менопаузы АГ у женщин встречается реже, чем у мужчин. Это связано с уменьшением общего объема циркулирующей крови (ОЦК) и гематокрита вследствие регулярных кровопотерь, что способствует снижению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

С наступлением менопаузы резко возрастает распространенность АГ. К возможным механизмам развития АГ в постменопаузу относятся увеличение ОЦК, повышение ОПСС как следствие снижение синтеза эстрогенов, увеличение в плазме базального уровня норадреналина и больший прирост концентрации норадреналина в ответ на стресс. В постменопаузе преобладает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), что способствует возникновению нейровегетативных нарушений у 25-50% женщин. Гиперсимпатикотония приводит к изменению агрегации тромбоцитов и повышению АД, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), появлению аритмий, раннему развитию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и ремоделированию артериальной стенки. Более половины женщин с АГ и вегетативными нарушениями отмечают ухудшение в течении АГ после наступления менопаузы.

Несмотря на большое количество применяемых в настоящее время антигипертензивных препаратов, эффективный контроль АГ остается актуальной проблемой. Среди причин неадекватного контроля АД решающее значение имеет недостаточная эффективность, плохая переносимость и приверженность лечению больных. Лекарственные средства, которые по данным клинических исследований улучшают КЖ пациентов, имеют несомненные преимущества.

Цель исследования – оценить эффективность ингибитора ангиотензин-превращаю-

щего фермента моэксиприла (Моэкс®, Шварц Фарма АГ, Германия) у женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

Материал и методы

В открытое, нерандомизированное, несравнительное, проспективное исследование были включены 50 женщин с АГ средней продолжительности $10,1 \pm 2,5$ года, средний возраст $64,1 \pm 0,9$ лет. Длительность лечения Моэксом® составила 12 недель. Три пациентки выбыли из исследования из-за развития нежелательных эффектов – кожная аллергическая реакция на 7-10 день после начала лечения. Завершили исследование 47 больных.

После двухнедельного периода wash-out пациенты, включенные в исследование, прошли фоновое обследование, включавшее клинико-неврологические исследования, анкетирование и психометрическое тестирование.

Клинико-неврологическое обследование предусматривало клиническую оценку состояния ВНС с применением балловых анкет, разработанных в Отделе патологии ВНС ММА им. И.М.Сеченова: вегетативная анкета, анкета гипервентиляционного синдрома, анкета субъективной балльной оценки качества ночного сна [1,3]. Состояние психической сферы оценивалось с помощью теста Спилберга – определение реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ) и теста Цунга – определение уровня депрессии [5]. КЖ изучалось методом анкетирования с помощью опросника ВОЗ КЖ-100, русская версия которого разработана и апробирована в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском Психоневрологическом институте имени В.М.Бехтерева. Опросник включал 100 вопросов (32 параметра), позволяющих наиболее полно оценить шесть сфер КЖ – физические функции, психологические функции, уровень независимости, социальные взаимоотношения, окружающую среду и духовную сферу. Кроме того, напрямую измерялось восприятие респондентами своего КЖ и здоровья в целом. Опросник заполнялся респондентами самостоятельно и являлся субъективной мерой оценки благополучия и удовлетворенности условиями своей жизни.

Статистический анализ проведен с помощью параметрических (парный критерий t Стьюдента) и непараметрических (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни) методов.

Пациенткам назначали моэксиприл в дозе 7,5 мг/сут. с титрованием до 15 мг через 2 недели до достижения целевого АД $<140/90$ мм рт.ст. Для оценки результатов исследования учитывались изменения АД, полученные при офисных измерениях.

Результаты и обсуждение

При включении в исследование после двухнедельного wash-out уровень офисного АД составил $166,42 \pm 1,49/95,60 \pm 0,97$ мм рт.ст. У всех пациенток была диагностирована АГ I и II степеней – 13 и 37 больных соответственно, со средней продолжительностью $10,1 \pm 2,5$ года и развившаяся в период постменопаузы. Из сопутствующих заболеваний у 15 пациенток была ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокар-

дия II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, у 13 – сахарный диабет 2 типа и у 9 – хронический бронхит в состоянии ремиссии.

Через месяц лечения значения офисного АД были $163,72 \pm 0,82 / 96,72 \pm 1,17$ мм рт.ст., через 2 месяца – $149,21 \pm 0,92 / 92,71 \pm 0,91$ мм рт.ст. Через 3 месяца уровень АД достиг целевых значений и составил $136,21 \pm 0,29 / 82,47 \pm 0,62$ мм рт.ст. По окончании работы 17 больных принимали первый уровень дозы 7,5 мг/сут. моэксиприла, 30 – 15 мг/сут. Целевое значение АД (отличный эффект) достигли большинство больных – 76,5% (n=36), у 11 больных (хороший эффект) систолическое АД (САД) составило $142,43 \pm 0,42$ мм рт.ст.

Обследованные больные предъявляли жалобы на выраженную тревожность (100%), раздражительность (95%), эмоциональную лабильность (60%), повышенную утомляемость (53%), чувство нехватки воздуха (80%), общую слабость (67%), несистемное головокружение (30%) (таблица 1). Комплексный балл тяжести вегетативных нарушений (вегетативная анкета) до лечения составил $44,7 \pm 11,2$ при норме 20-25 баллов. После лечения моэксиприлом этот показатель снизился до $33,1 \pm 10,12$ ($p < 0,05$) (таблица 2). Значительно уменьшилось количество

женщин, предъявляющих жалобы на затруднение дыхания, чувство нехватки воздуха, неудовлетворенность вдохом, т.е. показатель гипервентиляционных нарушений в баллах снизился с $36,19 \pm 12,32$ до $28,6 \pm 15,1$ ($p < 0,05$).

Пациентки предъявляли жалобы на плохой сон в течение последнего месяца перед исследованием с частотой 2-7 раз в неделю. При этом 40% больных рассматривали расстройства сна спонтанными, 25% женщин связывали их с состояниями предшествовавшего бодрствования. Остальные 35% обследуемых отмечали те и другие расстройства сна. При разделении пациентов на «сов» и «жаворонков», 80% женщин считали себя «совами», 15% – «жаворонками», 1 больная затруднилась определить особенности своего циркадианного ритма. Привычку спать днем отметили 15% женщин. Трудности инициации сна назвали все больные; к ним относили: медленное засыпание – 65%, вздрагивания при засыпании – 65%, засыпание, сопровождающееся видениями – 22% больных. На плохой сон жаловались также все пациентки: частые ночные пробуждения – 100%, трудности засыпания после ночного пробуждения – 74%, поверхностный сон – 61% больных. Пресомнические нарушения были наиболее разнообразными: раннее (78%) или позднее (22%) окончательное

Таблица 1

Субъективные жалобы и объективные симптомы у больных до и после 12-недельного лечения моэксиприлом (%)

Жалобы	До лечения	После лечения
Перебои в работе сердца, частое сердцебиение	$60 \pm 0,08$	$9 \pm 0,05^*$
Головокружение	$30 \pm 0,09$	$6 \pm 0,03^*$
Повышенная потливость	$16 \pm 0,04$	$7 \pm 0,04^*$
Повышенный аппетит	$22 \pm 0,09$	$12 \pm 0,06$
Сниженный аппетит	$5 \pm 0,03$	$8 \pm 0,05$
Панические атаки	$11 \pm 0,02$	$8 \pm 0,03$
Симптомы астении (быстрая утомляемость, снижение работоспособности)	$92 \pm 0,05$	$8 \pm 0,05^*$

Примечание: * - достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей анкетного тестирования до лечения и через 12 недель терапии моэксиприлом

Показатель (балл)	До лечения	После лечения
Вегетативная анкета	$44,7 \pm 11,2$	$33,1 \pm 10,12^*$
Гипервентиляционный синдром	$36,19 \pm 12,32$	$28,6 \pm 15,5^*$
Качество сна	$17,9 \pm 2,48$	$20,7 \pm 2,54^*$
ЛТ	$52,8 \pm 6,7$	$51,9 \pm 6,9$
РТ	$50,61 \pm 10,67$	$41,27 \pm 10,7^*$
Шкала депрессии	$36,06 \pm 10,3$	$30 \pm 5,7^*$

пробуждение, головные боли и тяжесть в голове (78%), общая слабость (52%), трудное включение в трудовую деятельность (22%). Дневная сонливость в покое преследовала всех обследованных женщин. На дневную сонливость во время активной деятельности указали 5 пациентов. На полное периодическое отсутствие ночного сна жаловались 53% больных. Стресс и жизненные события как причины инсомнии обозначали 70% и 55% больных соответственно; 30% указали на колебания настроения, 25% пациенток отметили храп, а также неприятные ощущения в конечностях во время засыпания.

Под влиянием терапии мозексиприлом у больных позитивно изменились такие субъективные характеристики сна, как длительность засыпания, продолжительность сна, качество сна, количество ночных пробуждений, что привело к увеличению суммарной балльной оценки на 15% (таблица 3).

Таблица 3

Динамика субъективных характеристик сна до лечения и после 12-недельной терапии мозексиприлом

Показатель (балл)	До лечения	После лечения
Длительность засыпания	1,7	3,6*
Продолжительность сна	2,0	3,2*
Количество ночных пробуждений	2,4	3,7*
Качество сна	2,3	3,4*
Количество сновидений	3,7	3,8
Качество утреннего пробуждения	2,7	3,1
Суммарная оценка по анкете сна	17,8	21,0*

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$).

По результатам анкетного тестирования больные до лечения имели выраженные тревожные расстройства: повышены показатели РТ и ЛТ по тесту Спилберга. Через 12 недель те-

рапии мозексиприлом произошло достоверное снижение уровня РТ до $41,27 \pm 10,7$. Пациентки отмечали значительное улучшение настроения и общего тонуса, что способствовало уменьшению степени выраженности депрессивных проявлений по шкале депрессии Цунга, которые составили в баллах до лечения $36 \pm 10,3$, а после лечения $30 \pm 5,7$ баллов (таблица 2).

КЖ больных, особенно их психологическое и социальное благополучие, во многом зависело от эффективности лечения мозексиприлом (таблица 4). Средняя суммарная оценка КЖ пациентов до начала терапии мозексиприлом составляла $82,53 \pm 13,92$. В сфере социальных отношений КЖ оценивалось больными как «хорошее», в остальных сферах — как «среднее». Наименее благополучными оказались физическая, духовная и психологическая сферы: $13,69 \pm 2,64$; $13,16 \pm 2,37$; $13,57 \pm 2,79$ балла, соответственно.

Анализ показателей КЖ по окончании 12-недельного лечения мозексиприлом показал, что наибольший прирост произошел в физической, духовной и психологической сферах. Прирост значений в духовной сфере был наибольшим — 12,9%, что свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте и согласуется с показателями физической и психологической сферы: прирост на 6,3% и 6,2% соответственно. Общая оценка КЖ после лечения мозексиприлом возросла на 5,2%.

Таким образом, исследование, выполненное методом анкетирования синдрома вегетативной дисфункции, гипервентиляционных нарушений, качества ночного сна и КЖ, показало достоверное сокращение вегетативных и гипервентиляционных расстройств, нарушений ночного сна, его нормализацию, улучшение КЖ на фоне терапии мозексиприлом. Анализ эмоционально-аффективных изменений отметил достоверное уменьшение тревожных и депрессивных проявлений.

Таблица 4

Показатели опросника ВОЗ КЖ-100 до и после лечения мозексиприлом (баллы)

Сфера	До лечения	После лечения	Изменение показателя, %
Физическая	$13,69 \pm 2,64$	$14,56 \pm 2,71$	6,3
Психологическая	$13,57 \pm 2,79$	$14,4 \pm 2,29$	6,2
Социальные отношения	$14,72 \pm 2,14$	$14,89 \pm 2,69$	1,3
Окружающая среда	$13,85 \pm 2,49$	$14,05 \pm 2,79$	1,4
Духовная	$13,16 \pm 2,37$	$14,87 \pm 2,71$	12,9
Уровень независимости	$13,54 \pm 1,49$	$14,01 \pm 2,17$	1,8
Суммарный балл	$82,53 \pm 13,92$	$86,78 \pm 15,45$	5,2

Проведенное исследование доказало клиническую эффективность применения моэксиприла у женщин больных АГ с нейровегетативным синдромом. Моэксиприл позволяет не

только корректировать АД, но нормализует коморбидные проявления: вегетативные, инсомнические, тревожные, улучшая КЖ женщин с АГ в постменопаузальном периоде.

Литература

1. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. Москва «Медицина» 1991; 655 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринологической гинекологии. Москва «Медицинское информационное агентство» 1997; 630 с.
3. Левин Я.И. Нарушения сна. В кн.: Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых. Под ред. Л.И.Дворецкого и Л.Б.Лазебника. Москва 2000; 182-212.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Москва «Медицинское информационное агентство» 1997; 590 с.
5. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Г.Д. Спилберга. Ленинград 1976; 40 с.
6. Artigao R. Postmenopausal arterial hypertension and cardiovascular risk. Rev Esp Cardiol 1998; 51(Suppl.4): 36-43.
7. Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. Curr Hypertens Rep 2002; 4(6): 464-70.
8. Harrison-Bernard LM, Raij L. Postmenopausal hypertension. Curr Hypertens Rep 2000; 2(2): 202-7.
9. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001; 37(5):1199-208.

Поступила 27/01-2006

Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом

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

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Cerebrovascular events primary prevention in metabolic syndrome patients

V.B. Mychka, K.M. Mamyrbaeva, V.B. Sergienko, V.P. Masenko, 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 терапии бисопрололом (Конкор®) и депротеинизированным гемодериватом (Актовегин®) на суточный профиль (СП) артериального давления (АД), показатели углеводного, липидного обменов и состояние перфузии головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и мягкой артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных мягкой АГ и МС: 15 пациентов принимали Конкор®, 15 больных – Конкор® + Актовегин® в течение 12 недель. Всем больным проводилось клинико-лабораторное обследование, а также исследование перфузии головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Результаты. В обеих группах лечение сопровождалось достоверным снижением АД и нормализацией СП АД на фоне метаболически нейтрального действия. У всех пациентов исходно отмечалось снижение перфузии головного мозга. Лечение Актовегином® выражено улучшало перфузию головного мозга.

Заключение. У пациентов с МС Актовегин® способствует улучшению перфузии головного мозга на фоне метаболической нейтральности.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, перфузия головного мозга, бисопролол, актовегин.

Aim. To study effects of therapy with bisoprolol (Concor®) and deproteinized hemoderivate (Actovegin®) on circadian blood pressure profile (CBPP), carbohydrate, lipid metabolism, and cerebral perfusion in patients with metabolic syndrome (MS) and mild arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 30 patients with mild AH and MS: 15 participants received Concor®, 15 - Concor® and Actovegin®, for 12 weeks. All individuals underwent clinical and laboratory examination, as well as cerebral perfusion assessment by single-photon emission computer tomography.

Results. In both groups, therapy was associated with significant BP decrease and CBPP normalization, together with neutral metabolic effect. At baseline, cerebral perfusion was reduced in all patients. Actovegin® treatment substantially improved cerebral perfusion.

Conclusion. In MS patients, Actovegin® facilitated cerebral perfusion improvement, with neutral metabolic effect.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension.

Одним из важных органов-мишеней у больных с метаболическим синдромом (МС) является головной мозг. Исследование перфузии головного мозга у этой категории больных выявило нарушение кровотока в мозговых сосудах микроциркуляторного (МЦ) русла. Тяжесть поражения отдельных областей коры головного мозга у больных с МС была сопоставима с из-

менениями, развивающимися у больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2) [1]. Важно отметить, что у обследуемых больных отсутствовали признаки гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий головного мозга. Среди возможных патогенетических механизмов нарушения мозговой перфузии следует отметить артериальную гипертонию (АГ), дисфункцию

эндотелия сосудов, инсулинорезистентность, гиперлипидемию, гипергликемию и повышенную способность к тромбообразованию.

При выборе лекарственных препаратов для лечения АГ у больных с МС необходимо учитывать их влияние не только на метаболизм липидов и углеводов, а также на функциональное состояние органов-мишеней.

Селективные β -адреноблокаторы (БАБ) относятся к препаратам первой линии для лечения АГ у пациентов с МС. Однако многие из них утрачивают свою селективность в больших терапевтических дозах, что способствует удлинению гипогликемических состояний и может маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев эти препараты приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен неселективные БАБ повышают атерогенность.

У больных АГ БАБ, уменьшая сердечный выброс, способны снизить мозговой кровоток. Противоречивы сведения литературы о влиянии БАБ на состояние перфузии головного мозга у пациентов, страдающих АГ. В одних исследованиях было показано, что кратковременная терапия БАБ снижала перфузию головного мозга с развитием ишемической симптоматики [2-4], в других длительная терапия вызывала увеличение мозгового кровотока, уменьшала асимметрию и восстанавливала реактивность церебральных сосудов [5,6]. Результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) показали, что терапия селективными БАБ способствовала снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, смертности от осложнений СД, препятствуя развитию сердечной недостаточности и прогрессированию ретинопатии [7].

Одним из современных высокоселективных БАБ является бисопролол (Конкор[®], Никомед, Норвегия). Результаты целого ряда исследований доказали не только его метаболическую нейтральность, но и позитивный эффект на липидный, углеводный обмены и чувствительность периферических тканей к инсулину [8,9].

Результаты клинического исследования по изучению влияния бисопролола на периферический кровоток показали, что назначение максимальных доз не влияло на диаметр брахиоцефальных, каротидных артерий и параметры

периферического кровотока. Показатели функции почек также не изменялись в результате применения бисопролола [10].

У больных с МС ввиду повышенного риска развития мозгового инсульта (МИ) наряду с антигипертензивной терапией возникает необходимость поиска дополнительных средств его первичной профилактики. Одним из препаратов, применяющихся для лечения цереброваскулярной недостаточности, является депротеинизированный гемодериват из телячей крови (Актовегин[®], Никомед, Норвегия). Актовегин[®] относится к группе препаратов, активирующих обмен веществ, не оказывая при этом прямого вазодилатирующего действия.

Материал и методы

Для изучения влияния терапии Конкором[®] и Актовегином[®] на суточный профиль (СП) артериального давления (АД), показатели углеводного, липидного обменов и состояние перфузии головного мозга проведено исследование, в котором приняли участие 30 пациентов: 18 женщин и 12 мужчин с МС и мягкой АГ. После рандомизации пациентов методом конвертов, 15 из них принимали Конкор[®] в дозе 5-10 мг/сут. в виде монотерапии и 15 – Конкор[®] + Актовегин[®]. Актовегин[®] назначали в течение 10 дней внутривенно (в/в) по 10 мл, затем пер орально по 1 драже 3 раза в день. Исследование продолжалось 12 недель.

У всех пациентов наблюдались признаки абдоминального ожирения, дислипидемия (ДЛП) с преимущественным повышением содержания триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и снижением ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). У 22 пациентов была нарушена толерантность к глюкозе (НТГ). По всем исходным средним показателям больные обеих групп не различались между собой (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов

	Конкор [®] n=15	Конкор [®] + Актовегин [®] n=15
М/Ж	5/10	7/8
Возраст, лет	39,5±4,9	39,8±5,7
Длительность АГ, лет	4,3±3,8	4,6±3,2
САД кл, мм рт.ст.	161,4±2,7	158,7±2,9
ДАД кл, мм рт.ст.	98,7±3,8	97,5±2,7
Вес, кг	100,1±2,5	99,7±3,4
ОТ/ОБ	1,0±0,03	0,99±0,07
ИМТ, кг/м ²	34,3±2,7	34,1±1,9
НТГ (чел)	10	12

Примечание: ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела.

17 пациентов ранее не использовали антигипертензивную терапию, остальные принимали препараты нерегулярно. За 7 дней всем пациентам была отменена предшествующая антигипертензивная терапия.

До начала исследования и через 12 недель всем больным, участвующим в исследовании, определяли в крови содержание общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, инсулина, выполняли суточное мониторирование (СМ) АД и исследовали перфузию головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). ОЭКТ головного мозга производили на двухдетекторной гамма-камере «Е-Sam» с применением радиофармпрепарата гексаметиленпропиленаминоксим (НМРАО), меченого *in vitro* изотопом технеция ^{99m}Tc . Качественно состояние перфузии оценивали по 6 секторам во фронтальной проекции. За референтную зону была принята область мозжечка, уровень перфузии в которой принимали за 100%.

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

В результате лечения в обеих группах отсутствовала достоверная динамика показателей глюкозы плазмы натощак и постпрандиального ее уровня. Концентрации инсулина натощак и показатель чувствительности тканей к инсулину — гликемический индекс, в среднем по группам достоверно не менялись.

Показатели липидного обмена также достоверно в среднем не изменились (таблица 2).

Антигипертензивный эффект в обеих группах был одинаковым: достоверно снизились среднее максимальное и минимальное систолическое АД (САД) в ночное время. В дневное время суток среднее и минимальное САД снизились, но недостоверно, а максимальное САД снизилось достоверно. Диастолическое АД (ДАД) также достоверно снижалось в ночные часы: среднее, максимальные, минимальное, а в дневные только максимальное его значения.

Достоверное различие между обеими группами отсутствовало (таблицы 3, 4).

На фоне лечения в обеих группах достоверно увеличилась степень ночного снижения САД и ДАД. И если по реакции САД и ДАД большинство пациентов относились к non-dipper (недостаточное снижение АД в ночное время), то на фоне терапии суточный индекс (СИ) стал свидетельствовать о dipper (степень ночного снижения АД стала соответствовать норме).

За время терапии бисопрололом ни один пациент не вышел из исследования из-за возникновения каких-либо побочных явлений. По данным электрографии (ЭКГ) не были отмечены нарушения проводимости и резкие снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Исходно у всех больных наблюдалось уменьшение перфузии головного мозга в обоих полушариях, особенно выраженное в теменных и лобных областях. На фоне терапии бисопрололом отмечено некоторое повышение перфузии во всех отделах мозга (рисунок 1), но достоверно она увеличилась лишь в височной и височно-теменной областях справа (таблица 5).

На фоне терапии Конкором® в сочетании с Актовегином® также обнаружено увеличение перфузии во всех областях обоих полушарий и в большем количестве областей коры головного мозга, чем у пациентов, принимавших только бисопролол (таблица 6). В левом полушарии достоверно повысилась перфузия в теменной, височной и лобно-височно-теменной областях. В правом полушарии достоверно увеличился кровоток в теменной области (рисунок 2).

Обсуждение

Результаты исследования подтвердили высокую селективность бисопролола. Терапия этим препаратом не оказала значимого влияния на по-

Таблица 2

Динамика биохимических показателей

	Конкор® n=15		Конкор® + Актовегин® n=15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза 0	6,28±0,7	6,22±0,08	6,31±0,5	6,21±0,07
Глюкоза 2	8,7±1,8	9,1±1,5	8,9±1,7	9±1,2
ОХС	6,42±1,17	6,51±1,27	6,36±1,15	6,51±1,32
ТГ	2,84±1,23	2,73±1,29	2,75±1,09	2,69±1,32
ХС ЛНП	3,64±1,26	3,67±1,13	3,59±1,36	3,62±1,09
ХС ЛВП	1,1±1,09	1,07±1,32	1,07±1,05	1,1±0,98
Инсулин	90,3±4,38	90,1±5,08	89,9±4,97	91,3±5,7
Гл/Инс	0,41±0,02	0,42±0,01	0,42±0,03	0,43±0,04

Примечание: * - различия внутри и между группами недостоверны.

Таблица 3

Динамика СМАД на фоне терапии бисопрололом

	Дневные часы			
	До	После	Δ	р
САД _{макс} , ммрт.ст.	163,8±10,2	157,9±19,7	-6,1±9,3	0,05
САД _{сред} , ммрт.ст.	136,4±15	130,2±18	-6,2±3,1	нд
САД _{мин} , ммрт.ст.	100,8±18,7	95,2±21,4	-4,8±3,7	нд
ИБ САД, %	60,3±37,6	47,6±30,5	-17,3±7,1	0,05
ИП САД, ммрт.ст./ч	129,14±16,7	78,3±10,3	-60,7±6,7	0,01
ДАД _{макс} , ммрт.ст.	108,4±15,3	95,8±8,8	-13,4±7,5	0,05
ДАД _{сред} , ммрт.ст.	79,5±5,5	78,4±7,5	-1,1±0,7	нд
ДАД _{мин} , ммрт.ст.	59,4±9,6	58,4±8,08	-1,1±0,2	нд
ИБ ДАД, %	21,16±7,1	18,42±1,13	-3,3±6,7	нд
ИП ДАД, ммрт.ст./ч	36,38±8,81	25,4±6,76	-9,1±2,12	нд
СрАД _{макс} , ммрт.ст.	124,8±9,6	115,4±9,8	-9,4±0,2	0,05
СрАД _{сред} , ммрт.ст.	96,6±8,43	95,6±11,2	-1,2±3,2	нд
СрАД _{мин} , ммрт.ст.	75,3±12,4	75,2±14,3	-0,9±2,1	нд
ИБ срАД, %	32,11±4,3	16,85±5,1	-16,1±1,2	0,05
ИП срАД, ммрт.ст./ч	71,85±16,6	32,7±11,5	-30,1±5,1	0,05
STD САД, ммрт.ст.	14,12±2,5	12,74±2,2	-2,4±0,3	0,05
STD ДАД, ммрт.ст.	11,76±2,82	9,6±1,6	-2,7±1,2	0,05
STD СрАД, ммрт.ст.	11,74±2,85	9,92±2,01	-2,2±0,1	0,05
	Ночные часы			
	До	После	Δ	р
САД _{макс} , ммрт.ст.	141,8±12,5	128±12,3	-13,2±0,2	0,05
САД _{сред} , ммрт.ст.	116,8±12	106±9,3	-10,8±3,9	0,05
САД _{мин} , ммрт.ст.	101,2±12	89,8±9,5	-12,6±3,5	0,05
ИБ САД, %	38,7±3,5	16,4±8,5	-22,3±5,1	0,05
ИП САД, ммрт.ст./ч	124,5±34,9	39,3±8,9	-62,2±16,6	0,01
ДАД _{макс} , ммрт.ст.	90,6±16,7	68,6±6,5	-22±10,2	0,01
ДАД _{сред} , ммрт.ст.	67±11,5	60,6±6,5	-7,6±5,1	0,05
ДАД _{мин} , ммрт.ст.	58,8±5,8	50,2±4,1	-8,6±1,1	0,05
ИБ ДАД, %	13,3±9,4	5,7±4,8	-6,7±5,4	0,01
ИП ДАД, ммрт.ст./ч	38,1±6,4	7,6±3,1	-30,5±3,3	0,01
СрАД _{макс} , ммрт.ст.	108,7±11,3	92,1±10,9	-16,6±1,6	0,01
СрАД _{сред} , ммрт.ст.	85,6±8,2	75,6±2,5	-10±1,3	0,05
СрАД _{мин} , ммрт.ст.	72,7±8	63±4,4	-9±5,3	0,05
ИБ срАД, %	38,8±8,2	10,5±5,4	-28,3±3,2	0,01
ИП срАД, ммрт.ст./ч	86,6±7,5	9,4±1,3	-77,2±6,2	0,005
STD САД, ммрт.ст.	10,8±1,5	11,3±2,4	1,5±1,1	нд
STD ДАД, ммрт.ст.	9,7±1,8	9,4±3,4	-0,3±2,4	нд
STD СрАД, ммрт.ст.	9,6±1,4	9,7±2,9	-0,1±1,5	нд
СИ САД, %	10±6	20,2±11	10,2±5	0,05
СИ ДАД, %	10,6±3,6	20,1±11,2	9,5±8,4	0,05
СИ СрАД, %	12±6,9	20,1±10,3	8,1±4,3	0,05

Примечание: р — достоверность различий показателя; нд — недостоверно; ИВ — индекс времени; ИП — индекс площади; STD — вариабельность; СИ — суточный индекс; Δ — степень изменения показателя.

казатели липидного, углеводного обменов, инсулина и тканевую чувствительность к нему, что вполне согласуется с литературными данными.

Конкор® у больных с МС и мягкой АГ оказал мягкий антигипертензивный эффект с улучшением СП АД; эффективно снизилась ЧСС; при этом на ЭКГ не были отмечены чрезмерная брадикардия и нарушения проводимости.

На фоне терапии бисопрололом не выявлено достоверного изменения перфузии го-

ловного мозга по сравнению с исходным состоянием. Имеющиеся в литературе сведения о снижении мозгового кровотока получены в результате короткого курса лечения БАБ. Вероятно, снижение перфузии мозга происходит вследствие уменьшения сердечного выброса, к которому приводит терапия БАБ; дальнейшее ее улучшение или даже восстановление возможно обусловлено снижением периферического сосудистого сопротивления на фоне более

Таблица 4

Динамика СМАД на фоне терапии бисопрололом + Актовегином®

	Дневные часы			
	До	После	Δ	р
САДмакс, ммрт.ст.	164,2±9,5	159±10,8	-5,1±1,3	0,05
САДсред, ммрт.ст.	130,2±12,2	125,3±12	-6,2±3,1	0,05
САДмин, ммрт.ст.	103,7±14,9	92,6±15,4	-8,7±1,5	нд
ИВ САД, %	48,6±13,9	36,3±12,5	-12,3±5,4	0,05
ИПСАД, ммрт.ст./ч	131,17±24,5	92,5±12,4	-39,4±6,7	0,05
ДАДмакс, ммрт.ст.	105,7±12,8	95,6±10,7	-10,2±2,7	0,05
ДАДсредн, ммрт.ст.	82,5±6,5	77,4±7,5	-5,1±1	0,05
ДАДмин, ммрт.ст.	60,5±10,7	59,6±8,17	-1,1±2,2	нд
ИВ ДАД, %	20,1±8,1	19,6±1,3	-1,5±6,9	нд
ИПДАД, ммрт.ст./ч	35,9±7,7	31±5,2	-4,4±2,4	нд
СрАДмакс, ммрт.ст.	134,7±7,1	127,7±10,2	-7,1±3,2	нд
СрАДсред, ммрт.ст.	107,4±7,3	105,7±10,6	-1,9±2,2	нд
СрАДмин, ммрт.ст.	81,3±12,4	75,5±12,3	-4±2,1	0,05
ИВ срАД, %	33,7±6,4	17,3±3,17	-16,1±3,2	0,05
ИПсрАД, ммрт.ст./ч	80,17±25,4	43,9±20,3	-37,6±5,1	0,05
STD САД, ммрт.ст.	13,3±1,7	11,6±3,7	-2,3±2	нд
STD ДАД, ммрт.ст.	12,2±2,4	11,3±0,9	-1,1±1,3	нд
STD СрАД, ммрт.ст.	11,4±2,85	9,5±1,7	-2,2±1,1	0,05
	Ночные часы			
	До	После	Δ	р
САДмакс, ммрт.ст.	139,8±10,4	130±9,1	-9±0,7	0,05
САДсред, ммрт.ст.	118,8±11,6	109±4,7	-9,1±7,2	0,05
САДмин, ммрт.ст.	98,7±12	89,4,8±9,5	-11,6±3,5	0,05
ИВ САД, %	40,4±5,9	26,2±7,5	-24,3±6,7	0,05
ИПСАД, ммрт.ст./ч	255,3±33,7	58,9±15,2	-196,2±18,1	0,01
ДАДмакс, ммрт.ст.	92,8±14,3	79,12±8,8	-13,8±6,4	0,05
ДАДсред, ммрт.ст.	76,3±12,7	65,5±6,5	-10,7±3,2	0,05
ДАДмин, ммрт.ст.	59,7±6,2	51,1±5,8	-8,6±0,4	0,05
ИВ ДАД, %	15,4±8,7	7,7±5,7	-8,3±3,1	0,01
ИПДАД, ммрт.ст./ч	112,1±5,4	18,5±5,9	-94,5±0,5	0,001
СрАДмакс, ммрт.ст.	115,5±12,2	97,4±8,9	-18,6±2,9	0,01
СрАДсред, ммрт.ст.	96,5±10,5	83,6±7,4	-13,1±3,1	0,05
СрАДмин, ммрт.ст.	78,5±8,7	70,2±5,4	-8,3±3,3	0,05
ИВ срАД, %	39,7±9,5	15,7±6,1	-14±3,4	0,05
ИПсрАД, ммрт.ст./ч	117,6±78,6	47,11±20,6	-70,4±58	0,05
STD САД, ммрт.ст.	12,7±1	10,8±4,2	1,9±3,1	нд
STD ДАД, ммрт.ст.	9,6±1,5	9,2±1,8	-0,4±0,3	нд
STD СрАД, ммрт.ст.	9,7±0,7	9,5±3,7	-0,2±2	нд
СИ САД, %	10±7,4	20,7±11,1	10,7±4,1	0,05
СИ ДАД, %	10±6,8	21,2±8,2	11,2±2,6	0,05
СИ СрАД, %	11±3,7	22,3±4,1	11,2±1,6	0,05

Примечание: р — достоверность различий показателя; нд — недостоверно; ИВ — индекс времени; ИП — индекс площади; STD — вариабельность; СИ — суточный индекс; Δ — степень изменения показателя.

длительной терапии БАБ и снижением системного АД.

Метаболически нейтральное действие Конкора® позволяет рекомендовать его больным с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обменов.

Отсутствие негативного влияния на состояние кровотока в головном мозге определяет безопасность применения бисопролола у больных с высоким риском развития МИ. Из литературы

известно, что этот риск у лиц с МС и СД-2 повышен в 4-7 раз по сравнению с популяцией.

У больных, получавших наряду с Конкором® Актовегин®, не отмечено существенной разницы в динамике показателей СП АД, содержания липидов, глюкозы, инсулина и чувствительности к инсулину по сравнению с группой пациентов, принимавших только бисопролол. Однако лечение Актовегином® вызвало достоверное повышение перфузии

Таблица 5

Динамика показателей перфузии головного мозга на фоне терапии бисопрололом

	Слева			Справа		
	До лечения	После терапии	p	До лечения	После терапии	p
Затылочно-теменные	69,84±10,5	71,1±6,3	нд	71,55±6,5	73,6±4,5	нд
теменные	71,33±6,24	72,19±6,24	нд	70,4±5,19	71,7±6,8	нд
Височно-затылочные	82,35±7,9	86,1±4,9	нд	83,2±6,7	87,9±5,6	нд
Височные	83,67±9,71	85,47±5	нд	84,9±10,3	87,5±8,9	<0,05
Височно-теменные	82,31±10,3	86,83±5,1	нд	81,98±9,5	85,44±6,4	<0,05
Лобно-височно-теменные	80,25±6,37	84,3±4,8	нд	79,3±7,7	83,7±6,3	нд
Лобно-теменные	64,38±7,14	71,5±4,1	нд	67,3±8,5	72,45±6,6	нд
Межполушарная асимметрия	До лечения			После терапии		
	20,3±4,7			20,3±4,8		
	22,31±5,3			21,7±3,2		

Примечание: p — показатель достоверности; нд — недостоверно.

головного мозга, превосходящее таковое у больных, не принимавших Актовегин®.

Вероятно, такое позитивное влияние Актовегина® на мозговой кровоток связано с его прямыми и опосредованными эффектами. Актовегин® относится к антигипоксантами и влияет на процессы внутриклеточного метаболизма, улучшая транспорт глюкозы в клетку и поглощение кислорода в тканях.

Актовегин® оказывает выраженное инсулиноподобное действие, не влияя на рецепторы инсулина, но вызывая активацию переносчиков глюкозы [11]. Актовегин улучшает толерантность к глюкозе, не изменяя уровень сыровороточного инсулина [12]. Возможно, за счет улучшения толерантности к глюкозе повышается оксид азота (NO)-зависимая вазодилатация, что способствует к улучшению перфузии головного мозга.

В условиях гипоксии, вызванной нарушением МЦ, Актовегин® способствует образованию новых сосудов и восстановлению капиллярной

сети. Улучшение МЦ обусловлено высвобождением простациклина и NO вследствие улучшения энергообмена в сосудистых стенках.

Выводы

Терапия бисопрололом у больных с МС и мягкой АГ привела к выраженному антигипертензивному эффекту и улучшению СП АД.

Применение бисопролола у больных с МС не сопровождается достоверными изменениями углеводного и липидного обменов.

На фоне терапии бисопрололом отмечалось достоверное увеличение перфузии головного мозга у больных с МС лишь в височной и височно-теменной областях справа.

Назначение Актовегина® в сочетании с бисопрололом у больных с МС и мягкой АГ достоверно не изменяет углеводный и липидный обмены.

Актовегин® в сочетании с бисопрололом у больных с МС значительно улучшал мозговой кровоток, повышая его в глубинных отделах головного мозга.

Таблица 6

Динамика показателей перфузии головного мозга на фоне терапии бисопрололом +Актовегином®

	Слева			Справа		
	До лечения	После терапии	p	До лечения	После терапии	p
Затылочно-теменные	66,76±9,4	70,5±7,9	нд	68,73±7,4	73,55±5,1	нд
Теменные	72,1±5,4	78,8±3,2	<0,05	69,77±5,19	78,3±4,1	<0,05
Височно-затылочные	80,5±6,6	84,7±5,7	нд	82,7±5,2	85,5±7,1	нд
Височные	80,3±4,8	88,6±4,4	<0,05	81,1±5,3	84,6±7,3	нд
Височно-теменные	83,16±7,2	85,2±5,3	нд	82,1±7,4	86±4,2	нд
Лобно-височно-теменные	81,2±5,23	88,3±5,8	<0,05	80,06±6,9	85,6±7,1	нд
Лобно-теменные	62,4±5,3	66,31±7,7	нд	64,3±6,2	67,21±5,32	нд
Межполушарная асимметрия	До лечения			После терапии		
	22,31±5,3			21,7±3,2		

Примечание: p — показатель достоверности; нд — недостоверно.

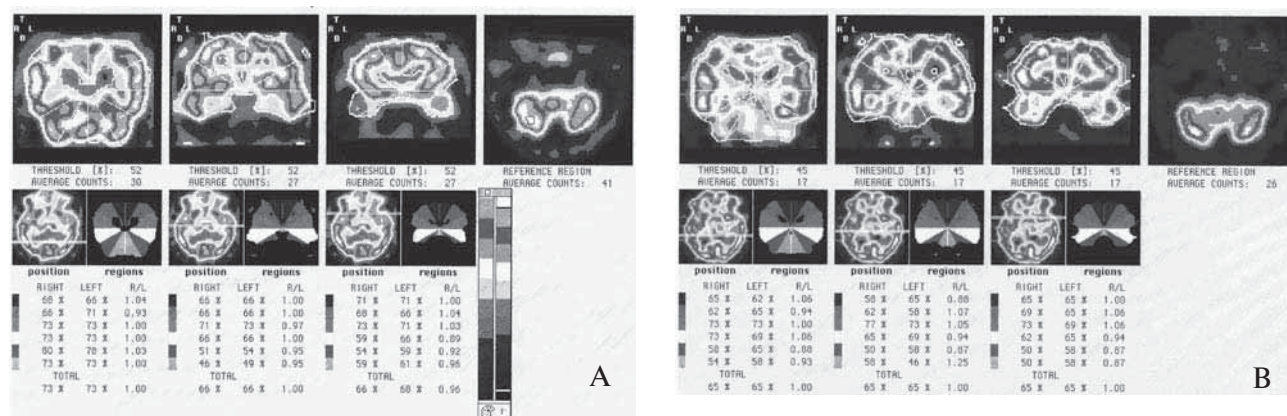


Рис. 1 Картина перфузии головного мозга пациента с МС и АГ до терапии бисопрололом (А) и после 12 недель терапии бисопрололом (В).

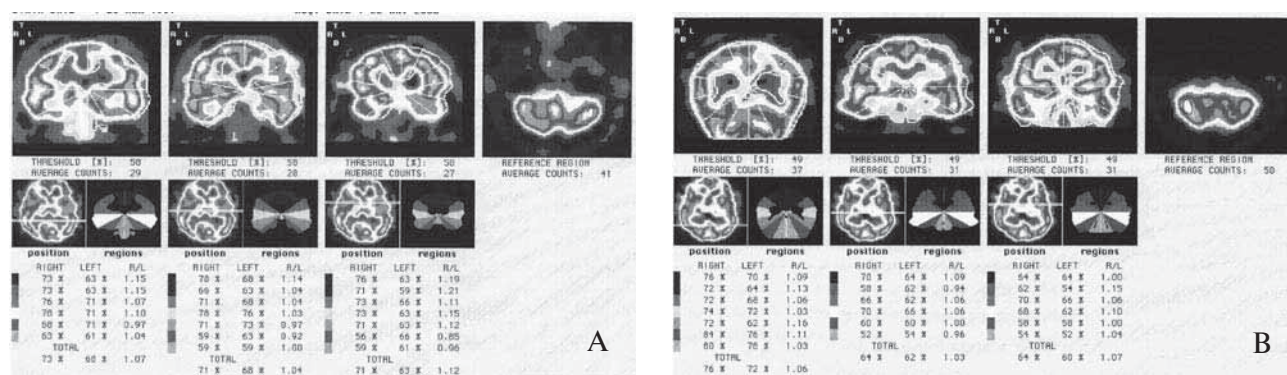


Рис. 2 Картина перфузии головного мозга пациента с МС и АГ до терапии бисопрололом + Актовегином® (А) и после 12 недель терапии бисопрололом + Актовегином® (В).

Литература

- Чазова И.Е., Мычка В.Б., Мамырбаева К.М. и др. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. Тер архив 2004; 6: 29-32.
- Bertel O, Marx B, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. Am J Med 1987; 82-92.
- Meyer JS, Rogers RL, Mortel RF. Prospective analysis of long-term control of mild hypertension in cerebral blood flow. Stroke 1985; 16(6): 985-90.
- Hares P, James IM, Griffith D. Effect of acebutolol on cerebral circulation of a man. Br J Clin Pharmacol 1977; 4: 373-5.
- Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С., Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва «Медицина» 1997; 237-9
- Fuijshima M, Ibayashi S, Fugii, K et al. Effects of long-term antihypertensive treatment on cerebral thalamic and cerebral blood flow in spontaneously hypertensive rats SHR. Stroke 1986; 17-5.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Br Med J 1998; 317: 713-9.
- Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1c, in non-insulin-dependent diabetics. J Cardivasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl. 11): s 96-9.
- Haneda T, Ido A, Fijikane T, et al. Effect of bisoprolol, a β_1 -selective β -blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. Jpn J Geriat 1998; 35:33-8.
- Asmar RG, Kerihuel JC, Girerd XJ, Safar ME. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamic hypertension. Am J Cardiol 1991; 68:61-4.
- Bell GI, Kanano JB, Buse CF, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters Diabetes Care 1990; 13: 198-208.
- Cushman SW, Wardzala LJ. Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. Apparent translocation of intracellular transport systems to the plasma membrane. J Biol Chem 1980; 255:4758-62.

Поступила 29/12-2005

Влияние акарбозы на сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

С.В. Недогода, В.А. Цома, И.Н. Барыкина, Г.В. Мазина, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, В.Б. Мычка¹, И.Е. Чазова¹

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград; ¹НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Acarbose effects on vascular stiffness in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

S.V. Nedogoda, V.A. Tsoma, I.N. Barykina, G.V. Mazina, U.A. Brel, T.A. Chalyabi, V.B. Mychka¹, I.E. Chazova¹

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

Цель. Оценить возможность коррекции скорости распространения пульсовой волны (СПВ) при лечении акарбозой больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Проведено открытое, клиническое исследование, в которое включены 45 пациентов (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте 18–60 лет включительно с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м², НТГ и повышением артериального давления (АД). Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 3 группы: группы активного лечения акарбозой по схеме в максимальной дозе 150 мг/сут. и в максимальной дозе 300 мг/сут. и группа неизменной предшествующей терапии. В каждой группе использовались немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению МТ — диета, повышение физической активности. Указанное лечение проводилось на протяжении 24 недель. У больных изучались динамика АД, показателей углеводного и липидного обменов, а также СПВ по сосудам различного калибра по протоколу исследования Complior с помощью прибора Colson.

Результаты. Терапия акарбозой не только улучшает показатели углеводного и липидного обменов, но и нормализует эластические свойства артерий у больных АГ с НТГ и избыточной МТ.

Заключение. У больных АГ в сочетании с НТГ и избыточной МТ назначение акарбозы в дозе 150–300 мг/сут. в дополнение к немедикаментозным методам коррекции приводит к нормализации показателя СПВ, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на эластичность сосудов крупного калибра.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе, избыточная масса тела, сосудистая жесткость, скорость распространения пульсовой волны, акарбоза.

Aim. To assess perspectives of pulse wave velocity (PWV) correction during acarbose treatment in patients with impaired glucose tolerance (IGT) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. An open clinical trial included 45 patients (18 males and 27 females) aged 18–60 years, with body mass index (BMI) > 25 kg/m², IGT, and elevated blood pressure (BP). After envelope method randomization, all patients were divided into three groups: active acarbose treatment groups (maximal dose 150 mg/d or 300 mg/d) and previous therapy group. In all groups, non-pharmaceutical lifestyle modification and weight control measures were performed (diet, increased physical activity). Treatment phase lasted for 24 weeks. Dynamics of BP, carbohydrate and lipid metabolism, PWV for vessels of various diameters, by Complior protocol and with Colson device, were registered.

Results. Acarbose treatment resulted not only in carbohydrate and lipid metabolism improvement, but also in artery elasticity improvement among overweight patients with IGT.

Conclusion. In patients with IGT and excess body weight, acarbose in doses of 150–300 mg/d, added to non-pharmaceutical intervention, was associated with PWV normalization, and could be regarded as a sign of beneficial acarbose influence on large vessel elasticity.

Key Words: Arterial hypertension, impaired glucose tolerance, overweight, vascular stiffness, pulse wave velocity, acarbose.

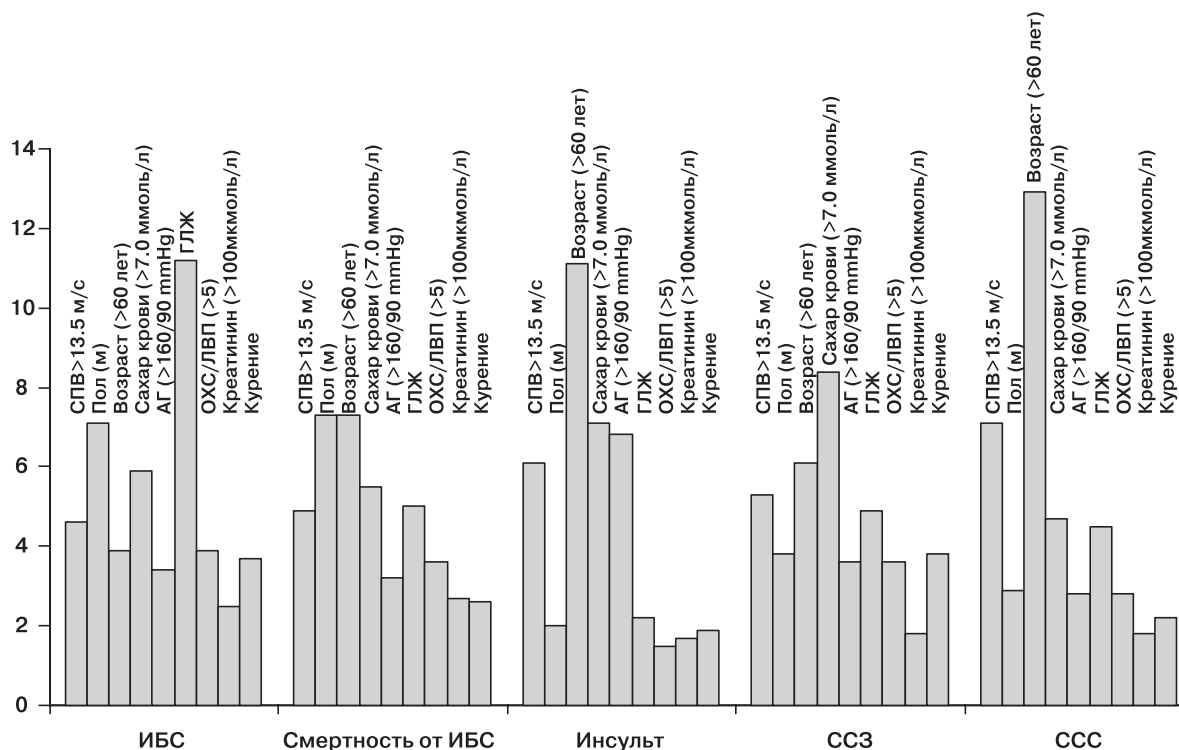
Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. от инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). В последнее время в центре внимания оказалась группа пациентов, у которых повышение артериального давления (АД) сочетается с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) [3,6]. В исследовании АПРЕЛЬ (Российская программа по изучению эффективности применения Акарбозы у Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией) было показано, что назначение акарбозы в дозе 150 и 300 мг/сут. оказывает благоприятное влияние на величину индекса массы тела (ИМТ), показатели углеводного и липидного обменов, а также вызывает снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) [9,11].

Во многих экспериментальных и клинических исследованиях доказано не только гиполипемическое, но и антиатерогенное действие акарбозы [7,10]. При лечении 1122 больных с НТГ акарбозой в дозе 300 мг/сут. на протяжении 3 лет было обнаружено, что прирост толщины интимы и меди сонных артерий у больных, по-

лучавших акарбозу, был на 50% меньше, чем в группе плацебо [4].

Таким образом, акарбоза способна опосредованно, прежде всего за счет нормализации МТ и уменьшения ИР, снижать АД и оказывать антиатеросклеротическое действие. В этой связи вполне логичной представляется попытка оценить влияние акарбозы на сосудистую жесткость.

Известно, что нарушение механических свойств артерий не только усугубляет функциональные — изменение активности эндотелина и оксида азота, и органические — гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, но является важным и самостоятельным ФР (рисунок 1) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1,2,8]. В настоящее время для оценки эластических свойств магистральных артерий используются такие показатели как растяжимость, жесткость, податливость, эластичность и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). При этом установлено, что повышение жесткости и увеличение СПВ обнаруживают уже на начальном этапе сердечно-сосудистого континуума. В настоящее время достоверно известно, что СПВ прямо коррелирует с уровнем



Примечание: ОХС/ЛВП — общий холестерин/липопротеиды высокой плотности.

Рис 1. Вероятность попадания в группу высокого риска ССО при АГ в зависимости от наличия сопутствующих ФР.

смертности от любых причин, в т.ч. и от ССЗ [8], поэтому коррекция ее нарушений может рассматриваться как важная «суррогатная» конечная точка при лечении АГ и атеросклероза.

В этой связи целью настоящего исследования стала оценка возможности коррекции СПВ при лечении акарбозой (Глюкобай®, БАЙЕР АГ, Германия) больных АГ с НТГ.

Материал и методы

В открытое, клиническое исследование были включены 45 пациентов (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте 18-60 лет включительно с ИМТ > 25 кг/м². НТГ определяли при ее уровне в плазме крови натощак < 7 ммоль/л и через 2 часа после перорального приема 75 мг глюкозы ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л. САД согласно критериям включения должно было быть в положении сидя ≥ 140 мм рт.ст. и < 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и < 100 мм рт.ст. В исследование допускалось включение пациентов, не принимавших антигипертензивные препараты. В то же время в ходе исследования антигипертензивная терапия у лиц, получавших ее, не менялась. Дизайн исследования представлен на рисунке 2. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 3 группы:

- «А-150» — группа активного лечения (диета+ акарбоза по схеме в максимальной дозе 150 мг/сут). (n=15);
- «А-300» — группа активного лечения (диета+ акарбоза по схеме в максимальной дозе 300 мг/сут.) (n=15);
- «К» — группа контроля (диета+неизменная предшествующая терапия) (n=15).

В каждой группе проводили немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению МТ — гипокалорийная диета с дефицитом в 500-600 ккал, рассчитываемая индивидуально для каждого больного + повышение физической активности.

По исходным демографическим и антропометрическим характеристикам сравниваемые группы пациентов не различались между собой (таблица 1).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), измерение СПВ, лабораторное обследование.

СМАД выполняли на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин., в ночные часы (23:00–7:00) — каждые 30 мин.

Определение СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудованные аналогичные таковым в исследовании Complior), который автоматически рассчитывал СПВ. Принцип действия этого прибора заключается в следующем: прибор регистрирует и анализирует форму пульсовой волны (ПВ) в сонной и бедренной артериях, а затем время задержки ПВ между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов, с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное ПВ измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная (КФ) СПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области, и каротидно-радиальная (КР) СПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое ПВ проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ оценивается как отношение D/t. Этот метод позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты и может использоваться в общей клинической практике для оценки индивидуального риска ССО у больных.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для определения достоверности изменений до и после лечения применяли парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Результаты

Через 24 недели на фоне соблюдения рекомендаций по диете и здоровому образу жизни, согласно данным СМАД, достоверное снижение среднесуточного САД и ДАД отсутствовало (таблица 2).

При лечении акарбозой в дозе 150 мг/сут. по данным СМАД (таблица 2) наблюдалось выраженное снижение среднесуточного САД и ДАД на 13,1% и 18,3% соответственно ($p < 0,05$), а при назначении 300 мг/сут. на 8,0% и 10,4% ($p < 0,05$).

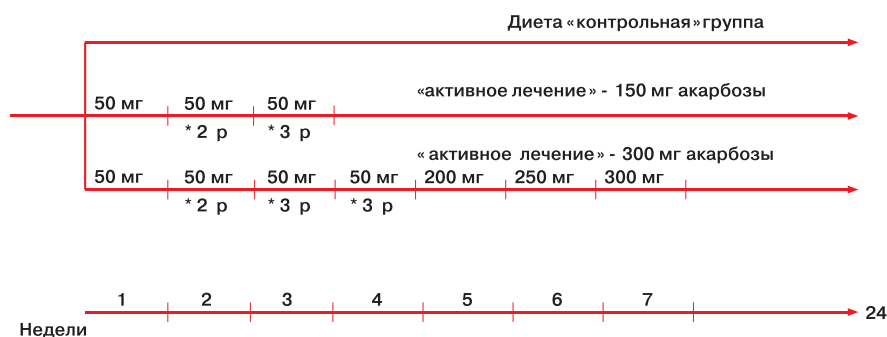


Рис. 2 Дизайн исследования.

Таблица 1

	Диета n = 15	A-150 n = 15	A-300 n = 15
ИМТ (кг/м ²)	31,1±3,9	33,6±4,1	30,9±4,2
ОТ/ОБ	0,89±0,11	0,91±0,11	0,92±0,11
САД (мм рт.ст.)	138,9±12,7	142,1±11,3*	142,3±11,9*
ДАД (мм рт.ст.)	92,6±8,1	93,6±8,6	91,1±7,9
Глюкоза натощак (ммоль/л)	6,2±0,7	6,2±0,8	6,3±0,8
Глюкоза постпрандиальная (ммоль/л)	8,9±0,9	9,1±0,9	9,2±0,9

Примечание: p<0,05 по сравнению с «К» группой; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер.

При этом достоверных изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) ни в одной из групп отмечено не было. Снижение АД наблюдалось на фоне уменьшения веса пациентов в группе «К» на 3,8 кг (p<0,05), в «А-150» – на 9,1 кг (p<0,05) и «А-300» группе – на 9,9 кг (p<0,05) от исходного.

Известно, что СПВ отражает состояние эластичности артерий, поскольку она в значительной степени зависит не только от отношения толщины стенки к их радиусу, но и от растяжимости сосудов [1]. В настоящем исследовании было выявлено, что выполнение комплекса немедикаментозных рекомендаций (таблица 3) сопровождается выраженным снижением КФ и КР СПВ на 8,5% и 5,7% соответственно, (p<0,05). При лечении акарбозой в дозе 150 мг/сут. наблюдалось снижение КФ и КР СПВ на 15,3% и 7,6% соответственно (p<0,05), а при назначении 300 мг/сут. на 15,5% и 9,2% соответственно (p<0,05). При межгрупповом анализе выявлено большее на 6,8% и 7% снижение КФ СПВ при назначении 150 и 300 мг/сут. акарбозы, соответственно, на фоне немедика-

ментозной терапии по сравнению только с проведением немедикаментозного лечения (достоверно по тесту Даннетта при α≥5%).

Крупномасштабные эпидемиологические исследования: Фремингемское и MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у больных АГ подтвердили, что первичная АГ часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного обменов, которые приводят к экспоненциальному росту риска развития ССО. На фоне диеты и терапии акарбозой 150 и 300 мг/сут. было отмечено достоверное снижение содержания глюкозы в крови натощак на 12,5%, 13,6% и 13,8% (p<0,05) соответственно. Обращает на себя внимание, что соблюдение рекомендаций по диете и здоровому образу жизни привело к значительному уменьшению концентрации ОХС и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) крови на 13,6% и 19,7% соответственно (p<0,05). На фоне приема акарбозы 150 и 300 мг/сут. данные показатели снизились на 9,8%, 16,9% (p<0,05) и 7,6%, 11,5% (p<0,05) соответственно; при этом наблюдалось максимальное снижение уровня триглицеридов

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при лечении акарбозой

Показатель	Диета (исходно/ 24 недели терапии)	Акарбоза 150 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)	Акарбоза 300 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)
САДсут., мм рт.ст.	152,0±6,4/ 140,5±10,6	153,0±4,8/ 132,0±10,4*	145,7±4,9/ 134,0±5,3*
ДАДсут., мм рт.ст.	92,5±3,5/ 89,5±7,7	97,0±7,7/ 79,3±10,5*	93,0±3,6/ 83,3±3,2*

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3

Изменение СПВ в процессе лечения акарбозой

Показатель	Диета (исходно/ 24 недели терапии)	Акарбоза 150 мг/сут. (исходно/ 24 недели терапии)	Акарбоза 300 мг/сут. (исходно/ 24 недели терапии)
СПВ КФ, м/с	11,7±1,6/ 10,7±1,3*	12,4±2,9/ 10,5±2,1*	10,3±2,4/ 8,7±2,1*
СПВ КР, м/с	10,5±2,2/ 9,9±1,8*	9, 2±2,3/ 8,5±2,2*	9,8±2,1/ 8,9±1,9*

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с исходными значениями.

(ТГ) и повышение ЛВП при приеме акарбозы 150 мг/сут. — на 23,9% и 46,3% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 4).

Обсуждение

Опубликованные результаты Российской программы АПРЕЛЬ [11] убедительно продемонстрировали, что акарбоза оказывает положительное влияние на такие факторы сердечно-сосудистого риска как избыточную МТ, постпрандиальную гипергликемию, повышение АД, нарушения липидного спектра крови.

Полученные результаты с использованием СМАД подтвердили, что назначение акарбозы на фоне антигипертензивной терапии оказывает дополнительный антигипертензивный эффект. При этом оба режима назначения акарбозы (150 и 300 мг/сут.) снижали САД и ДАД в достоверно большей степени, чем только немедикаментозные методы лечения. 24-недельная терапия акарбозой также оказала благоприятное влияние на липидный спектр крови и гликемию натощак. Межгрупповой анализ (тест Даннетта) выявил достоверность различий между группами пациентов на немедикаментозной терапии и принимавших акарбозу в дозе 150 и 300 мг/сут.

С позиций снижения риска ССО возможность улучшения эластических свойств сосудов среднего и крупного калибра при лечении акарбозой представляется весьма значимой. В настоящее время СПВ рассматривается как независимый предиктор риска ССО и развития микроальбуминурии [1]. Поэтому нормализация этого показателя, достигнутая у больных с НТГ и повышением АД, имеет большое практическое значение.

Несколько неожиданным, но принципиально важным, стало выраженное улучшение эластичности сосудов при немедикаментозной коррекции, причем, необходимо отметить, что

в этой группе антигипертензивный эффект лечения был наименьшим. По-видимому, такая динамика СПВ обусловлена тем, что этот показатель имеет тесную взаимосвязь с уровнем пульсового АД [1]. В группе «К» пациентов отмечено его максимальное снижение по сравнению с исходным уровнем на 8,5 ммрт.ст. vs 3,3 ммрт.ст. в «А-150» группе и 2 ммрт.ст. во «А-300» группе ($p < 0,05$). Однако максимальное снижение КФ и КР СПВ было достигнуто все же при лечении акарбозой, что обусловлено ее выраженным влиянием на показатели липидного и углеводного обменов. Обращает на себя внимание тот факт, что прием акарбозы в дозе 300 мг/сут. привел к практически полной нормализации показателей КФ и КР СПВ.

Улучшение эластичности сосудов крупного и среднего калибров при лечении акарбозой можно объяснить не только ее благоприятным влиянием на липидный спектр крови, но и позитивным действием на дисфункцию эндотелия [6], в частности через подавление активности протеинкиназы C [5] за счет уменьшения ИР.

В настоящем исследовании, как и в исследовании, АПРЕЛЬ [11] по влиянию на многие показатели — ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ, АД, прием акарбозы 150 мг/сут. был сопоставим и даже несколько превосходил по своей эффективности с приемом 300 мг/сут. Одним из возможных объяснений этого факта можно предположить отсутствие дозозависимого эффекта препарата у исследуемого контингента пациентов. Для окончательного ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, настоящее исследование показало, что 24-недельная терапия акарбозой на фоне немедикаментозного лечения сопровождается не только улучшением антропометрических параметров, снижением АД и улучшени-

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей при лечении акарбозой

Показатель	Диета (исходно/24 недели терапии)	Акарбоза 150 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)	Акарбоза 300 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)
ОХС, ммоль/л	6,5±1,2/ 5,6±0,8*	5,6±1,3/ 5,1±0,6*	6,2±1,6/ 5,7±1,1*
ТГ, ммоль/л	2,2±0,8/ 1,9±0,6*	2,4±1,6/ 1,8±1,3*	2,3±0,5/ 1,9±0,5*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,5±0,9/ 3,6±0,8*	3,7±1,0/ 3,1±0,7*	4,2±1,4/ 3,7±0,9*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,07±0,1/ 1,08±0,2*	0,8±0,2/ 1,2±0,32*	0,9±0,3/ 1,2±0,3*
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±0,6/ 5,8±0,4*	6,5±0,6/ 5,6±0,3*	6,8±0,7/ 5,9±0,6*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

ем липидного спектра крови, но и практически полным восстановлением эластичности сосудов крупного и среднего калибров.

Выводы

Назначение акарбозы в дозе 150 и 300 мг/сут. на фоне немедикаментозной терапии через 24

недели нормализует СПВ.

Восстановление нормальных эластических свойств сосудов происходит на фоне снижения АД и улучшения показателей липидного обмена при лечении акарбозой в дозе 150 и 300 мг/сут. на фоне немедикаментозной терапии.

Литература

1. Asmar R, Benetos A, London GM, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure* 1995; 4: 48-54.
2. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
3. Donahue R, Abbott R, Reed D, Yano K. Post-challenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. *Honolulu Heart Program Diabetes* 1987; 36: 689-92.
4. Hanefeld M, Chiasson J, Koehler C. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in the subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 1073-8.
5. Koya D, King G. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47(6): 859-66.
6. Nappo F, Esposito K. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patient: role of fat and carbohydrate meals. *JACC* 2002; 39: 1145-50.
7. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Разнообразие механизмов действия акарбозы и ее роль в профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин фармак тер* 2004; 13(4): 34-8.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Сеницын В.Е. и др. Расслабимость аорты при артериальной гипертензии. *Кардиология* 2001; 2: 59-65.
9. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Мамырбаева К.М., Чазова И.Е. Терапия акарбозой как профилактика множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома. *Артер гипер* 2003; 9(2): 51-4.
10. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Мамырбаева К.М., Чазова И.Е. Акарбоза — средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска у больных с метаболическим синдромом. *Клин фармак тер* 2003; 12(2): 43-9.
11. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первые результаты Российской программы по изучению эффективности применения Акарбозы у Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией («АП-РЕЛЬ») *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(6), ч. I: 66-73.

Поступила 26/01-2006

Немедикаментозное и медикаментозное воздействия на артериальную гипертензию у больных сахарным диабетом 2 типа

С.Г. Малишевский

Казанский государственный медицинский университет. Казань, Россия

Pharmaceutical and non-pharmaceutical antihypertensive therapy in Type 2 diabetes mellitus patients

S.G. Malishevsky

Kazan State Medical University. Kazan, Russia.

Цель. Изучить влияние антигипертензивной терапии на углеводный обмен у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. Обследованы 84 пациента с АГ, имеющих СД-2; мужчины и женщины в возрасте 45-78 лет (средний возраст $62,56 \pm 15,44$). Использованы следующие методы обследования: общеклинические – осмотр, антропометрия, определение индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления (АД) по методу Короткова, подсчет частоты сердечных сокращений, электрокардиография, общие анализы крови и мочи, определение липидного спектра, гликемии, уровня инсулина натощак, теста толерантности к глюкозе, креатинина.

Результаты. У всех больных достоверно уменьшались показатели систолического (САД) ($p=0,001$), диастолического (ДАД) АД ($p=0,001$). В I группе (ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$) по прошествии 6 месяцев произошло снижение среднего САД со 160,9 мм рт.ст. до 145 мм рт.ст.; среднего ДАД с 94,8 мм рт.ст. до 86,8 мм рт.ст. Во II группе (ИМТ = $30-35 \text{ кг/м}^2$) в начале лечения среднее САД составляло 160,8 мм рт.ст., к концу исследования снизилось до 144,5 мм рт.ст.; среднее ДАД – 97,3 и 88 мм рт.ст. соответственно. В III группе (ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$) произошло снижение среднего САД со 167,9 мм рт.ст. до 148,9 мм рт.ст.; Среднего ДАД – с 99,8 мм рт.ст. до 87,6 мм рт.ст. Во всех трех группах динамика содержания глюкозы и холестерина оказалась несущественной.

Заключение. У пациентов с СД-2, принимающих сахароснижающие препараты, антигипертензивная терапия не оказывает существенного влияния на углеводный обмен. Достоверное снижение уровня холестерина наблюдается у пациентов, находившихся на строгой диете с исключением жиров и ограничением легкоусвояемых углеводов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, избыточный вес, лечение немедикаментозное и медикаментозное.

Aim. To study antihypertensive therapy effects on carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension (AH) and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. In total, 84 AH and DM-2 patients were examined: males and females aged 45-78 years (mean age 62.56 ± 15.44 years). General physical examination, anthropometry, body mass index (BMI) calculation, blood pressure (BP), heart rate measurement, electrocardiography, general blood and urine assays, glucose tolerance test were performed; lipid profile, glycemia, fasting insulin, creatinine levels were measured.

Results. In all participants, systolic and diastolic BP (SBP, DBP) levels decreased ($p=0.001$; $p=0.001$, respectively). Six months later, in Group I (BMI < 30) mean SBP decreased from 160.9 to 145 mm Hg; mean DBP – from 94.8 to 86.8 mm Hg. In Group II (BMI $30-35$) these figures were 160.8 to 144.5 mm Hg, and 97.3 to 88 mm Hg, respectively. In Group III (BMI > 35), they were 167.9 to 148.9 mm Hg, and 99.8 to 87.6 mm Hg, respectively. In all three groups, glucose and cholesterol dynamics was not significant.

Conclusion. In DM-2 patients receiving hypoglycemic agents, antihypertensive therapy did not affect carbohydrate metabolism. Significant cholesterol level decrease was observed in patients on strict fat-free and low-carbohydrate diet.

Key words: Arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, excess weight, pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment.

© Малишевский С.Г., 2006

Тел.: (8432) 36-20-59, 66-16-83

Факс: (8432) 38-41-20

e-mail: semen78@list.ru

Введение

Проблема артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) находится в центре внимания клиницистов в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и высокой смертностью у этой категории больных по сравнению с общей популяцией.

В настоящее время 146,8 млн. людей в мире страдают СД-2, что составляет 2,1%, и по прогнозам ученых к 2010г может превысить 3%, т.е. >215 млн. человек [1]. Высокий риск сосудистых осложнений дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить СД-2 к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [1]. Каждые 6-7 пациентов из 10 погибают от сердечно-сосудистой патологии, что в 2-4 раза выше, чем в общей популяции. В 60% случаев смертность у больных СД-2 наступает от сердечно-сосудистых расстройств и в 10% — от цереброваскулярных осложнений [1]. АГ страдают до 80% больных СД-2; у этих больных увеличен риск смертности и снижена продолжительность жизни на 1/3 [2]. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД-2 в 2-4 раза превышает таковую у пациентов без СД-2, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в 6-10, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 4-7 раз, и хуже прогноз. Если в настоящее время СД-2 является лишь одной из 10 главных причин смертности, то к 2010г вызванные им осложнения могут стать одной из главных проблем здравоохранения [3].

Известно, что существует значительная положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и величиной артериального давления (АД) [4]. Благоприятное влияние снижения ИМТ на уровень АД продемонстрировано в ряде крупных, многоцентровых исследований. В исследовании ТОНП-1 (Trials Of Hypertension Prevention — I) [5] участвовали > 560 пациентов в возрасте 30-54 лет. Уменьшение МТ в результате активных профилактических мер через 18 месяцев наблюдения составило в среднем 3,9 кг, что сопровождалось снижением диастолического АД (ДАД) на 2,3 мм рт.ст. и систолического АД (САД) на 2,9 мм рт.ст. Другое исследование ТАИМ (Trial of Antihypertensive Interventions and Management) [6], показало, что антигипертензивный эффект снижения МТ на $\geq 4,5$ кг сравним с эффективностью назначения хлорталидона или атенолола. Эффек-

тивность немедикаментозных методов лечения продемонстрирована в исследовании ТОМНС (Treatment Of Mild Hypertension Study) [7]. После 4 лет наблюдения в группе больных, принимавших плацебо вместо антигипертензивных препаратов, наблюдалось снижение САД на 9,1 мм рт.ст. и ДАД на 8,6 мм рт.ст. у тех из них, МТ которых уменьшилась на 4,5 кг. На основании вышеприведенных исследований и ряда других работ был сделан вывод о том, что для улучшения клинического статуса больных с ожирением и АГ необязательно снижение МТ до идеальных значений, достаточно уменьшить ее всего лишь на 5-10% от исходной.

Ряд авторов отмечает негативное влияние тиазидовых диуретиков и β -адреноблокаторов на липидный метаболизм при лечении АГ у людей с избыточной МТ [4]. В течение длительной терапии другими классами антигипертензивных препаратов первого выбора значимые изменения в содержании общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) отсутствовали [4].

Имеются противоречивые данные по влиянию антигипертензивной терапии на углеводный обмен у пациентов с СД-2.

Материал и методы

Обследованы 84 пациента с АГ и сопутствующим СД-2; мужчины и женщины в возрасте 45-78 лет (средний возраст $62,56 \pm 15,44$); из них гипертоническую болезнь (ГБ) II стадии имели 74 пациента, III стадии — 10.

Были использованы следующие методы исследования: общеклинические — осмотр, антропометрия, определение ИМТ, измерение АД по методу Короткова и подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиография, общие анализы крови и мочи, определение липидного спектра, гликемии, содержания инсулина натощак, теста толерантности к глюкозе, креатинина.

Все больные находились на одинаковой терапии: индапамид в дозе 1,5 мг/сут и квинаприл — 20 мг/сут. Исследование продолжалось шесть месяцев. Средний ИМТ = 30, среднее САД составляло 158 мм рт.ст., среднее ДАД — 94 мм рт.ст., средняя ЧСС — 70 сокращений в минуту. Также использовалось немедикаментозное лечение, предусматривающее диету с исключением жиров, ограничением соли и легкоусвояемых углеводов.

На основании результатов ИМТ больные были разделены на 3 группы: ИМТ <30, 30-35 и >35 кг/м².

I группу составили 37 пациентов с ИМТ < 30 кг/м²; среди них 9 мужчин и 28 женщин, средняя продолжительность АГ — 23 ± 19 лет. ГБ II стадии — 32, III стадии — 5 больных; сопутствующие заболевания: 4 — ИМ, 1 — наджелудочковая тахикардия (НЖТ), 1 — инсульт (МИ) и 1 случай синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта; средний возраст $59,5 \pm 15,5$ лет; в среднем ИМТ был равен $27,6 \pm 2$ кг/м², средняя ЧСС — $71,8 \pm 17,8$ уд/мин.

Во II группу вошли 27 пациентов с ИМТ в диапазоне 30–35 кг/м²; из них 2 мужчин и 25 женщин, продолжительность АГ в среднем – 23,7±20,5 лет; ГБ II стадии – 25, III стадии – 2 больных; среди сопутствующей патологии отмечено 2 случая перенесенного ИМ; средний возраст – 60±13 лет; в среднем ИМТ составлял 31,8±1,8 кг/м², ЧСС – 72±12 уд/мин.

III группа, где ИМТ > 35 кг/м², насчитывала 20 больных, 1 мужчина и 19 женщин, средняя продолжительность АГ составила 20±14 лет, средний возраст пациентов – 58,3±6,3 года. ГБ II стадии – 17, III стадии – 3 пациента; сопутствующая патология – 3 случая ИМ; в среднем ИМТ – 38±3 кг/м², ЧСС – 73,3±10,7 уд/мин.

Результаты

В I группе с (ИМТ < 30 кг/м²) по прошествии 6 месяцев произошло снижение среднего САД со 160,9 мм рт.ст. до 145 мм рт.ст. (p=0,0001); среднего ДАД – с 94,8 мм рт.ст. до 86,8 мм рт.ст. (p=0,001). Динамика ТГ оказалась следующей: 1,9 ммоль/л в начале и 1,8 ммоль/л в конце лечения (p=0,7). Во всех трех группах содержание глюкозы в среднем составило 5,8 ммоль/л и существенно не изменялось на протяжении всего исследования. На протяжении лечения диету соблюдали 32 пациента (86,5%).

Во II группе с ИМТ = 30–35 кг/м² в начале лечения среднее САД составляло 160,8 мм рт.ст. и к концу исследования снизилось до 144,5 мм рт.ст. (p=0,001); среднее ДАД 97,3 и 88 мм рт.ст. соответственно (p=0,001). ТГ повысились с 1,4 ммоль/л до 1,9 ммоль/л (p=0,1). Диеты придерживались 23 пациента (85,2%).

В III группе с ИМТ > 35 кг/м² произошло снижение среднего САД со 167,9 мм рт.ст. до 148,9 мм рт.ст. (p=0,001), среднего ДАД с 99,8 мм рт.ст. до 87,6 мм рт.ст. (p=0,0001). ТГ – 1,5 ммоль/л в начале и 1,5 ммоль/л – в конце исследования (p=0,7). Диеты придерживались 12 больных (34,3%).

Во всех трех группах достоверно уменьшались показатели САД (p=0,001), ДАД (p=0,001). В группе с ИМТ=30–35 кг/м² достоверно увеличилась окружность талии (ОТ) (p=0,014). В I

группе значимо уменьшилась концентрация ОХС (p=0,042) (таблица 1).

Группы по ИМТ значимо различались только по изменению ОТ. Во II группе с ИМТ 30–35 кг/м² она увеличилась больше (на 4 см), чем в I и III группах (p=0,014). Группы пациентов слабо различались по средней разности уровня ТГ. В группе с ИМТ < 30 кг/м² он убывал на 0,1 ммоль/л (p=0,7), а у пациентов с ИМТ 30–35 кг/м² в среднем возрастал на 0,5 ммоль/л (p=0,1). В III группе с ИМТ > 35 кг/м² концентрация ТГ в среднем незначительно снижалась на 0,6 ммоль/л (p=0,7). Учитывая, что у этой группы больных существует высокий риск развития ССО – АГ в сочетании с СД-2, было бы не этично оставить таких пациентов без медикаментозного лечения. Но в контрольной группе медикаментозное лечение было не последовательным, часто меняющимся, и не приводило к достижению целевого АД.

Обсуждение

В результате комплексной антигипертензивной терапии во всех трех группах значимо снизились показатели САД (p=0,0001) со 158 до 133 мм рт.ст., ДАД (p=0,001) с 94 до 80 мм рт.ст., ИМТ в среднем сократился с 30 до 28 (p=0,7). Благоприятное влияние снижения ИМТ на АД подтверждается в ряде крупных, многоцентровых исследований – ТОНР-1, ТАИМ, ТОМHS [5,7]. У тучных пациентов в ходе липолиза 1 кг подкожной жировой клетчатки образуется 1,1 кг воды. Таким образом, у больных АГ с избыточной МТ высокие цифры АД часто обусловлены повышенным объемом жидкой части крови. Становится понятным, почему при уменьшении ИМТ снижается уровень АД. На каждый потерянный кг веса САД падает на 1,6 мм рт.ст., а ДАД на 1,3 мм рт.ст. [8].

Антигипертензивная терапия не оказала существенного влияния на уровень глюкозы – 5,8 ммоль/л в начале и в конце исследования.

Таблица 1

Динамика САД, ДАД, ОХС и ТГ в трех исследуемых группах

	ИМТ < 30 кг/м ²		ИМТ = 30–35 кг/м ²		ИМТ > 30 кг/м ²	
	1 визит	5 визит	1 визит	5 визит	1 визит	5 визит
САД	160,9	145,0	160,8	144,5	167,9	148,9
ДАД	94,8	86,8	97,3	88,0	99,8	87,6
ОХС	7,1	6,1	6,2	5,9	6,7	6,1
ТГ	1,9	1,8	1,4	1,9	1,5	1,5

Эти результаты также подтверждаются данными других исследований [9,10].

В группе с ИМТ < 30 имела место тенденция к снижению содержания ТГ с 1,9 до 1,8 ммоль/л ($p=0,7$). Отмечалось значимое уменьшение ОХС с 7,1 до 6,1 ммоль/л ($p=0,042$). Вероятно, это связано с тем, что большинство пациентов этой группы (86,5%) находились на строгой диете с исключением жиров, соли и ограничением легкоусвояемых углеводов. Подтверждается эффективность низкокалорийной диеты наряду с физическими упражнениями в отношении уменьшения объема висцерального и подкожного жира [11]. Антигипертензивная

терапия, как отмечалось, не вызывает значительных изменений в содержании ОХС, ТГ и ЛНП [4,12].

Заключение

У пациентов с СД-2, принимающими сахароснижающие препараты, антигипертензивная терапия (индапамид и квинаприл) не оказывает существенного влияния на углеводный обмен.

Достоверное снижение уровня ОХС наблюдается у пациентов, находившихся на строгой диете с исключением жиров и ограничением легкоусвояемых углеводов.

Литература

1. Bartol T. Diabetes Updates. Programs and abstracts of the National Conference for Nurse Practitioners; 2002 November 3-6; Nashville, Tennessee. Sessions 305, 317, 406.
2. Misbin RI. Beneficial effects of a mild exercise programme on hypertriglyceridaemia, glucose tolerance and hyperinsulinaemia in obese patients [letter] SO. Diabetologia 1983; 25(4): 375.
3. Wysocki J, Belowski D, Kalina M, et al. Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42(4): 212-7.
4. Willerson JT, Jay NC. Cardiovascular medicine, second ed. 2000; 1498, 1523.
5. Batey DM, Kaufmann PG, Raczyński JM, et al. Stress management intervention for primary prevention of hypertension: detailed results from Phase I of Trials of Hypertension Prevention (TOHP-I). SO - Ann Epidemiol 2000; 10(1): 45-58.
6. Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman AS, et al. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. J Arch Intern Med 1992; 152(1): 131-6.
7. Ganguli MC, Grimm RH Jr, Svendsen KH, et al. Higher education and income are related to a better Na:K ratio in blacks: baseline results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) data. SO - Am J Hypertens 1997; 10(9 Pt 1): 979-84.
8. Stessen J, Fagard R, Lijnen R, Amery A. Body weight, sodium intake and blood pressure. J Hypertens 1989; 7(Suppl. 1): S19-23.
9. Basile J, Johnson RH. VA Medical Center, and the Medical University of South Carolina, Charleston, SC. Analysis of Recent Papers in Hypertension. J Clin Hypertens 2001; 3(1): 54-9.
10. Hunsicker LEJ, Pain LG, Ronde RP. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 1456-8.
11. Kopelman PG. The effects of weight loss treatments on upper and lower body fat. J Obesity 1997; 21(8): 619-73.
12. Weidmann P, Uehlinger DE, Gerber A. Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. J Hypertens 1985; 3(4): 297-306.

Поступила 24/01-2005

Особенности состояния системы гемостаза на этапах развития и прогрессирования хронического легочного сердца

А.И. Чесникова

Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Hemostasis at various stages of chronic pulmonary heart development

A.I. Chesnikova

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Изучить состояние системы гемостаза и реологии крови у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при развитии хронического легочного сердца (ХЛС) и прогрессировании сердечной недостаточности (СН).

Материал и методы. Обследованы 54 больных ХОБЛ, средний возраст $56,3 \pm 8,2$ года: 1 группа – 17 больных ХОБЛ без ХЛС, 2 группа – 17 больных с ХОБЛ и компенсированным ХЛС, 3 группа – 20 больных с ХОБЛ, ХЛС и ХСН. Группу контроля составили 16 здоровых лиц. Определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: количество тромбоцитов, спонтанную агрегацию тромбоцитов, индуцированную агрегационную активность тромбоцитов и способность тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации; плазменного гемостаза: коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев; реологии крови: величину гематокрита, свободную седиментацию эритроцитов, агрегацию эритроцитов.

Результаты. У больных ХОБЛ развивался хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) в стадии умеренной декомпенсации, приводящий к нарушениям микрогемодикуляции. В формировании ХЛС установлена роль прогрессивно нарастающего микротромбогенеза в кровотоке больных ХОБЛ, способствующего усилению нарушений микроциркуляции в легких и прогрессированию легочной гипертензии. У больных с ХЛС и ХСН состояние системы гемостаза характеризовалось наличием ДВС-синдрома в стадии выраженной декомпенсации, на локальном органном уровне наблюдалось резкое снижение компенсаторных возможностей вторичного фибринолиза.

Заключение. В исследовании продемонстрирована ведущая роль системы гемостаза в развитии ХЛС и прогрессировании ХСН у больных ХОБЛ. Дисбаланс между активностью микротромбообразования и вторичным органным фибринолизом можно рассматривать как маркер развития ХСН у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, сердечная недостаточность, система гемостаза, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, микрогемодикуляция.

Aim. To study hemostasis and blood rheology in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), during chronic pulmonary heart (CPH) development and heart failure (HF) progression.

Material and methods. In total, 54 COPD patients (mean age 56.3 ± 8.2 years) were examined: Group I – 17 COPD patients without CPH; Group II – 17 COPD patients with compensated CPH; Group III – 20 COPD patients with CHD and chronic HF (CHF). Control group consisted of 16 healthy volunteers. Vascular-platelet hemostasis parameters: platelet number, spontaneous platelet aggregation, induced aggregation activity and disaggregation potential; plasma hemostasis: coagulation, anticoagulation, and fibrinolysis components; blood rheology: hematocrit, free red cell sedimentation, red cell aggregation – were measured.

Results. In COPD patients, moderately decompensated chronic syndrome of disseminated intravascular coagulation (DIC syndrome), leading to microcirculation pathology, was observed. In CPH pathogenesis, microthrombogenesis progression, pulmonary microcirculation abnormalities, pulmonary hypertension progression play an important role. In patients with COPD and CPH, hemostasis was characterized by decompensated DIC syndrome. Compensatory potential of secondary fibrinolysis was substantially decreased at local, organ level.

Conclusion. The study demonstrated a leading role of hemostasis in CPH pathogenesis and CHF progression among COPD patients. Disbalance between microthrombosis and secondary organ fibrinolysis could be regarded as CHF marker in COPD individuals.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary heart, heart failure, hemostasis system, disseminated intravascular coagulation syndrome, microhemocirculation.

© Чесникова А.И., 2005
Тел.: (863) 2-22-04-25
e-mail: annakard@yandex.ru

В последние годы в Российской Федерации увеличивается число больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что, бесспорно, связано с ухудшением социально-экономической, экологической обстановки и с большой распространенностью курения в стране. В связи с этим растет актуальность проблемы хронического легочного сердца (ХЛС), которое неизбежно появляется при прогрессировании ХОБЛ и в дальнейшем определяет судьбу больного.

Известно, что формирование ХЛС у больных ХОБЛ протекает на фоне выраженных изменений функционального состояния системы гемостаза [5,6]. Литература содержит достаточно данных о развитии компенсаторного эритроцитоза, полицитемии, повышении вязкости крови на фоне гипоксемии у больных ХОБЛ [1,3]. Установлено, что обострение воспалительного процесса в легких, интоксикация, повышение давления в малом круге кровообращения (МКК), влияние на сосудистую стенку биологически активных веществ приводят к образованию микротромбозов с нарушением регионарного кровотока [7,9]. Однако, несмотря на очевидность патогенетической роли системы гемостаза в формировании и прогрессировании ХЛС, существует явный дефицит, фрагментарность и противоречивость информации о состоянии гемостатических и реологических свойств крови у данной категории больных.

В связи с этим, целью настоящей работы стало изучение состояния системы гемостаза и реологии крови у больных ХОБЛ при развитии ХЛС и прогрессировании сердечной недостаточности (СН).

Материал и методы

Обследованы 54 больных ХОБЛ, средний возраст $56,3 \pm 8,2$ года. 1 группу составили 17 больных ХОБЛ без ХЛС, 2 группу – 17 пациентов с ХОБЛ и компенсированным ХЛС, 3 группу – 20 больных ХОБЛ с ХЛС и СН. Группа контроля состояла из 16 здоровых лиц (средний возраст $34,8 \pm 6,4$ года).

Наряду с оценкой общеклинических данных, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), результатов электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) (для верификации диагноза ХЛС) изучалось состояние системы гемостаза. Для этого определяли параметры сосудисто-тромбоцитарного, первичного гемостаза, плазменного, вторичного гемостаза – коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев, а также реологии крови.

Многолетний опыт клинико-лабораторного обследования больных по схеме развернутой гемостазиограммы дал возможность выделить ряд наиболее показательных тестов, характеризующих все звенья системы гемостаза.

Для характеристики первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли следующие показатели: количество тромбоцитов с помощью электронного счетчика форменных элементов крови «Picoscale», Венгрия; спонтанную агрегацию тромбоцитов (сАТр) по методу Wu и Ноак в модификации Тарасовой Н.И.; аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов (иАТр) и способность тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации по методу Балуды В.П. с последующим подсчетом одиночных тромбоцитов с помощью электронного счетчика «Picoscale» [1]. Состояние коагуляционного звена плазменного гемостаза оценивали, определяя содержание фибриногена (ФГ) по методу Parfentjev, et al., ФГ Б методом Ломазовой Х.Д., фибрин-мономерных комплексов методом Godal в модификации Лычева В.Г., растворимого фибрина – тест Lipinski B, et al. Для анализа антикоагуляционной активности крови изучали содержание свободного гепарина крови по Баркагану З.С., Баркагану Л.З. и активность антитромбина III методом Hensen, Loeliger в модификации Бишевского К.М. О фибринолитической активности (ФЛА) судили на основании результатов следующих исследований: определение общей ФЛА по времени лизиса эуглобулинового сгустка плазмы согласно методу Kowalski E, Kopek M, et al., продуктов деградации ФГ и фибрина методом Nanningo L, Guest C. Неферментативную ФЛА оценивали по содержанию комплекса фибриноген-гепарин по методу Воробьева В.Б., Голубенковой Н.И. Для оценки состояния реологии крови устанавливали величину гематокрита, свободную седиментацию эритроцитов, рассчитывали агрегацию эритроцитов (АЭр).

При статистической обработке результатов использовали программу «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». Количественные значения представлены в виде $M \pm SE$, где M – среднее, SE – ошибка среднего. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов показал, что у больных ХОБЛ наблюдались выраженные изменения параметров системы гемостаза по сравнению с соответствующими данными у лиц контрольной группы (таблица 1).

У больных 1 группы зафиксировано статистически достоверное увеличение сАТр в 2,8 раза ($p=0,000$), АДФ-иАТр – на 37,4% ($p=0,000$), уменьшение способности тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации на 31,8% ($p=0,000$). При этом количество тромбоцитов достоверно не отличалось. Представленные изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза указывали на то, что кровоток больных ХОБЛ наводнен прочными тромбоцитарными агрегатами, причем одиночные тромбоциты в кровотоке обладали высокой потенциальной способностью к дальнейшей агрегации. Однако процесс активного потребления тромбоцитов из кровотока в ходе образования тромбоцитарных агрегатов не сопровождался тромбоцито-

Таблица 1

Динамика показателей гемостазиограммы у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС и ХСН

Показатели гемостазиограммы	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
сАТр, %	9,07±0,20	25,04±1,49•	32,04±1,55•*	26,14±1,55•**
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %	23,07±0,52	15,74±1,05•	11,10±0,98•*	10,86±1,11•*
ФГ Б, г/л	0,78±0,01	3,04±0,19•	5,50±0,44•*	4,83±0,46•*
Фибрин-мономеры, г/л	0,18±0,01	1,49±0,12•	1,99±0,15•*	1,98±0,15•*
Растворимый фибрин, г/л	0,68±0,01	1,61±0,23•	2,33±0,25•*	2,01±0,16•*
Гепарин, мг%	0,35±0,01	0,28±0,01•	0,25±0,01•	0,18±0,01•***
Антитромбин III, %	95,27±1,16	77,93±1,22•	68,09±2,46•*	56,07±1,59•***
Общая ФЛА, мин.	162,00±6,44	221,14±13,10•	225,91±16,45•	302,64±13,5•***
Продукты деградации ФГ и фибрина, г/л	0,10±0,02	0,22±0,06•	0,46±0,09•*	0,23±0,02•**
ФГ-гепарин, г/л	0,46±0,01	1,87±0,24•	2,73±0,17•*	2,35±0,18•
Свободная седиментация эритроцитов, мм	54,93±0,26	40,16±2,01•	40,91±1,14•	50,36±2,03•***
АЭр, %	9,63±0,10	20,22±1,03•	27,28±1,38•*	20,84±1,30•**

Примечание: • - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой 1, ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

пением, количество тромбоцитов достоверно не изменялось, что косвенно свидетельствовало о повышенном латентном компенсаторном тромбоцитозе у больных ХОБЛ.

Анализ показателей плазменного гемостаза позволил выявить выраженные изменения со стороны коагуляционного, антикоагулянтного, фибринолитического звеньев у больных 1 группы в сравнении с соответствующими показателями в группе контроля. При оценке состояния коагуляционного звена гемостаза у больных ХОБЛ отмечено увеличение содержания ФГ Б в 3,9 раз, фибрин-мономерных комплексов — в 8,3 раза, растворимого фибрина — в 2,4 раза по сравнению с контролем. Обнаруженное высокое содержание «паракоагуляционных» факторов свидетельствовало об активном внутрисосудистом свертывании у больных ХОБЛ. Согласно данным литературы, одной из основных причин активации внутрисосудистого свертывания является тканевой тромбопластин, выделяющийся из зоны обструкции бронхов в кровоток [1]. Известно, что в зоне обструкции, как на активном поле, агрегируют кровяные пластинки, что также инициирует внутрисосудистую коагуляцию. Готовность крови к тромбообразованию — компенсаторная реакция, направленная на ограничение тканей от зоны воспаления [2,4,8]. Вместе с тем, содержание ФГ у больных 1 группы достоверно не отличалось от такового у больных группы контроля. Сохранение нормального уровня ФГ в крови при активном внутрисосудистом свертывании можно рассматривать, как

свидетельство латентного характера коагулопатии потребления и наличия повышенной компенсаторной продукции ФГ у больных ХОБЛ, которая равна его потреблению.

Следует отметить, что у больных 1 группы наблюдалось статистически достоверное уменьшение содержания свободного гепарина на 20% ($p=0,000$) и снижение активности антитромбина III на 18,2% ($p=0,000$). Такие изменения указывали на уменьшение антикоагуляционного потенциала крови у больных ХОБЛ, что, по-видимому, связано с высокой степенью потребления свободного гепарина и антитромбина III в процессе внутрисосудистого свертывания.

Особого внимания заслуживают данные о состоянии фибринолитического звена плазменного гемостаза, поскольку именно состоянием системы фибринолиза (ФЛ) определяется формирование внутрисосудистых микросгустков или микротромбов. У больных ХОБЛ общая ФЛА снижена на 36,5% ($p=0,000$) в сравнении с контролем, что указывало на возможность образования в их периферическом кровотоке микротромбов. Однако при сниженной общей ФЛА в кровотоке больных ХОБЛ наблюдался рост содержания продуктов деградации ФГ и фибрина в 2,2 раза ($p=0,045$). Это противоречие, по-видимому, можно объяснить активацией локального легочного вторичного ФЛ за счет высвобождения в кровотоке легочной тканью активаторов плазминогена при гипоксии, а также за счет привлечения части компонентов системы ФЛ периферического кровотока для усиления вторичного ФЛ в брон-

холегочной ткани. Активный локальный ФЛ, вероятно, направлен на восстановление легочного кровообращения и устранение гипоксемии.

Повышение у больных ХОБЛ неферментативного ФЛ за счет увеличения содержания комплекса фибриноген-гепарин в кровотоке в 4,1 раза ($p=0,000$) является также компенсаторной реакцией на микротромбогенез в легких.

Кроме нарушений гемостатических свойств процессу внутрисосудистого микротромбообразования у больных ХОБЛ способствовали изменения реологии крови. У больных 1 группы наблюдалось увеличение гематокрита (Ht) на 15,9% ($p=0,000$), повышение АЭр в 2,1 раза ($p=0,000$), уменьшение свободной седиментации эритроцитов на 26,9% ($p=0,000$) по сравнению с соответствующими показателями у больных контрольной группы. По-видимому, увеличение Ht вызвано нарастанием эритроцитоза в ответ на потребление эритроцитов в ходе микротромбообразования и повышение эндогенной интоксикации за счет продуктов зон воспаления и обструкции. Снижение свободной седиментации эритроцитов косвенно свидетельствовало об увеличении вязкости крови у больных ХОБЛ. Снижение текучих свойств крови, повышение эритроцитоза способствовали активной агрегации эритроцитов, приводящей к образованию микроструктур из эритроцитов («сладж-феномен»), которые затрудняют кровоток в микрососудах. Микрогемодинамические расстройства способствовали микротромбообразованию.

Таким образом, анализ представленных данных позволил диагностировать у больных ХОБЛ хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) в стадии умеренной декомпенсации, иными словами, наводнение кровотока микротромбами способствовало нарушениям в системе микрогемоциркуляции.

На уровне легочного кровотока, по-видимому, развивался хронический ДВС-синдром в стадии усиленной компенсации. Можно считать, что повышенная активность локального легочного ФЛ направлена на лизис микротромбов и восстановление легочной микрогемодинамики с целью устранения гипоксии в легочном кровотоке и гипоксемии тканей у больных ХОБЛ.

Анализ полученных результатов у больных с компенсированным ХЛС (2 группа) позволил обнаружить более выраженные изменения показателей системы гемостаза по сравнению с та-

ковыми у больных ХОБЛ без ХЛС. У больных 2 группы регистрировалось более значительное увеличение сАТр на 27,9% ($p=0,004$) и уменьшение дезагрегации тромбоцитарных агрегатов на 29,5% ($p=0,004$) в сравнении с показателями у больных 1 группы. Однако дальнейшее усиление потребления кровяных пластинок из кровотока больных с компенсированным ХЛС в ходе более активного образования тромбоцитарных агрегатов не сопровождалось тромбоцитопенией, что можно объяснить более выраженным, чем у больных ХОБЛ, латентным вторичным тромбоцитозом.

Развитие ХЛС у больных ХОБЛ, вероятно, связано с интенсификацией процесса внутрисосудистого микротромбообразования, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания в крови больных 2 группы «продуктов» паракоагуляции: ФГ Б на 80,9% ($p=0,000$), фибрин-мономеров на 33,6% ($p=0,015$), растворимого фибрина на 44,7% ($p=0,005$) по сравнению с показателями у больных 1 группы.

Следует отметить, что усиление процесса микротромбообразования компенсаторно усиливало активность лишь со стороны неферментативного ФЛ — содержание фибриноген-гепариновых комплексов увеличивалось на 45,9% ($p=0,011$) в сравнении с аналогичным показателем у больных 1 группы, что, возможно, и поддерживало активность общей фибринолитической системы на характерном для больных ХОБЛ уровне.

На активизацию внутрисосудистого микротромбообразования у больных с компенсированным ХЛС указывало и более усиленное, чем у больных 1 группы, потребление антикоагулянтных факторов, о чем позволяет судить достоверное снижение содержания антитромбина III на 12,6% ($p=0,001$), а также тенденция к снижению содержания свободного гепарина в крови ($p=0,102$). Подтверждением усиления внутрисосудистого микротромбообразования у больных с ХЛС послужило также значительное повышение содержания «продуктов» деградации ФГ и фибрина — в 2,1 раза в сравнении с показателем у больных 1 группы и в 4,6 раз в сравнении с данными группы контроля, что в условиях пониженной общей ФЛА в генерализованном кровотоке можно объяснить компенсированным повышением локального органного вторичного ФЛ, направленного на устранение нарушений микрогемодинамики.

В условиях тесной взаимосвязи функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем наводнение кровотока микротромбами, очевидно, способствовало тромбированию сосудов микроциркуляторного русла миокарда и последующему развитию характерных для ХЛС морфофункциональных изменений в сердце. Однако в сохранении функциональной активности со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с компенсированным ХЛС, по-видимому, определенную роль играет сбалансированное соотношение между усиленным внутрисосудистым микротромбообразованием и более существенным, чем у больных ХОБЛ, повышением локального вторичного ФЛ.

Важно отметить, что интенсификации внутрисосудистого микротромбообразования у больных с компенсированным ХЛС способствовали и более существенные нарушения реологических свойств крови. Наблюдалось достоверное увеличение количества эритроцитарных агрегатов в кровотоке больных обсуждаемой группы на 34,9% по сравнению с соответствующим показателем у больных ХОБЛ 1 группы, что усиливало «сладж-феномен» и еще в большей степени повышало вязкость крови.

Таким образом, проведенный анализ позволил прийти к выводу, что в развитии компенсированного ХЛС у больных ХОБЛ очевидно участие хронического ДВС-синдрома в стадии умеренной декомпенсации, но с большей интенсивностью внутрисосудистого микротромбообразования, чем у больных ХОБЛ без ХЛС, в результате чего усиливались нарушения микроциркуляции в легких, способствующие прогрессированию легочной гипертензии (ЛГ), и, по-видимому, формировались микроциркуляторные нарушения в сердце. Генерализованные нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ, прогрессирующая ЛГ играли ведущую роль в формировании ХЛС.

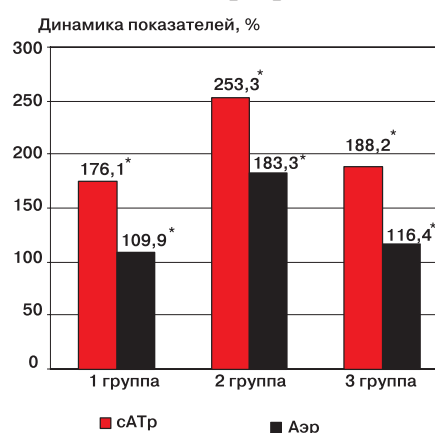
На локальном органном уровне у больных с компенсированным ХЛС ДВС-синдром протекал в более выраженной стадии, чем у больных ХОБЛ, компенсации, что, вероятно, поддерживало функциональную активность легких и способствовало сохранению компенсированного характера структурно-функциональных нарушений правых отделов сердца.

Особого внимания заслуживала оценка функционального состояния системы гемостаза при развитии ХСН у больных с ХЛС. Особен-

ностью нарушений системы гемостаза у больных 3 группы служило резкое снижение общей ФЛА — на 34% ($p=0,001$) в сравнении с показателем у больных с компенсированным ХЛС. Поскольку при этом активность неферментативного ФЛ (содержание фибриноген-гепариновых комплексов) достоверно не изменялась, то, вероятно, снижение общей ФЛА происходило в связи с резким уменьшением резервов ферментативного ФЛ. Угнетение ферментативной ФЛА еще больше усиливало микротромбогенез в кровотоке у больных с ХЛС и ХСН.

Следует отметить, что у больных с декомпенсированным ХЛС наблюдалось выраженное снижение антикоагуляционного потенциала: достоверное уменьшение содержания в крови свободного гепарина на 28% ($p=0,000$) и антитромбина III — на 17,7% ($p=0,000$) по сравнению с величиной аналогичных показателей у больных с ХЛС в стадии компенсации, что также указывало на нарастание тромбофилических нарушений при развитии ХСН у больных ХОБЛ.

Особенностью состояния системы гемостаза у больных с ХЛС и ХСН являлось статистически достоверное уменьшение количества свободно циркулирующих в кровотоке тромбоцитарных — на 18,4% ($p=0,014$), и эритроцитарных — на 23,6% ($p=0,003$) агрегатов по сравнению с их повышенным количеством у больных с компенсированным ХЛС (рисунок 1). Такие изменения в условиях резкого снижения ФЛА можно объяснить усиленным потреблением тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов в процессе образования стабильных микротромбов.



Примечание: * - $p<0,05$. Динамика показателей (%) в сравнении с данными группы контроля — ось абсцисс.

Рис. 1 Сравнительный анализ динамики показателей сАгТр и АэР у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС и ХСН.

Еще одним косвенным доказательством резкого усиления процессов коагуляции при развитии ХСН у больных ХОБЛ являлось повышение свободной седиментации эритроцитов на 23,1% ($p=0,001$) в сравнении с аналогичным показателем у больных с ХЛС без ХСН.

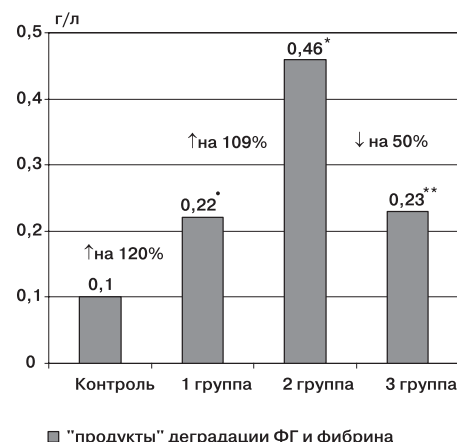
Все описанные особенности нарушений системы гемостаза у больных с декомпенсированным ХЛС свидетельствовали о наличии хронического ДВС-синдрома в стадии выраженной декомпенсации, что проявлялось в виде прогрессивно нарастающих расстройств микрогемодикуляции.

На локальном органном уровне у больных с ХЛС и ХСН, в отличие от больных с компенсированным ХЛС, ДВС-синдром протекал в стадии компенсации. Об этом свидетельствовало значительное снижение содержания «продуктов» деградации ФГ и фибрина — на 50% ($p=0,010$), у больных обсуждаемой группы в сравнении с повышенным соответствующим показателем у больных с ХЛС без ХСН (рисунок 2). Вероятно, сниженный локальный органный ФЛ у больных с декомпенсированным ХЛС в условиях все нарастающей активности внутри-сосудистого микротромбообразования уже не мог обеспечить проходимость сосудов микроциркуляторного русла в той степени, которая бы не нарушала функции органов. Существенное прогрессивное снижение микрогемодикуляции является одной из основных причин нарастания дыхательной и присоединения СН.

Таким образом, в исследовании продемонстрирована важная роль системы гемостаза в развитии ХЛС и прогрессировании ХСН у больных ХОБЛ. Выявленные особенности состояния системы гемостаза значимы не только для уточнения механизмов формирования и прогрессирования ХЛС, но и для дифференцированного подхода к лечению больных.

Выводы

- У больных ХОБЛ развивался хронический ДВС-синдром в стадии умеренной декомпенсации, приводящий к нарушениям микрогемодикуляции.



группой; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой 1; ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

Рис. 2 Сравнительный анализ динамики содержания «продуктов» деградации ФГ и фибрина у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС и ХСН.

рогемодикуляции. На уровне легочного кровотока ДВС-синдром протекал в стадии выраженной компенсации за счет активации локального вторичного ФЛ, что, по-видимому, способствовало сохранению функциональной активности бронхо-легочной системы.

- В формировании ХЛС очевидна роль прогрессивно нарастающего микротромбогенеза в кровотоке больных ХОБЛ, который усиливает нарушения микроциркуляции в легких и способствует развитию ЛГ. При этом резкое увеличение локального вторичного ФЛ, вероятно, обеспечивало поддержание компенсированного характера ХЛС у больных ХОБЛ.
- У больных с ХЛС и ХСН состояние системы гемостаза характеризовалось наличием ДВС-синдрома в стадии выраженной декомпенсации; на локальном органном уровне наблюдалось резкое снижение компенсаторных возможностей вторичного ФЛ.
- Определение дисбаланса между активностью микротромбообразования и вторичным органным ФЛ можно считать маркером развития ХСН у больных ХОБЛ.

Литература

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. Москва-Амстердам «Зеркало-М» 1999; 297 с.
2. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. Москва «Ньюдиамед» 2004; 139 с.
3. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких. Томск «СТТ» 2004; 605 с.
4. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва 1999; 462 с.
5. Соколов Е.И., Попкова А.М., Медведев С.Н. и др. Динамика показателей системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем при хроническом обструктивном бронхите. Кардиология 1996; 5: 59-62.
6. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А.Г. Чучалина. Москва ЗАО «Издательство БИНОМ» 1999; 192-215.
7. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце. СПб: Медицинское информационное агентство 1996; 351 с.
8. Consensus statement. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. (Guidelines According to Scientific Evidence). Intern Angiol 1997; 16: 3-28.
9. Grippi M. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: Lippincott Co 1996; 330 p.

Поступила 09/03-2005

Изменения локальной сократимости миокарда левого и правого желудочков у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий

И.Г. Фомина, Н.Е. Гайдакина, А.И. Тарзиманова

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

Changes in local left and right ventricular myocardial contractility in patients with recurrent atrial fibrillation

I.G. Fomina, N.E. Gaidamakina, A.I. Tarzimanova

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

Цель. Оценить локальную сократимость (ЛС) миокарда левого и правого желудочков (ЛЖ, ПЖ) и ее изменение в условиях острой лекарственной пробы (ОЛП) с нитроглицерином (НГ) у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) в период сохранения синусового ритма.

Материал и методы. В исследование включены 120 больных в возрасте 39-82 лет (средний возраст $61,3 \pm 8,9$), среди которых 20 пациентов (IA группа) с рецидивирующей формой ФП на фоне артериальной гипертензии, 50 больных (IB группа) ишемической болезнью сердца и рецидивирующей формой ФП, 50 человек (II группа) — группа сравнения. Для оценки инотропной функции миокарда всем больным проводилась равновесная радионуклидная вентрикулография. Изучение состояния ЛС ЛЖ и ПЖ проводилось на основе унифицированной 16 сегментарной модели желудочков. После регистрации исходных показателей гемодинамики у больных повторно оценивались показатели ЛС в условиях ОЛП с НГ — через 30 минут после сублингвального приема 0,5-1 мг НГ.

Результаты. При изучении ЛС миокарда у больных IA и IB групп выявлены зоны гипо- и акинеза. В условиях ОЛП с НГ у больных IA и IB групп улучшилась ЛС в виде достоверного уменьшения количества акинетичных сегментов и увеличения зон нормокинеза ЛЖ и ПЖ. У пациентов II группы при проведении ОЛП с НГ ЛС увеличилась за счет гипокинетичных сегментов.

Заключение. Изменения ЛС у больных с рецидивирующей формой ФП в период сохранения синусового ритма представлены зонами гипо- и акинеза. При проведении ОЛП с НГ у больных было отмечено достоверное улучшение ЛС за счет уменьшения числа акинетичных сегментов, в группе сравнения наблюдалось достоверное уменьшение количества гипокинетичных сегментов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, локальная сократимость, гибернирующий миокард, острая лекарственная проба с нитроглицерином.

Aim. To evaluate local contractility of left and right ventricular (LV, RV) myocardium, as well as its dynamics in acute drug test (AMT) with nitroglycerin (NG) in patients with recurrent atrial fibrillation (AF), during sinus rhythm maintenance period.

Material and methods. The study included 120 patients aged 39-82 years (mean age 61.3 ± 8.9 years): 20 patients with recurrent AF and arterial hypertension (AH) (Group IA); 50 patients with coronary heart disease (CHD) and recurrent AF (Group IB); 50 individuals from control group (Group II). To assess inotropic myocardial function, balanced radionuclide ventriculography was performed in all participants. Local LV and RV contractility was studied in unified 16-segment ventricular model. After registering baseline hemodynamic parameters, local contractility was assessed again in ADT with NG — 30 minutes after sublingual NG administration (0.5-1.0 mg).

Results. In Groups IA and IB, local hypo- and akinesis were observed. In ADT with NG, patients from Groups IA and IB demonstrated improved local contractility: akinetic segment number significantly reduced, normokinetic LV and RV zone number substantially increased. In Group II, during ADT with NG, local contractility increased due to hypokinetic segments.

Conclusion. Local contractility disturbances in patients with recurrent AF during sinus rhythm maintenance were manifested as hypo- and akinetic zones. In ADT with NG, patients demonstrated significant improvement of local contractility, due to decreased number of akinetic segments. In control group, number of hypokinetic segments significantly decreased.

Key words: Atrial fibrillation, local contractility, hibernating myocardium, acute drug test with nitroglycerine.

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся нарушений сердечного ритма среди взрослого населения экономически развитых стран мира [7]. Высокая социально-экономическая значимость ФП обусловлена необходимостью частых и длительных госпитализаций больных [3]. Среди всех пациентов, госпитализированных по поводу нарушения сердечного ритма, до 30% имели ФП различной этиологии [2]. Значительную часть среди этой группы больных составляют больные с ФП, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1].

Появление ХСН в 5 раз увеличивает риск развития ФП, что сочетается с высоким риском смертности, по сравнению с теми пациентами, у которых недостаточность кровообращения (НК) развивается на фоне синусового ритма [10]. Большинство работ, посвященных изучению гемодинамики при ФП, оценивали параметры сократимости предсердий. Однако, помимо влияния на функцию предсердий, постоянно ускоренная частота желудочковых сокращений и нерегулярность ответа желудочков при ФП сопровождаются снижением инотропной функции сердца [6,8]. Особый интерес представляет изучение ранних этапов становления НК у больных с ФП.

Изменение локальной сократимости (ЛС) миокарда является непосредственной причиной возникновения НК. Появление зон гипокинеза и akinеза может быть обусловлено не только склеротическими изменениями сердечной мышцы, но и возникновением участков оглушенного или гибернирующего миокарда. Среди возможных причин появления инотропной дисфункции сердца у больных с ФП отмечают структурные изменения миокарда. При электронной микроскопии кардиомиоцитов выявлены нарушения целостности саркоплазматического ретикула и размеров митохондрий. Подобные изменения наблюдали при исследовании кардиомиоцитов гибернирующего миокарда [5].

Многочисленные упоминания в литературе значения снижения сократительной функции миокарда в патогенезе ФП делают гипотетически. Практических исследований по изучению состояния ЛС левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) у больных с рецидивирующей формой ФП нет.

Цель исследования — оценить ЛС миокарда ЛЖ ПЖ и ее изменение в условиях острой лекарственной пробы (ОЛП) с нитроглицерином (НГ) у больных с рецидивирующей формой ФП в период сохранения синусового ритма.

Материал и методы

В исследование включены 120 больных в возрасте 39–82 лет (средний возраст $61,3 \pm 8,9$), среди которых 70 человек (I группа) — пациенты с рецидивирующей формой ФП, 50 (II группа) — группа сравнения. В зависимости от этиологического фактора возникновения ФП больные I группы были разделены на 2 подгруппы: IA и IB. Подгруппу IA составили 20 (100%) больных, из которых у 15 (75%) причиной ФП была артериальная гипертензия (АГ), в 5 (25%) случаях диагностирована идиопатическая форма ФП. В IB подгруппу включены 50 (100%) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и рецидивирующей формой ФП.

Критерием включения пациентов в IA и IB подгруппы было наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не > 48 часов, подтвержденного при электрокардиографическом (ЭКГ) исследовании или мониторинге ЭКГ по Холтеру (ХМ).

Группу сравнения составили 50 (100%) больных ИБС без нарушений сердечного ритма. Диагноз ИБС устанавливался на основании характерных жалоб больных, данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), стенокардии и результатов инструментальных обследований, таких как ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), проба с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле, электронно-лучевая томография коронарных артерий (КА) или коронароангиография.

Критериями исключения служили: синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степеней, синдромы длинного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной СН IIБ–III стадий по классификации Н.Д.Стражеско–В.Х.Василенко (IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца — NYHA), воспалительные заболевания сердца: эндокардиты, перикардиты, миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; острый ИМ; хронические обструктивные заболевания легких; тяжелая патология почек, печени;

анемии; ожирение III степени; любые нарушения функции щитовидной железы и онкологические заболевания.

Всем больным выполнены клиническое и лабораторно-инструментальное исследования. Общее клиническое обследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оценка объективного статуса больного, проведение лабораторных методов обследования. Среди инструментальных методов больным проводили ЭКГ в 12 стандартных отведениях, непрерывное ХМ ЭКГ в течение 48 часов, ЭхоКГ. Для оценки инотропной функции миокарда всем больным выполнена равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ). Пациентам IA и IB подгрупп исследование выполнялось в течение первых 3 суток после восстановления синусового ритма.

Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таким образом, больные IA и IB подгрупп не имели достоверных отличий по длительности существования рецидивирующей формы ФП, частоте возникновения пароксизмов и продолжительности последнего эпизода аритмии. Они были сравнимы по тяжести ИБС, числу перенесенных ИМ и распространенности АГ. Наблюдалось достоверное увеличение числа больных АГ в IA подгруппе при сравнении с IB и II группой ($p < 0,05$).

Все больные до включения в исследование получали базисную терапию аспирином или варфарином, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нитратами, β -адреноблокаторами, диуретиками. Для ку-

пирования пароксизма ФП пациентам из IA и IB подгрупп назначались антиаритмические препараты.

Для оценки инотропной функции миокарда у всех больных использовалась РРВГ. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», ФРГ) и отечественной системы сбора и обработки данных фирмы «Рада Голд+».

Состояние ЛС ЛЖ и ПЖ изучалось на основе унифицированной 16 сегментарной модели ЛЖ и ПЖ. При этом сегменты, локальная фракция выброса (ФВ) которых по данным РРВГ составляла 1-25% от максимальной, рассматривались как акинетичные, сегменты с $\Phi В = 25-50\%$ — гипокинетичные, с $\Phi В \leq 0$ — дискинетичные, а с $\Phi В > 50\%$ — как обладающие нормальной сократимостью (нормокинетичные). После регистрации исходных параметров гемодинамики у больных повторно оценивались показатели ЛС в условиях ОЛП с НГ — через 30 минут после сублингвального приема 0,5-1 мг НГ.

При статистической обработке результатов использовались персональный компьютер, программы Statistica 6.0 и стандартные статистические методы обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее средне-квадратического отклонения $\pm \sigma$. Статистический анализ проводился с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных I и II групп

Клиническая характеристика	IA подгруппа	IB подгруппа	II группа	p
Количество пациентов, n	20	50	50	
Средний возраст, лет	56,7 $\pm$ 7,7	65,3 $\pm$ 9,2	59,9 $\pm$ 8,7	pIA-IB 0,004 pIA-II нд pIB-II нд
Мужчины	11 (55%)	25 (50%)	25 (50%)	нд
Женщины	9 (45%)	25 (50%)	25 (50%)	
Длительность существования ФП, годы	5,55 $\pm$ 3,5	5,52 $\pm$ 3,1		нд
Частота возникновения пароксизмов, приступы/месяц	2,7 $\pm$ 2,0	2,8 $\pm$ 2,0		нд
Продолжительность последнего пароксизма, часы	22 $\pm$ 12	23 $\pm$ 14		нд
ИБС*		50 (100%)	50 (100%)	pIB-II нд
Стенокардия напряжения I ФК				pIB-II нд
Стенокардия напряжения II ФК		19 (38%)	15 (30%)	pIB-II нд
Стенокардия напряжения III ФК		31 (62%)		pIB-II нд
Стенокардия напряжения IV ФК			35 (70%)	pIB-II нд
в т.ч. ИМ в анамнезе		18 (36%)	18 (36%)	pIB-II нд
Средняя длительность ИБС, годы		5,02 $\pm$ 3,7	5,7 $\pm$ 3,6	pIB-II нд
АГ**	15 (75%)	27 (54%)	29 (58%)	pIA-IB 0,001 pIA-II 0,003 pIB-II нд
I ст.				
II ст.	10 (50%)	17 (34%)	18 (36%)	
III ст.	5 (25%)	10 (20%)	11 (22%)	нд
Средняя продолжительность АГ, годы	10,8 $\pm$ 7,8	12,5 $\pm$ 7,6	11,4 $\pm$ 7,4	

Примечание: ИБС* - ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов; АГ** - I, II, III степени (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999; нд — недостоверно.

Результаты

У больных IA подгруппы ЛС миокарда была проанализирована в 152 сегментах ЛЖ и ПЖ в покое и в условиях ОЛП с НГ (таблица 2).

У больных IA подгруппы при исследовании ЛЖ были выявлены зоны с нормальной сократимостью в 89 (59%) сегментах, зоны гипокинеза в 48 (32%), акинеза в 15 (9%) сегментах. При изучении ЛС миокарда ПЖ были обнаружены зоны с нормальной сократимостью — 83 (55%) сегментов, зоны со сниженной сократимостью 37 (24%) и несколько большее количество акинетичных сегментов — 32 (21%) по сравнению с ЛЖ. После проведения ОЛП с НГ отмечалась положительная динамика ЛС в виде достоверного увеличения числа нормокинетичных сегментов до 101 (66%) в ЛЖ и 92 (61%) в ПЖ ($p < 0,05$). Вместе с тем наблюдалось достоверное уменьшение количества акинетичных сегментов до 3 (2%) в ЛЖ и 23 (15%) в ПЖ ($p < 0,05$). Количество гипокинетичных сегментов осталось прежним.

Таким образом, у больных IA подгруппы изменение ЛС миокарда ЛЖ и ПЖ происходило за счет достоверного уменьшения количества акинетичных сегментов и увеличения числа зон нормокинеза.

Для изучения ЛС миокарда у больных ИБС и рецидивирующей формой ФП были проанализированы данные IB подгруппы (таблица 3).

У больных IB подгруппы число зон нормокинеза составило 228 (58%) в ЛЖ и 211 (53%) в ПЖ; зон гипокинеза 132 (34%) и 129 (32%) соответственно; количество акинетичных сегментов

33 (8%) и 53 (13%) соответственно. После проведения ОЛП с НГ отмечалась положительная динамика ЛС в виде достоверного увеличения числа нормокинетичных сегментов до 261 (67%) в ЛЖ и 235 (60%) в ПЖ ($p < 0,05$) и уменьшения количества акинетичных сегментов до 7 (2%) и 32 (8%) соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, в условиях ОЛП с НГ у больных с рецидивирующей формой ФП происходило улучшение ЛС миокарда ЛЖ и ПЖ в виде достоверного уменьшения количества акинетичных сегментов и увеличения зон нормокинеза. Независимо от причины возникновения аритмии изменение ЛС было одинаковым у больных IA и IB подгруппы.

Для изучения характера изменений ЛС миокарда у больных ИБС без нарушений ритма были проанализированы показатели группы сравнения (таблица 4).

У больных II группы количество сегментов с нормальной сократимостью в ЛЖ составило 245 (61%), зон гипокинеза — 144 (36%). Число акинетичных сегментов ЛЖ у больных без нарушения сердечного ритма — 11 (3%) и было значительно ниже, чем у пациентов IA и IB подгрупп. При изучении ЛС ПЖ у больных II группы зарегистрировано 207 (52%) сегментов с нормальной сократимостью, 136 (34%) гипокинетичных сегментов, 57 (14%) акинетичных сегментов. При ОЛП с НГ у больных II группы обнаружено достоверное увеличение нормокинетичных сегментов до 271 (68%) в ЛЖ и 234 (59%) в ПЖ ($p < 0,05$) за счет снижения количества зон гипо-

Таблица 2

Изменение ЛС миокарда ЛЖ и ПЖ у больных IA подгруппы в условиях ОЛП с НГ

	ЛЖ			ПЖ		
	До пробы	В условиях ОЛП с НГ	p	До пробы	В условиях ОЛП с НГ	p
Нормокинез	89 (59%)	101 (66%)	0,04	83 (55%)	92 (61%)	0,04
Гипокинез	48 (32%)	48 (32%)	нд	37 (24%)	37 (24%)	нд
Акинез	15 (9%)	3 (2%)	0,01	32 (21%)	23 (15%)	0,04

Примечание: нд — недостоверно.

Таблица 3

Изменение ЛС миокарда ЛЖ и ПЖ у больных IB подгруппы в условиях ОЛП с НГ

	ЛЖ			ПЖ		
	До пробы	В условиях ОЛП с НГ	p	До пробы	В условиях ОЛП с НГ	p
Нормокинез	228 (58%)	261 (67%)	0,01	211 (53%)	235 (60%)	0,04
Гипокинез	132 (34%)	125 (32%)	нд	129 (32%)	126 (32%)	нд
Акинез	33 (8%)	7 (2%)	0,01	53 (13%)	32 (8%)	0,04

Примечание: нд — недостоверно.

кинеза. Число акинетичных сегментов в ЛЖ и ПЖ достоверно не изменилось.

Таким образом, у больных группы сравнения при проведении ОЛП с НГ происходило увеличение ЛС за счет гипокинетичных сегментов, а у больных из IA и IB подгрупп было отмечено улучшение ЛС в акинетичных сегментах. Приводим клинический пример, отражающий изменения инотропной функции миокарда у больных с рецидивирующей формой ФП во время пароксизма ФП.

Больной Ч., 65 лет, находился в отделении терапии ГКБ №61 с 13.01.2004 по 26.01.2004г.

При поступлении предъявлял жалобы на приступы частого неритмичного сердцебиения, которые возникают на фоне ФН, сопровождаются резко выраженной слабостью и чувством нехватки воздуха, продолжительностью до 6-8 часов; периодически боли за грудиной сжимающего характера, возникающие на высоте интенсивной ФН (подъем по лестнице на 2 этаж), быстро купируются приемом нитратов; одышку при умеренной ФН, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что с 1982г считает себя больным, когда стал отмечать появление болей в за тылочной области, повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт.ст., антигипертензивную терапию получал эпизодически. В 1992г впервые возникли сжимающие боли за грудиной при подъеме по лестнице на 2 этаж, в связи с чем был назначен кардикет 40 мг/сут., аспирин 125 мг, проводилась антигипертензивная терапия энапом 20 мг/сут. В течение последних 4 лет периодически беспокоят приступы частого неритмичного сердцебиения, в 2000г впервые диагностирован пароксизм ФП. Эпизоды ФП до настоящего времени носили кратковременный характер, приступы беспокоили редко, 1 эпизод в 2-3 месяца. С 2002г для профилактики пароксизмов ФП постоянно принимает соталол в дозе 160 мг 2 раза в день. В течение последнего месяца отмечает ухудшение самочувствия, когда появились длительные пароксизмы ФП, снизилась толерантность к ФН, появилась одышка, слабость.

Анамнез жизни. Родился в Москве, где проживает до настоящего времени. Образование высшее, до настоящего времени работает инженером, профессиональные вредности отрицает.

Семейный анамнез: родной брат страдает гипертонической болезнью, ИБС. Отец и мать умерли от ИМ в возрасте 72 и 75 лет соответственно.

Перенесенные заболевания — острые респираторные вирусные инфекции, в 1987г грыжесечение паховой грыжи.

При осмотре: состояние больного средней тяжести; телосложение правильное, гипертеническое; рост 173 см,

вес 90 кг; ИМТ = 30 кг/м²; ожирение I степени; кожные покровы и видимые слизистые чистые, цианоз губ; регионарные лимфатические узлы не увеличены, периферических отеков нет.

Система органов дыхания: дыхание свободное через нос; частота дыхания 17 в минуту; при перкуссии звук ясный легочный, границы легких в пределах физиологической нормы; при аускультации дыхание жесткое, в нижних отделах ослаблено, хрипов нет.

Система кровообращения: границы относительной сердечной тупости: правая — правый край грудины, левая — на 2 см кнаружи от левой среднеключичной линии, верхняя — верхний край III ребра; при аускультации тоны сердца приглушены, ритм неправильный, акцент II тона над аортой, частота сердечных сокращений (ЧСС) 90-106 уд/мин, дефицит пульса 6; пульсация периферических сосудов сохранена; АД — 160/90 мм рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный во всех отделах; печень у края реберной дуги, размеры по Курлову 10-9-8 см.

Щитовидная железа не пальпируется.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови, общий анализ мочи от 13.01.04 без патологии.

Биохимический анализ крови от 14.01.04: увеличение уровня холестерина, триглицеридов, остальные показатели в норме.

ЭхоКГ от 15.01.04: Исследование проводилось в условиях сохранения синусового ритма. Уплотнение створок аортального клапана, дилатация предсердий. Митральная регургитация I степени, трикуспидальная регургитация I степени.

Заключение по 48-часовому ХМ ЭКГ от 13.05.04: в течение 6 часов первого дня зарегистрирован пароксизм ФП с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) от 72 до 152 уд/мин. Средняя ЧЖС — 111 уд/мин. Отмечается достоверная депрессия сегмента ST > 1 мм в течение 5 минут на фоне пароксизма ФП.

Тредмил-тест 20.01.04: Исследование выполнено по протоколу Bruce R. в период сохранения синусового ритма, остановлено в связи с появлением жалоб на одышку, чувство нехватки воздуха, достоверным снижением сегмента ST. На 3 ступени ФН появились вышеуказанные жалобы, горизонтальная депрессия сегмента ST на 2 мм в V₄₋₆. За время исследования нарушения ритма, проводимости отсутствовали. Проба оценена как положительная.

На основании жалоб, анамнеза, лабораторных и инструментальных обследований поставлен **клинический диагноз:**

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Рецидивирующая форма ФП.

Фон: гипертоническая болезнь III стадии, риск IV, ассоциированная с атеросклерозом аорты, сосудов сердца.

Осложнение: НК I (II ФК по NYHA).

Таблица 4

Изменение ЛС миокарда ЛЖ и ПЖ у больных II группы в условиях ОЛП с НГ

	ЛЖ			ПЖ		
	До пробы	В условиях ОЛП с НГ	p	До пробы	В условиях ОЛП с НГ	p
Нормокинез	245 (61%)	271 (68%)	0,002	207 (52%)	234 (59%)	0,001
Гипокинез	144 (36%)	123 (30%)	0,003	136 (34%)	125 (31%)	нд
Акинез	11 (3%)	6 (2%)	нд	57 (14%)	41 (10%)	нд

Примечание: нд — недостоверно.

Больному была назначена терапия варфарином, нитратами, ИАПФ, β-адреноблокаторами. Синусовый ритм восстановлен в течение первых суток пребывания в стационаре пероральным приемом нагрузочной дозы амиодарона, с постепенным снижением дозы до 200 мг/сут. для постоянного приема. На фоне приема препаратов состояние улучшилось, пароксизмы ФП в течение последующего месяца наблюдения не рецидивировали.

Для изучения изменений гемодинамики пациенту была выполнена РРВГ в день поступления 13.01.04, на фоне пароксизма ФП, повторное исследование проводилось через 1 месяц после восстановления синусового ритма. Изменения показателей представлены в таблице 5.

Заключение: при сравнении изменений инотропной функции миокарда ЛЖ и ПЖ при восстановлении синусового ритма отмечается улучшение систолических и диастолических показателей сердца. Локально: в момент пароксизма — крупные зоны гипоакинеза в области передней и боковой стенок ЛЖ, верхушки ПЖ, элементы парадоксальной пульсации в области передней стенки ПЖ (отмечено красным овалом). Повторное исследование — улучшение функции во всех зонах гипоакинеза.

Таким образом, появление крупных зон акинеза у больных с рецидивирующей формой ФП отражает состояние глубокой гипоксии миокарда в момент пароксизма ФП. Восстановление синусового ритма сопровождается значительным улучшением показателей инотропной функции сердца.

Обсуждение

Исследования последних лет дают основания предполагать, что возникновение ФП

сопровождается структурными изменениями миокарда. При гистологическом исследовании миокарда предсердий у больных с ФП выявляют участки фиброза и жировой инфильтрации, которые могут быть следствием воспаления или дегенерации тканей [9]. При электронной микроскопии кардиомиоцитов обнаружены нарушения целостности саркоплазматического ретикулума и размеров митохондрий, что по данным других авторов соответствует изменениям при исследовании кардиомиоцитов гибернирующего миокарда [4].

Проведенные исследования показателей ЛС миокарда у больных IA и IB подгрупп выявили зоны гипо- и акинеза. Пациенты IA подгруппы не страдали ИБС, однако число зон акинеза в этой группе было больше, чем у больных без нарушения ритма. У больных IB подгруппы число акинетичных сегментов также превосходило их количество во II группе. При этом больные IB подгруппы и II группы не имели достоверных различий по тяжести АГ, ИБС и ХСН. Таким образом, изменения ЛС у больных с рецидивирующей формой ФП были представлены большим количеством акинетичных сегментов по сравнению с больными без нарушения сердечного ритма.

В условиях ОЛП с НГ у больных IA и IB подгрупп происходило улучшение ЛС в виде досто-

Таблица 5

Сравнение показателей РРВГ больного Ч. в момент пароксизма ФП и через месяц лечения

Показатели	Левый желудочек		Правый желудочек	
	В момент пароксизма ФП	После восстановления синусового ритма	В момент пароксизма ФП	После восстановления синусового ритма
ЧСС, уд/мин	107	63	107	63
ФВ, %	44,0	74,2	32,8	54,0
Максимальная скорость наполнения, %/с	214,6	257,3	140,5	199,0
Максимальная скорость изгнания, %/с	224,3	334,4	213,3	249,6
Средняя скорость изгнания, %/с	179,5	176,6	134,0	128,5
КДО, мл	131,7	135,8	171,0	131,2
КСО, мл	73,8	35,1	114,9	60,4
УО, мл	57,9	100,7	56,1	70,8
ЛС				
Акинез	3 (37,5%)	Нет	4 (50%)	1 (12,5%)
Гипокинез	2 (25%)	2 (25%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)
Нормокинез	3 (37,5%)	6 (75%)	3 (37,5%)	4 (50%)

Примечание: КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, УО — ударный объем.

верного уменьшения количества акинетичных сегментов и увеличения зон нормокинеза ЛЖ и ПЖ. Улучшение инотропной функции миокарда связано с отсутствием выраженных изменений сердечной мышцы и наличием участков с обратимой дисфункцией. Несмотря на то, что больные IА подгруппы не имели выраженного стенозирования КА, динамика показателей ЛС при приеме НГ была такая же, как и у пациентов IБ подгруппы, страдающих ИБС.

Для изучения характера изменений ЛС миокарда у больных без нарушений ритма были проанализированы показатели группы сравнения. У пациентов II группы при ОЛП с НГ происходило увеличение ЛС за счет гипокинетичных сегментов.

Причиной появления зон гипо- и акинеза у больных с рецидивирующей формой ФП может быть «оглушенность миокарда» после эпизода аритмии. Во время пароксизма ФП сердечная мышца находится в состоянии выраженной ишемии, которая приводит к возникновению обширных зон миокардиальной дисфункции.

Обратимость этих участков при ОЛП с НГ подтверждает предположение о наличии зон гистерии у больных с рецидивирующей формой ФП.

Таким образом, состояние инотропной функции миокарда у больных с рецидивирующей формой ФП зависит от появления пароксизма ФП, поэтому сама аритмия, вероятно, является основной причиной становления и прогрессирования СН.

Выводы

- Изменения ЛС у больных с рецидивирующей формой ФП в период сохранения синусового ритма представлены зонами гипо- и акинеза.
- При ОЛП с НГ у больных с рецидивирующей формой ФП было отмечено достоверное улучшение ЛС за счет уменьшения числа акинетичных сегментов, у больных группы сравнения наблюдалось достоверное уменьшение количества гипокинетичных сегментов.

Литература

1. Авдиенко Л.Н., Малахов В.И., Соколов С.Ф. Ингибиторы АПФ и антагонисты к рецепторам ангиотензина II. Новое направление в лечении мерцательной аритмии? Практик врач 2002; 2: 7-9.
2. Татарский Б.А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий. Серд недостат 2001; 2(5): 21-5.
3. Фомина И.Г., Ветлужский А.В. Существует ли оптимальная стратегия лечения рецидивирующей мерцательной аритмии. Кардиоваск тер профил 2003; 3: 78-90.
4. Ausma J, Wijffels M, Thone F. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in goat. Circulation 1997; 96: 3157-63.
5. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1180-4.
6. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Eur Heart J; 2001; 22: 1852-923.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YuChiao et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. National Implications for Rhythm management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370-5.
8. Keiny JR, Sacrez A, Facello A Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 1992; 13: 1290-5.
9. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. JACC 2002; 40(9): 1636-44.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. Arch Intern Med 1987; 147: 1561-4.

Поступила 15/03-2005

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных острым алкогольным поражением сердца

В.В. Горбунов, А.В. Говорин, С.А. Алексеев

Читинская государственная медицинская академия. Чита, Россия

Serum cytokine levels in patients with acute alcohol heart pathology

V.V. Gorbunov, A.V. Govorin, S.A. Alekseev

Chita State Medical Academy. Chita, Russia

Цель. Изучить кардиогемодинамические показатели и содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с тяжелой алкогольной интоксикацией (АИ).

Материал и методы. Обследованы 102 больных с тяжелой АИ. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, в сыворотке крови определяли концентрации провоспалительных цитокинов.

Результаты. У больных с тяжелой АИ довольно часто (31,4%) диагностируется острое алкогольное поражение сердца (ОАПС). У этой категории больных выявлены наиболее значительные изменения эхокардиографических показателей и выраженное увеличение содержания цитокинов в сыворотке крови.

Заключение. У пациентов с ОАПС, осложненным фатальными аритмиями, наблюдается повышенное образование провоспалительных цитокинов по сравнению с больными без нарушений сердечного ритма, причем максимальная концентрация цитокинов регистрируется у пациентов с систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка.

Ключевые слова: острое алкогольное поражение сердца, цитокины, кардиогемодинамика.

Aim. To investigate cardiohemodynamic parameters and serum cytokine levels in patients with severe alcohol intoxication (AI).

Material and methods. In total, 100 patients with severe AI were examined. All participants underwent 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring, echocardiography (EchoCG), and measurement of serum pro-inflammatory cytokine levels.

Results. In patients with severe AI, acute alcohol heart damage (AAHD) was diagnosed relatively often (31.4%). Among these individuals, EchoCG disturbances and increase in serum cytokine levels were maximal.

Conclusion. In patients with AAHD, complicated by fatal arrhythmias, pro-inflammatory cytokine synthesis was increased, comparing to arrhythmia-free patients. Maximal cytokine concentration was registered in patients with systolic and/or diastolic left ventricular dysfunction.

Key words: Acute alcohol heart damage, cytokines, cardiohemodynamics.

Проблема хронического алкоголизма является актуальной не только в наркологии, но и в клинике внутренних болезней, т.к. прогноз алкогольного заболевания зависит от морфофункционального состояния органов-мишеней, поражаемых при алкоголизме [2,5,9]. Частыми проявлениями этого заболевания являются патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Развернутая клиническая

картина алкогольной кардиомиопатии с явлениями сердечной недостаточности (СН), стойкими нарушениями ритма и проводимости, тромбоэмболическими осложнениями, кардиомегалией наблюдается редко [5,9]. Однако, при тщательном клинико-инструментальном обследовании не менее чем у 50% людей, злоупотребляющих алкоголем, можно обнаружить отчетливые доклинические признаки поражения сердца [9].

Особый интерес для клиницистов представляет алкогольное поражение сердца (АПС), возникающее при острой алкогольной интоксикации (ОАИ); в патогенезе АПС ведущая роль принадлежит метаболическим нарушениям, а основным клиническим симптомом служат опасные для жизни аритмии [4-6,10,11,13,14].

В настоящее время имеется достаточно сведений о роли компонентов иммунной системы, преимущественно провоспалительных цитокинов, в патогенезе: хронической СН [3] и аритмий [1,7,8]. Вместе с тем, роль нарушений в продукции цитокинов в патогенезе острого АПС (ОАПС) остается неизученной.

Целью данной работы явилось изучение особенностей изменения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАПС с учетом гемодинамических изменений.

Материалы и методы

Обследованы 102 мужчины с тяжелой АИ. Абсолютное большинство больных имели клиническую картину алкогольной комы – уровень алкоголя в крови составил 3–5‰, в моче 3,5–6‰. Возраст больных колебался от 20 до 35 лет (средний возраст – $26 \pm 5,4$). В контрольную группу вошли 22 здоровые мужчины.

Критериями исключения из исследования явились: блокада ножек пучка Гиса, постоянная форма мерцательной аритмии, эндокринная патология, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, тяжелая сопутствующая патология, возраст > 35 лет.

Всем пациентам, кроме общеклинического исследования осуществлялось холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) при помощи мониторингового комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате «Logic 400». У каждого обследуемого определяли следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объемы (КДО) ЛЖ, рассчитывали индекс КДО (и КДО), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), минутный объем (МО), сердечный индекс (СИ), фракцию выброса (ФВ) и массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс объем/масса (ИОМ) [12]. Допплер-ЭхоКГ проводили в импульсно-волновом режиме; по доплер-кривой трансмитрального потока определяли различные параметры диастолической функции ЛЖ [15].

Содержание цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухолей α (TNF- α) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Протеиновый контур».

При статистической обработке полученных результатов использовали электронные таблицы Excel 2000. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. В случае асимметричного распределения признака его значения подвергались логарифмической трансформации. Это позволило приблизить распреде-

ление данных к нормальному и применить методы параметрической статистики. Статистически значимыми при сравнении одной пары величин считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

При тяжелой АИ в 31,4% ($n=32$) случаев диагностировалось ОАПС, проявляющееся потенциально опасными транзиторными нарушениями ритма: у 46,9% пациентов регистрировались пароксизмальные наджелудочковые нарушения ритма, у 53,1% желудочковые нарушения ритма высоких градаций по Lown B. 1983 (1 группа). У остальных больных с ОАИ ($n=79$) при ХМ ЭКГ нарушения ритма и проводимости, опасные для жизни, отсутствовали (2 группа).

При анализе морфофункциональных показателей у больных с ОАИ установлено, что наиболее значимые изменения регистрировались со стороны таких параметров, как УО, УИ, МО, СИ (таблица 1). У пациентов 1 группы (ОАПС) отмечено увеличение указанных показателей по сравнению с контролем и с больными 2 группы. Напротив, у пациентов 2 группы зафиксировано достоверное снижение УО и УИ ($p < 0,05$). У пациентов 1 группы указанные изменения происходили на фоне значительно возрастающего КСО и менее значимого увеличения КДО, что приводило к достоверному снижению такого расчетного показателя, как ФВ ($p < 0,05$); у пациентов 2 группы увеличение указанных объемов носило равномерный характер и не вызывало значимого снижения ФВ.

В целом в группе больных с тяжелой АИ снижение ФВ (ниже нормальных значений) обнаружено у 31 пациента (30,4%).

При изучении показателей трансмитрального потока выявлено, что при тяжелой ОАИ в 59,8% случаев ($n=61$) диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ. Необходимо отметить, что как диастолические, так и систолические нарушения наиболее часто регистрировались у больных с транзиторными аритмиями.

Результаты иммунологических исследований, проведенных в изучаемых группах, представлены в таблице 2. У пациентов 1 и 2 групп имели место односторонние изменения уровня изучаемых цитокинов, проявляющиеся значительным увеличением их концентрации в сыворотке крови, причем наибольшие значения данных медиаторов отмечались у пациентов с транзиторными фатальными аритмиями.

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у больных с ОАИ (M±SD)

Показатель	Контрольная группа (n=22)	Больные с ОАИ	
		Больные без АПС (n=70)	Больные с АПС (n=32)
ЛП (мм)	31,33±2,74	32,18±3,47	34,58±4,07*,#
ПЖ (мм)	17,83±1,75	20,08±3,10*	21,42±3,91*
Ln (ТЗС, мм)	1,96±0,10	2,11±0,11*	2,15±0,15*
Ln (МЖП, мм)	2,01±0,07	2,11±0,11*	2,15±0,16*
Ln (КСО, мл)	3,40±0,27	3,49±0,40	3,66±0,35*,#
Ln (КДО, мл)	4,42±0,13	4,40±0,30	4,61±0,27*,#
Ln (иКДО, мл/м²)	3,81±0,07	3,82±0,30	4,01±0,25*,#
Ln (УО, мл)	3,96±0,13	3,83±0,37*	4,07±0,39*,#
Ln (УИ, мл/м²)	3,35±0,07	3,26±0,37*	3,48±0,38*,#
Ln (МО, л/мин)	1,18±0,13	1,35±0,37*	1,71±0,41*,#
Ln (СИ, л/мин/м²)	0,56±0,10	0,78±0,37*	1,12±0,40*,#
ФВ (%)	63,30±6,43	59,57±11,58	57,94±11,23*
ММЛЖ (г)	119,65±21,63	140,62±29,91*	153,12±34,36*
ИОМ (мл/г)	0,71±0,04	0,63±0,25*	0,69±0,15

Примечание: * — указана достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами обследованных больных (p<0,05); Ln — натуральный логарифм.

Концентрация IL-1β у этой категории пациентов увеличивалась на 59,8% по сравнению с контролем и на 12,5% по сравнению с больными без нарушений ритма; уровни IL-4 и TNF-α на 59,7% и 99,4% соответственно, по сравнению с контролем; на 27,2% и 10,3% соответственно, по сравнению со 2 группой.

со стороны продукции IL-4, однако эти изменения не достигали статистической значимости (таблица 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с ОАИ в зависимости от состояния диастолической функции ЛЖ (M±SD)

Таблица 2			
Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с ОАИ (M±SD)			
Показатель	Контрольная группа (n = 22)	Больные с ОАИ	
		Больные без АПС (n = 70)	Больные с АПС (n = 32)
Ln (IL-1β, пкг/мл)	3,38±0,59	4,80±1,17*	5,40±1,10*,#
Ln (IL-4, пкг/мл)	3,25±0,39	4,08±1,48*	5,19±1,11*,#
Ln (TNF-α, пкг/мл)	2,93±0,51	5,06±1,31*	5,58±0,77*,#

Примечание: * — достоверность различий показателей с контрольной группой; # — достоверность различий показателей между группами обследованных больных (p<0,05); Ln — натуральный логарифм.

При анализе изменений уровня цитокинов у пациентов с ОАИ, имеющих диастолическую дисфункцию, зафиксировано, что концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α у этих больных достоверно увеличивались по сравнению с пациентами, у которых процессы расслабления миокарда ЛЖ не изменялись. Аналогичная тенденция наблюдалась

Показатель	Контрольная группа (n = 22)	Больные с ОАИ	
		Больные без диастолической дисфункции (n = 41)	Больные с диастолической дисфункцией (n = 61)
Ln (IL-1β, пкг/мл)	3,38±0,59	4,59±1,11*	5,21±1,17*,#
Ln (IL-4, пкг/мл)	3,25±0,39	4,10±1,44*	4,58±1,46*
Ln (TNF-α, пкг/мл)	2,93±0,51	4,85±1,23*	5,37±1,21*,#

Примечание: * - достоверность различий показателей с контрольной группой; # - достоверность различий показателей между группами обследованных больных (p<0,05); Ln — натуральный логарифм.

Содержание изучаемых цитокинов крови у больных с тяжелой АИ существенно зависело от наличия или отсутствия систолической дисфункции. Концентрация IL-1β и TNF-α у пациентов со снижением общей сократимости была на 12,5% и 10,4% соответственно, выше по сравнению с аналогичными показателями больных с нормальной ФВ (p<0,05). При межгрупповом сравнении уровня IL-4 достоверные изменения отсутствовали (таблица 4).

Таблица 4

Содержание цитокинов сыворотки крови больных с ОАИ в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ ($M \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа (n = 22)	Больные с ОАИ	
		Больные без систолической дисфункции (n = 71)	Больные с систолической дисфункцией (n = 31)
Ln (IL-1 β , пкг/мл)	3,38 $\pm$ 0,59	4,64 $\pm$ 1,21*	5,22 $\pm$ 1,15*.#
Ln (IL-4, пкг/мл)	3,25 $\pm$ 0,39	4,10 $\pm$ 1,33*	4,50 $\pm$ 1,51*
Ln (TNF- α , пкг/мл)	2,93 $\pm$ 0,51	4,81 $\pm$ 1,19*	5,31 $\pm$ 1,22*.#

Примечание: * - достоверность различий показателей с контрольной группой; # - достоверность различий показателей между группами обследованных больных ($p < 0,05$); Ln – натуральный логарифм.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена ведущая роль транзиторных опасных для жизни нарушений ритма сердца в клинической картине поражения сердца при ОАИ, что согласуется с данными литературы [4,5]. Другим, не менее важным, проявлением АПС являются кардиогемодинамические расстройства. Данные о доминировании тех или иных гемодинамических нарушений при АПС весьма противоречивы. Большинство авторов считают, что при АПС в первую очередь страдает систолическая функция ЛЖ [9]. Самым частым нарушением функции миокарда при АИ является диастолическая дисфункция, которая диагностируется более чем у половины этих больных. В свою очередь, снижение насосной функции наблюдается у трети пациентов данной категории.

Литература

1. Аникин В.В., Калинин М.Н., Ворона Ю.Л. Показатели иммунной системы у больных с нарушениями сердечного ритма. РКЖ 2001; 6: 31-9.
2. Артемчук А.Ф. Алкоголизм и поражение сердца: клинические особенности, электрофизиологические и психологические корреляции. Україн вісн психоневр 1999; 7(2): 85-7.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? Сердечная недостаточность 2000; 1(4): 15-21.
4. Вирганская И.М. Внезапная смерть и алкоголь. Здоровоохран РФ 1991; 6: 18-25.
5. Грудцын Г.В. Поражение сердца у больных хроническим алкоголизмом. Кардиология 1991; 4: 94-100.
6. Говорин А.В., Филев А.П. Нарушения сердечного ритма при отравлении алкоголем при проведении суточного мониторирования ЭКГ. Матер XVI научно-практич конферен врачей. Чита 1990; 97-8.
7. Никитин А.В., Земсков А.М., Земсков В.М., Гусманов В.А. Клинико-иммунологические аспекты идиопатических желудочковых аритмий. Кардиология 1992; 32(3): 52-5.
8. Митченко Е.И., Якушко Л.В., Беляева Т.В. Аутоиммунные

Необходимо отметить, что обнаруженные кардиогемодинамические нарушения наиболее часто встречаются у пациентов с ОАИ, имеющих преходящие фатальные аритмии.

Литературные данные о связи активации иммунной системы с нарушениями внутрисердечной гемодинамики немногочисленны [1,3] и касаются преимущественно роли провоспалительных цитокинов в патогенезе СН при ИБС, миокардитах, дилатационной кардиомиопатии [7,3]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о важном значении повышенной продукции цитокинов в механизмах формирования ОАПС. Наиболее высокие уровни IL-1 β , IL-4 и TNF- α регистрировались у больных с ОАИ, у которых диагностированы нарушения ритма сердца, опасные для жизни. В нарушении процессов сокращения и расслабления ЛЖ при АИ имело значение повышение продукции провоспалительных цитокинов – IL-1 β и TNF- α ($p < 0,05$). Изменения концентрации IL-4 у данной категории больных недостоверны.

Заключение

Таким образом, поражение сердца при тяжелой АИ проявляется транзиторными аритмиями, опасными для жизни, и кардиогемодинамическими нарушениями. Диастолическая дисфункция ЛЖ у таких больных присутствует почти в 2 раза чаще, чем систолическая. Массивная продукция провоспалительных цитокинов имеет важное значение в механизмах аритмогенеза и расстройствах кардиогемодинамики у пациентов с ОАИ.

процессы у больных суправентрикулярными тахикардиями. 1-й Конгресс ассоц кардиол стран СНГ тезисы. Москва 1997; 237.

9. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Москва «Универсум пубблишинг» 2001; 369-78.
10. Угрюмов А.И. Органная патология и причины смерти больных, злоупотребляющих алкоголем. Вopr наркол 1990; 3: 47-50.
11. Филев А.П. Некоторые патогенетические механизмы развития сердечных аритмий при остром алкогольном поражении сердца: Автореф дисс канд мед наук. Чита 1998.
12. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва «Практика» 1993; 66-80.
13. Hemery Y, Broustet H, Guiraud O, et al. Alcohol and rhythm disorders. Ann Cardiol Angeiol 2000; 49: 473-9.
14. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Chest 2003; 123: 1320-5.
15. Nishimura RA, Tajik AJ. Evalution of diastolic filling of left ventricular in health and disease: doppler EchoCG in the clinicians rosetta stone. JACC 1997; 30: 8-18.

Поступила 10/11-2004

КЛИП–АККОРД: фокус на полнодозовую комбинацию

И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

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

CLIP-ACCORD: focus on full-dose combination

I.E. Chazova, L.G. Ratova

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

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией эналаприла и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (Ко-Ренитек®) у больных артериальной гипертензией (АГ) с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. КЛИП–АККОРД – многоцентровая, международная, открытая, проспективная программа. В программе КЛИП–АККОРД суммарно принимают участие 6 тыс. пациентов из 21 города России, Украины и Беларуси. В настоящий момент завершили участие в программе 4224 пациента с АГ, из них 37% мужчин и 63% женщин, в возрасте 20–85 лет, со средней длительностью АГ 8,4±7,6 года. В программе участвовали больные АГ, риск развития ССО у которых, оценивался как высокий и очень высокий; антигипертензивная терапия у них была неэффективна либо вообще не проводилась. Ко-Ренитек® назначали один раз в день с 8 до 10 часов утра. Если через 4 недели пациент достигал целевого уровня АД, то он продолжал лечение подобранной дозой препарата еще в течение 8 недель. При недостижении целевого уровня АД увеличивали дозу Ко-Ренитека® и/или к терапии добавляли другой антигипертензивный препарат. Полностью завершили программу 4203 пациента.

Результаты. Исходно артериальное давление (АД) соответствовало I степени тяжести АГ у 3%; II ст. у 67% и III ст. у 30% пациентов по классификации ВНОК 2004. Через 4 недели лечения Ко-Ренитеком® полная нормализация АД достигнута у 41% больных, I степень повышения АД оставалась у 40%, II ст. у 18% и III ст. у 1% больных. Доза Ко-Ренитека® была увеличена у 26% пациентов; другие антигипертензивные препараты добавлены 15% больных. Целевого уровня АД через 12 недель лечения Ко-Ренитеком® достигли 82%. Уменьшение клинических проявлений АГ отметили 98%. По окончании программы лечение Ко-Ренитеком® продолжили 98% больных.

Заключение. Антигипертензивная терапия Ко-Ренитеком® у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО эффективна в полнодозовой комбинации, обеспечивая достижение целевого уровня АД у 82%.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Ко-Ренитек®, полнодозовая комбинация, целевой уровень АД.

In CLIP-ACCORD study, 6000 patients from 21 cities of Russia, Ukraine, and Belorussia are participating.

Aim. To study antihypertensive efficacy and safety of fixed-dose combination of enalapril and thiazide diuretic hydrochlorthiazide (Co-Renitec®) among patients with arterial hypertension (AH) and high or very high risk of cardiovascular complications (CVC), in real-world clinical practice settings.

Material and methods. CLIP-ACCORD is a multi-center, international, open prospective program. At present, 4224 AH patients (37% of males, 63% of females, aged 20–85 years; mean AH duration 8.4±7.6 (0–50) years) completed study protocol. The program included AH patients with high or very high CVD risk; antihypertensive therapy, if any, was ineffective. Co-Renitec® was administered once per day, at 8–10 AM. If target blood pressure (BP) level was achieved 4 weeks later, therapy in the same dose continued for another 8 weeks. Otherwise, Co-Renitec® dose was increased, and/or other antihypertensive agent was added. Full data were available for 4203 participants.

Results. At baseline, BP was at Stage I AH level (National Cardiology Society classification, 2004) in 3% of patients; at Stage II level – in 67%; and at Stage III level – in 30%. After four-week Co-Renitec® treatment, complete BP normalization was achieved in 41% of participants, Stage I BP was registered in 40% of patients, Stage II – in 18%, and Stage III – in 1%. Co-Renitec® dose was increased in 26% of patients; other antihypertensive medications were added in 15%. After 12 weeks of Co-Renitec® treatment, target BP levels were achieved in 82% of patients. AH clinical symptoms improved in 98% of participants. After program end, 98% of participants continued Co-Renitec® intake.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 414-61-86

e-mail: lratova@mail.ru

Conclusion. Co-Renitec® antihypertensive therapy in AH patients with high and very high CVC risk was effective in full-dose combination, and facilitated target BP level achievement in 82% of patients.

Key words: Arterial hypertension, Co-Renitec®, full-dose combination, target blood pressure level.

Необходимость достижения целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) доказана и не подлежит сомнению. Для снижения АД можно использовать различные антигипертензивные препараты, однако не все они обладают достаточной эффективностью. Как показывает клиническая практика, эмпирический подбор антигипертензивного препарата в виде монотерапии долог, редко приводит к успеху и увеличивает риск развития нежелательных явлений из-за применения высоких доз, что снижает приверженность пациента лечению. Стратегия применения комбинированной терапии с использованием препаратов с различным механизмом действия уже на старте лечения, напротив, дает значительно больше шансов на успешный контроль АД. В последнее время в подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается назначению комбинации антигипертензивных лекарств [1]. В связи с тем, что комбинированная терапия АГ стала одним из основных направлений в лечении больных АГ, более широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке два лекарственных средства. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов выпускаются и используются уже ~20 лет и доказали свою высокую эффективность и безопасность.

В настоящее время комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретика наиболее часто назначается среди всех нефиксированных и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Высокая эффективность и безопасность такой комбинации в терапии АГ отмечена в рекомендациях ВОЗ, ЕОГ – ЕОК, JNC 7 и в рекомендациях ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ [1-4]. Применение комбинации ИАПФ+диуретик позволяет достигать целевого уровня АД большему числу пациентов, чем при применении каждого из этих препаратов в виде монотерапии. Обладая высокой антигипертензивной эффективностью, эта комбинация показала разноплановый органопротективный эффект в виде уменьшения степени выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ);

нефропротекции, особенно, у пациентов с сахарным диабетом (СД); способности восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию (ЭФ). Данная комбинация антигипертензивных препаратов показана в первую очередь пациентам с АД $\geq 160/100$ мм рт.ст., при высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО), пожилым больным и при неэффективности монотерапии.

ИАПФ в сочетании с небольшими дозами диуретиков выпускаются в виде фиксированных комбинированных лекарственных форм. Одной из наиболее популярных фиксированных комбинаций является оригинальный препарат Ко-Ренитек® (Мерк Шарп и Доум, Инк., Швейцария). В его состав входят: эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг. Особенностью препарата служит оптимальная доза ИАПФ, что делает его полнодозовой фиксированной комбинацией. С этим препаратом уже проведены многочисленные исследования, доказавшие его эффективность, безопасность и органопротективный эффект. Однако широкомасштабных исследований в отечественной, амбулаторной, клинической практике не было. Оценка эффективности и безопасности применения Ко-Ренитека® в поликлинической практике у больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО является актуальной проблемой. Для ее решения секцией Артериальной гипертонии ВНОК была инициирована программа «КЛИП-АККОРД» (КЛИническая Программа Антигипертензивной Комбинированной терапии КО-Ренитеком один раз в День).

Цель программы – изучить антигипертензивную эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ эналаприла и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (Ко-Ренитек®) у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО в условиях реальной клинической практики. Задачи программы следующие:

- изучить антигипертензивную эффективность лечения Ко-Ренитеком® больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО;
- определить сроки достижения целевого уровня АД и необходимую для этого дозу препарата;

- изучить динамику показателей суточного профиля (СП) АД на фоне терапии Ко-Ренитеком® (у части больных);
- сравнить эффективность лечения Ко-Ренитеком® в зависимости от стартовой дозы;
- сравнить эффективность лечения Ко-Ренитеком® в зависимости от возраста, пола, наличия факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний;
- сравнить эффективность лечения Ко-Ренитеком® в зависимости от региона проживания у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО.

Материал и методы

КЛИП-АККОРД — многоцентровая, международная, открытая, проспективная программа. В программе примут участие ~ 6 тыс. пациентов из 21 города (30 центров) России, Украины и Беларуси: Москва — 7 центров, Санкт Петербург — 2, Ярославль — 1, Самара — 2, Нижний Новгород — 1, Казань — 1, Ростов-на-Дону — 1, Краснодар — 1, Екатеринбург — 1, Уфа — 1, Пермь — 1, Челябинск — 1, Новосибирск — 1, Омск — 1, Красноярск — 1, Тюмень — 1, Иркутск — 1, Киев — 2, Донецк — 1, Днепрпетровск — 1, Минск — 1.

В программе участвовали только те пациенты с АГ, риск развития ССО у которых оценивался как высокий и очень высокий; антигипертензивная терапия у них была неэффективна или вообще не проводилась. Критериями исключения служили: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или острый инфаркт миокарда (ИМ) в течение последних 6 месяцев, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз в 3 раза и более) и почек (креатинин > 160 мкмоль/л, гиперкалиемия). У пациентов, соответствующих критериям включения в программу, отменяли проводимую антигипертензивную терапию, кроме β-адреноблокаторов (БАБ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и начинали лечение Ко-Ренитеком® в дозе 0,5-2 таблетки (по выбору врача). Длительность наблюдения пациентов составила 12-14 недель.

Ко-Ренитек® назначали один раз в сутки, с 8 до 10 часов утра. Если через 4 недели пациент достигал целевого уровня АД, то он продолжал лечение подобранной дозой Ко-Ренитека® еще в течение 8 недель. При недостижении целевого уровня АД увеличивали дозу Ко-Ренитека® и/или к терапии добавляли другой антигипертензивный препарат. Все больные продолжили лечение еще в течение 8 недель.

Исходно, через 4 и 12 недель лечения всем больным измерялось АД клиническое (кл.), фиксировались сопутствующая терапия и нежелательные явления. АД кл. определялось как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха, спустя 24-26 часов после приема препарата. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение диастолического АД (ДАД) кл. на 10% или на 10 мм рт.ст. и систолического АД (САД) кл. на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл.

на фоне терапии считалось достижение АД < 140/90 мм рт.ст. у всех больных и < 130/80 мм рт.ст. у пациентов с СД [4].

В настоящее время полностью завершили программу пациенты из Самары (региональный координатор программы — Н.Н. Крюков), Краснодар (Н.А. Спиропулос), Ростова-на-Дону (А.А. Кастанаян), Минска (Т.А. Нечесова), Нижнего Новгорода (И.В. Фомин), Перми (М.В. Воронина), Москвы (И.Х. Байчоров, Н.П. Корженков, Ф.А. Вилковский, Л.И. Жабина, Н.П. Алексеева, Е.Б. Сивкова, О.М. Драпкина), Омска (Г.И. Нечаева), Санкт-Петербурга (Л.А. Лутаенко), Екатеринбурга (М.В. Архипов), Красноярск (С.Ю. Никулина), Новосибирска (Н.Г. Мезенцева) и Тюмени (Л.И. Гапон) всего 4224 пациента с АГ, из них: 37% мужчин и 63% женщин, в возрасте 20-85 лет (средний возраст 55,4±10), средняя длительность АГ 8,4±7,6 (0-50) года.

При статистическом анализе использовался пакет компьютерных программ Statistica 5.5, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При оценке динамики показателей на фоне лечения различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$.

Результаты и обсуждение

При включении в программу антигипертензивную терапию получали 84% пациентов, из них ИАПФ принимали 53% больных; антагонисты кальция 17%; диуретики 27%; БАБ 31%; препараты центрального действия 2%; α-адреноблокаторы 0,2% и прочие препараты 11% пациентов.

Исходно ПОМ в виде ГЛЖ диагностировано у 85%; ангиопатии сетчатки у 90%; атеросклеротические бляшки в аорте или крупных артериях у 20%; микроальбуминурия (МАУ) у 15% больных. Осложнения АГ, сопутствующие заболевания и ассоциированные клинические состояния (АКС) в виде ОНМК были у 6%; острый ИМ у 10%; ИБС у 36%; недостаточность кровообращения (НК) I ст. по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) у 22%; СД у 15%, атеросклероз периферических артерий с клинической симптоматикой у 8%, хроническая почечная недостаточность (ХПН) у 1% и ретинопатия у 0,6% пациентов.

Сопутствующие заболевания имели место у 75% пациентов: ИБС — у 1521 (36%) пациента, из них ИМ в анамнезе — у 421. Только 48% больных ИБС принимали БАБ. При этом у половины этих больных они были отменены, хотя по условиям исследования этого не требовалось. Отмену БАБ объясняли тем, что причиной их назначения была АГ, а не ИБС. Другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были у 30%; эндокринная патология у 20% (СД 1 типа у 3 и СД 2 типа у 640 больных); патология мочеполовой системы у 7%; болез-

ни желудочно-кишечного тракта у 11%; патология центральной нервной системы у 11%; заболеваний легких у 5%; патология опорно-двигательного аппарата у 8%; псориаз у 0,1% больных.

Исходно на фоне назначенного лечения АД соответствовало I степени (ст.) тяжести АГ у 3%; II ст. у 67% и III ст. у 30% пациентов, согласно классификации ВНОК 2004 по уровню АД (рисунок 1). Средняя доза Ко-Ренитека®, назначенная больным, составила $0,9 \pm 0,2$ таблетки (0,5-2 таблетки): 0,5 таблетки принимали 15% пациентов; 1 таблетку – 82%; 1,5 таблетки принимал 1% и 2 таблетки – 2% пациентов (рисунок 2).

Через 4 недели лечения Ко-Ренитеком® в целом по группе АД кл. составило $142,4 \pm 14,9 / 87,2 \pm 8,5$ ммрт.ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) $72,5 \pm 7,3$ ударов в минуту. Полная нормализация АД была достигнута у 41% больных, I ст. повышения АД оставалась у 40%, II ст. у 18% и III ст. у 1% пациентов (рисунок 1). На этом визите доза Ко-Ренитека® была увеличена у 26% пациентов; другие антигипертензивные препараты добавлены 15% больным. Уменьшение клинических проявлений АГ отметили 97% больных.

От 4 к 12 неделе лечения произошло дополнительное снижение АД кл. с $142,4 \pm 14,9 / 87,2 \pm 8,5$ до $130,9 \pm 10,7 / 81,2 \pm 6,5$ ммрт.ст. ($p < 0,0001$), ЧСС составила $70,1 \pm 5,9$ ударов в минуту. Снижение АД кл. наблюдалось в основном у пациентов, которым была увеличена доза Ко-Ренитека® либо дополнительно назначены другие антигипертензивные препараты.

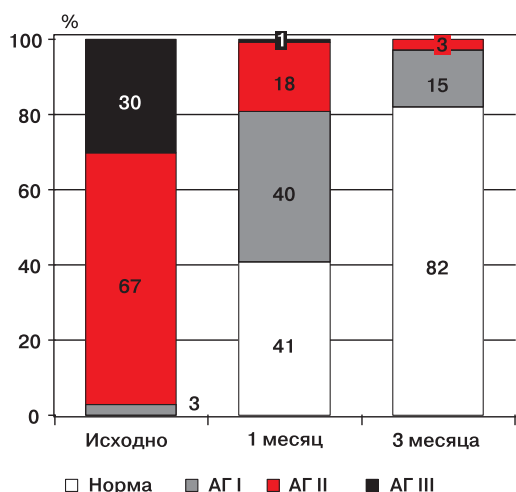


Рис. 1 Достижение целевого уровня АД на фоне лечения Ко-Ренитеком® (n=4203).

На третьем визите средняя доза Ко-Ренитека®, принимаемая пациентами, составила $1,1 \pm 0,4$ таблетки (0,5-2 таблетки), что соответствует дозе эналаприла $22,3 \pm 7,6$ мг (10-40 мг) и дозе гидрохлоротиазида $14,0 \pm 4,7$ мг (6,25-25,0 мг). При этом 0,5 таблетки принимали 8% пациентов, 1 таблетку – 72%, 1,5 таблетки – 9%, 2 таблетки – 11% пациентов (рисунок 2). Доза Ко-Ренитека® была увеличена у 1,5% пациентов; дополнительные антигипертензивные препараты назначены 18% больных.

Целевого уровня АД за 12 недель терапии Ко-Ренитеком® по САД достигли 84%, по ДАД 90% больных. Целевой уровень АД достигнут у 82% больных, по одному из показателей у 9% и не достигнут у 9% пациентов. Таким образом, АД нормализовалось у 82% больных, I ст. повышения АД оставалась у 15% и II ст. у 3% пациентов (рисунок 1). Уменьшение клинической симптоматики АГ через 12 недель лечения Ко-Ренитеком® отметили 98% больных.

Нежелательные явления через 4 недели лечения наблюдались у 3,9% пациентов, из них 0,3% пациентов выбыли из программы. У остальных больных отмена Ко-Ренитека® не требовалась, а к 12 неделе лечения количество нежелательных эффектов уменьшилось до 1,7%.

Полностью завершили участие в программе 99,5% пациентов. По окончании программы лечение Ко-Ренитеком® продолжили 98% больных. Из 85 пациентов, отказавшихся продолжить лечение Ко-Ренитеком®, 31 прекратили прием препарата без объяснения причин, 7 из-за недостаточного антигипертензивного эффекта, 47 из-за развития нежелательных явлений: ка-

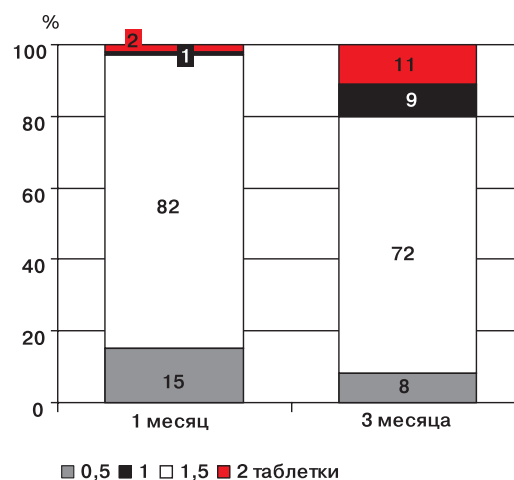


Рис. 2 Доза Ко-Ренитека® (n=4203).

шель — у 32, сыпь — у 2, головная боль — у 3, плохая переносимость снижения АД — у 3, общая слабость — у 2, пароксизм мерцательной аритмии (МА) — у 1 (причем МА диагностирована ранее), сердцебиение — у 2, боли в правом подреберье — у 1 и боли в пояснице — у 1 пациента.

Удовлетворение лечением оценивали по пятибалльной системе: от 1 — полностью не удовлетворен до 5 — полностью удовлетворен, отдельно для врачей и пациентов по 3 параметрам: с точки зрения эффективности, переносимости и удобства подбора дозы/приема. Средний балл среди врачей составил $4,8 \pm 0,008 / 4,9 \pm 0,007 / 4,9 \pm 0,005$ балла, среди пациентов — $4,8 \pm 0,008 / 4,8 \pm 0,008 / 4,9 \pm 0,005$ балла, соответственно.

Заключение

Антигипертензивная терапия Ко-Ренитеком® у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО показала хорошую

эффективность применения полнодозовой фиксированной комбинации, которая обеспечивает достижение целевого уровня АД у 82% больных.

Лечение Ко-Ренитеком® в дозе 0,5-2 таблетки (в среднем по группе — 1,2 таблетки) достоверно снизило САД, ДАД и пульсовое АД, не оказывая влияния на исходно нормальную ЧСС.

Лечение Ко-Ренитеком® характеризуется хорошей переносимостью, низкой частотой развития побочных эффектов препаратов и нежелательных явлений. Большая часть нежелательных явлений не требует отмены препарата и проходит самостоятельно в процессе лечения.

Врачи и пациенты удовлетворены результатами лечения Ко-Ренитеком® с точки зрения эффективности, переносимости и удобства подбора дозы/приема, что позволило достичь высокой приверженности пациентов лечению.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004. Приложение к журналу «Кардиоваск тер профил»
2. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
3. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Blorck HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.

Поступила 16/01-2006

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога

С.А. Шальнова¹, А.Д. Деев¹, Ю.А. Карпов² от имени участников исследования ПРЕМЬЕРА*

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

²НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РК НПК Росздрава. Москва, Россия

Arterial hypertension and coronary heart disease in real-world cardiology practice

S.A. Shalnova¹, A.D. Deev¹, Yu. A. Karpov², on behalf of PREMIER Study* Working Group

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

²A.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 взаимоотношения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в реальной клинической практике врача-кардиолога. Для этого было проведено национальное исследование ПРЕМЬЕРА.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 199 врачей-кардиологов из 14 городов Российской Федерации. Каждый врач в течение 5 дней последовательно включал в исследование больных обоего пола в возрасте 18-65 лет, страдающих АГ и/или ИБС. На эпидемиологическом этапе в исследование были включены 14075 пациентов. Случайным образом отобраны для анализа 8578 пациентов, из них с АГ – 8257, в т.ч. 3615 (42,1%) мужчин и 4963 (57,9%) женщин. У больных определялись социально-демографические характеристики; регистрировались жалобы, основные факторы риска (ФР), предшествующая терапия, регулярность приема и причины нерегулярного применения лекарственных препаратов. Каждому больному измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений, анализировали электрокардиограмму покоя.

Результаты. Различные формы ИБС, включая инфаркт миокарда, стенокардию напряжения, безболевую ИБС, аритмии, отмечались у 74,2% мужчин и 61,2% женщин, больных АГ. При анализе ФР, ассоциирующихся с АГ и ИБС, оказалось, что 88,5% больных АГ и 95,6% больных АГ и ИБС имели хотя бы один ФР. Образование является весьма существенной детерминантой здоровья населения России, определяя его информированность, поведенческие ФР и как следствие – заболеваемость и отношение к лечению. Лица с высшим образованием чаще имеют отягощенный семейный анамнез по ССЗ, нарушения липидного обмена и подвержены хроническому стрессу. Напротив, больные с образованием ниже среднего достоверно чаще курят, злоупотребляют алкоголем; они более отягощены симптомами ССЗ.

Заключение. Таким образом, результаты исследования ПРЕМЬЕРА позволяют достоверно оценить практику врача-кардиолога, охарактеризовать больных изолированной АГ и в сочетании с ИБС, начиная с жалоб и заканчивая оценкой приверженности лечению, в т.ч. в зависимости от социального статуса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, факторы риска, врач-кардиолог, исследование «ПРЕМЬЕРА».

Aim. To study association of arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) in real-world cardiology practice. This was the aim of the national PREMIERE Study.

Material and methods. The study involved cardiologists from 14 cities of the Russian Federation. During 5 days, every doctor included all consecutive AH and/or CHD male and female patients, aged 18-65 years. During epidemiology phase, 14 075 patients were recruited in the study. For the analysis, 8578 patients were randomly selected, including 3615 (42.1%) males and 4963 (57.9%) females. In all participants, socio-demographic characteristics were measured; complaints, main risk factors (RF), already prescribed therapy, intake regularity and causes of irregular medication intake were registered. Blood pressure and heart rate were measured; electrocardiogram at rest was analyzed.

Results. Various CHD forms, including myocardial infarction, effort angina, painless CHD, cardiac arrhythmias, were observed in 72.4% of AH males and 61.2% of AH females. Analyzing RF, associated with AH and CHD, it turned out that 88.5% of AH patients and 95.6% of AH and CHD patients had at least one RF. Education level

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (495) 928-57-52

e-mail: oganov@online.ru

was a significant determinant for Russian population health, defining awareness, behavioral RF and, therefore, morbidity and treatment attitudes. Persons with higher education more often had cardiovascular disease in family history, lipid profile disturbances, and chronic stress exposure. On the contrary, patients with lower than secondary education level significantly more often smoked, drank alcohol, and had cardiovascular symptoms.

Conclusion. Therefore, REMIERE Study results give a chance to assess present cardiology practice, to characterize patients with isolated AH or AH combined with CHD, including complaints and treatment compliance, according to social status and other parameters.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, risk factors, cardiologist, PREMIERE Study.

Начиная со второй половины XX века болезни системы кровообращения (БСК) занимают ведущее место в структуре смертности в развитых странах [1]. В качестве определяющей причины смертности от БСК называют артериальную гипертонию (АГ) и ишемическую болезнь сердца (ИБС). В России ~ 40% населения имеют повышенный уровень артериального давления (АД), а ИБС страдает каждый пятый [2-4].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно доказана роль АГ в качестве фактора риска (ФР) ИБС. Показано, что повышенное АД ускоряет прогрессирование атеросклеротических бляшек, которые, суживая просвет сосуда, увеличивают риск развития инфаркта миокарда (ИМ) [5-7].

В работах, выполненных ранее, было показано, что, несмотря на различия во времени и месте проведения исследований, результаты были весьма схожими [8,9]. Был обнаружен важный факт — ассоциации между АД и риском ИБС были непрерывными и логарифмически линейными. Отсутствовали доказательства наличия порога, ниже которого уровень АД не ассоциировался бы с относительным риском (ОР) ИБС, по крайней мере, до уровня 115 мм рт.ст. для систолического АД (САД) и 70 мм рт.ст. — для диастолического АД (ДАД). Более того, не был определен и высокий порог, где ОР увеличивался бы более быстро [8-10]. В этих же исследованиях отмечено, что снижение САД на 10 мм рт.ст. или ДАД на 5 мм рт.ст. четко связано со снижением риска ИБС на ~ 20-25% в среднем возрасте. Важно отметить, что коррекция всех других ФР не привела к существенному изменению ОР [11-13].

Клинические исследования по оценке эффективности лекарственных препаратов продемонстрировали надежные результаты преимущества снижения АД. Современный мета-анализ ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) vs плацебо показал снижение числа сердечно-сосудистых осложнений на 21% (RR=0,79; 0,72-0,87), даже у пациентов с инсультом (МИ) или динамичес-

ким нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (PROGRESS — Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [14]. Результаты клинических исследований имеют важное значение для клинической практики и здравоохранения в целом.

Каковы же взаимоотношения АГ и ИБС в реальной клинической практике? Для изучения этой проблемы было проведено национальное исследование ПРЕМЬЕРА (ПРЕстариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца — безопасное достижение целевого уровня Артериального давления). Исследование включало два этапа: эпидемиологический — изучение частоты распространения комбинации АГ и ИБС в реальной практике и ассоциирующихся с ней факторов; проспективный клинический, целью которого явилось изучение эффективности достижения целевого уровня АД с помощью периндоприла (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) 8 мг у больных АГ в сочетании с ИБС или ФР и безопасности применения препарата у больных АГ в сочетании с ИБС или ФР и нормализованной величиной АД на фоне предшествующей терапии.

В настоящей работе представлены результаты первого этапа программы ПРЕМЬЕРА.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 199 врачей-кардиологов из 14 городов Российской Федерации (РФ). Каждый врач в течение 5 дней последовательно включал в исследование больных обоего пола в возрасте 18-65 лет, страдающих АГ и/или ИБС. Таким образом, на эпидемиологическом этапе в исследование были включены 14075 пациентов.

Во время визита у больных определялись социально-демографические характеристики, включая пол, возраст, образование, семейный доход; регистрировались жалобы, основные ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), предшествующая терапия, а также регулярность приема и причины нерегулярного применения лекарственных препаратов. У каждого больного измеряли АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), анализировали электрокардиограмму (ЭКГ) покоя.

При статистическом анализе результатов использовалась система статистического анализа и извлечения информации — SAS (версия 6.12) [15]. Применяли как стан-

дартные методы описательной статистики — вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик и т.д., так и известные критерии значимости — χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера. Использовали методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ) и логистическая регрессия в версии PROC LOGISTIC.

Результаты

Случайным образом отобраны и включены в анализ 8578 пациентов из них с АГ — 8257, в т.ч. 3615 (42,1%) мужчин и 4963 (57,9%) женщин. Характеристика больных, участвующих в исследовании, представлена в таблице 1. Средний возраст обследованных мужчин и женщин — $56,5 \pm 0,2$ и $60,3 \pm 0,2$ лет соответственно. Женщины были несколько старше, чем мужчины, поэтому последующий анализ показателей в аналитической модели проводился при коррекции на возраст в стандарте исследования. Средние уровни САД, ДАД и индекса массы тела (ИМТ) были несколько выше у женщин, также как и ЧСС. Распространенность тех или иных форм ИБС составила 67% среди лиц с АГ. К началу исследования ~ 7% больных независимо от пола перенесли МИ (таблица 2). Вместе с тем мужчины почти в три раза чаще имели в анамнезе ИМ; у них имели место стенокардия напряжения и аритмии. Обращает на себя внимание, что > 2/3 всех больных АГ стра-

дают ИБС, у четверти регистрируют нарушения сердечного ритма, у > 60% наблюдаются признаки сердечной недостаточности (СН). В то же время, чрескожная транслюминальная коронароангиопластика (ЧТКА) выполнена только у 5,8% больных мужчин и 1,1% женщин. Те или иные формы ИБС, включая ИМ, стенокардию напряжения, безболевую ИБС, аритмии, отмечались у 74,2% мужчин и 61,2% женщин, больных АГ.

Продолжительность АГ во всей когорте составила 10,4 лет и 12,4 лет, соответственно, у мужчин и женщин. Больные ИБС в среднем страдали АГ на 2 года дольше, чем лица с изолированной АГ (ИАГ). При включении в исследование АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. отмечено у половины мужчин (50,9%) и более чем у половины женщин (56,6%) во всей группе; у пациентов с сочетанием АГ и ИБС — 47,1% и 56,2% соответственно. На рисунке 1 отражены жалобы, предъявляемые больными АГ и АГ в сочетании с ИБС при визите к врачу-кардиологу. Чаще всего больные АГ жалуются на головную боль, причем независимо от того, сочетается ли АГ с ИБС — 82,6% и 81,0% соответственно. Тахикардия, аритмии, боль в грудной клетке более характерны для больных, страдающих ИБС. Пациенты с ИБС жалуются на одышку и отеки, что косвенно может свидетельствовать о наличии СН. При этом практически все жалобы чаще исходили от жен-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование ($M \pm m$)

Показатели	Мужчины	Женщины
Возраст (лет)	$56,5 \pm 0,2$	$60,3 \pm 0,2$
САД (мм рт.ст.)	$147,4 \pm 0,3$	$153,3 \pm 0,3$
ДАД (мм рт.ст.)	$89,3 \pm 0,2$	$91,0 \pm 0,2$
ЧСС (уд./мин.)	$72,9 \pm 0,2$	$74,5 \pm 0,2$
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$27,8 \pm 0,1$	$29,5 \pm 0,2$
Продолжительность АГ	$10,5 \pm 0,1$	$12,4 \pm 0,1$

Таблица 2

Диагноз больных при включении в исследование ($\% \pm m$)

Диагноз	Мужчины		Женщины	
	Стандартизовано по возрасту		Стандартизовано по возрасту	
МИ	7,0	$7,6 \pm 0,5$	7,4	$7,1 \pm 0,4$
ИМ	37,5	$38,2 \pm 0,8$	13,3	$12,7 \pm 0,5$
Стабильная стенокардия	61,4	$63,4 \pm 0,8$	49,2	$46,8 \pm 0,76$
ЧТКА	6,0	$5,8 \pm 0,4$	1,1	$1,1 \pm 0,2$
Аритмии	32,6	$34,2 \pm 0,8$	29,1	$28,0 \pm 0,7$
СН	68,7	$70,7 \pm 0,7$	66,0	$63,8 \pm 0,7$
Всего ИБС	74,2	$76,3 \pm 0,7$	61,8	$59,6 \pm 0,7$

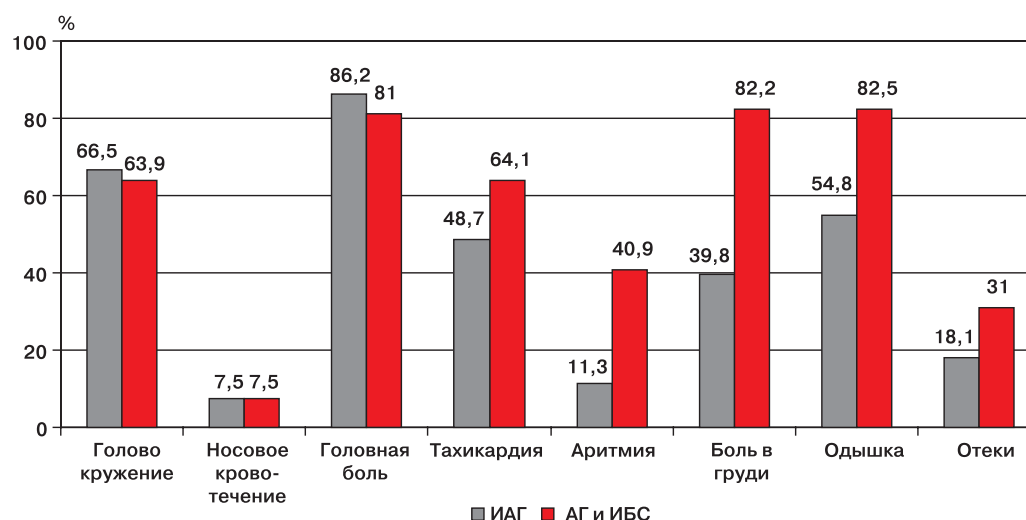


Рис. 1 Частота жалоб в зависимости от диагноза у больных ИАГ и АГ + ИБС.

щин (таблица 3). Более чем 90% больных имели хотя бы одну жалобу из указанных выше.

При анализе ФР, ассоциирующихся с АГ и ИБС, оказалось, что > 50% всех больных имели неблагоприятный семейный анамнез по ССЗ, почти половина отмечали наличие хронического стресса, и каждый третий больной сообщил, что употреблял алкогольные напитки в течение последнего года (рисунок 2). Среди факторов, характерных для ИБС, наиболее значимым является гиперлиппротеидемия (ГЛП), причем ее наличие более характерно для мужчин (таблица 4). Больные ИАГ чаще употребляют алкоголь. Сообщили, что употребляют алкоголь 63,6% мужчин и всего 19,2% женщин. Каждый пятый больной в настоящее время курит. Частота курения больше среди мужчин (отношение 30:1); при этом мужчины, больные ИБС, курят примерно столь же часто, как и мужчины с АГ. Таким образом, 88,5% больных АГ и 95,6% больных АГ и ИБС имели хотя бы один ФР.

Что же касается отношения пациентов к лечению, то более регулярно лечатся больные с

сочетанной патологией — 76,9% vs 61,1%. Следует заметить, что женщины, больные только АГ, чаще принимают лекарства по сравнению с мужчинами — 64,7% vs 53,1% соответственно. При сочетании АГ и ИБС > 70% и мужчин и женщин лечатся регулярно. Причины нерегулярной терапии представлены в таблице 5. Для больных ИАГ более характерно курсовое лечение, т.е. больной принимает лекарство только когда ухудшается состояние, 10,4% — не знают, что надо постоянно принимать лекарство, 6,7% боятся побочных явлений и 6,6% лечатся нерегулярно из-за высокой стоимости лечения. По-другому распределяются эти показатели у больных ИБС. Только 12,6% пациентов сами регулируют прием препаратов, 4,6% не знают, что надо лечиться постоянно, 3,8% боятся побочных эффектов и 8,3% лечатся нерегулярно из-за высокой стоимости лекарств. Таким образом, нерегулярность лечения значительно реже наблюдается у больных с сочетанием АГ и ИБС. Вероятно, наличие болевого синдрома заставляет больного более адекватно относиться к лечению. На высокую стоимость

Таблица 3

Жалобы, предъявляемые больными АГ в зависимости от пола и наличия ИБС

Пол	Головокружение	Носовые кровотечения	Головная боль	Тахикардия	Аритмия	Боль в груди	Одышка	Отеки	Другие
ИАГ									
Мужчины	55,7±2,1	7,2±1,1	80,8±1,7	36,3±2,1	6,2±1,0	32,1±2,1	45,1±2,1	9,5±1,3	9,1±1,3
Женщины	70,7±1,1	7,6±0,7	88,7±0,8	53,1±1,2	13,2±0,8	42,8±1,2	59,2±1,2	21,8±1,0	10,4±0,7
АГ + ИБС									
Мужчины	54,5±1,1	6,4±0,6	74,1±0,9	56,8±1,0	39,2±1,0	82,3±0,8	79,9±0,8	23,9±0,8	10,6±0,6
Женщины	73,3±0,9	8,9±0,6	87,5±0,7	72,2±0,9	43,1±1,1	82,5±0,8	85,4±0,8	38,8±1,0	13,9±0,7

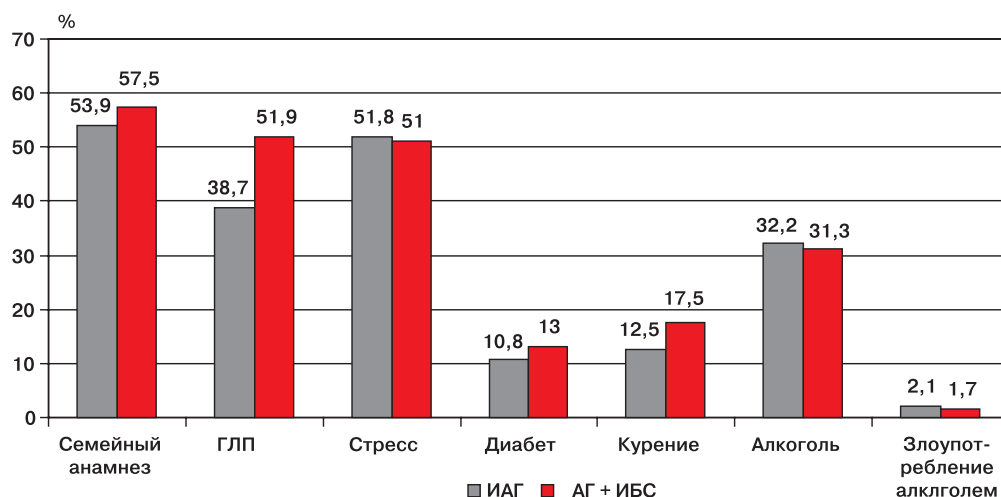


Рис. 2 Распространенность ФР у больных ИАГ и АГ + ИБС.

лекарств существенно чаще указывают больные с более низким уровнем образования (рисунок 3); по сравнению с лицами, имеющими высшее образование, они в 2,8 раза чаще называют высокую стоимость в качестве причины нерегулярного лечения. То же касается информированности пациентов о необходимости регулярно принимать лекарственные препараты. Больные с низким образовательным цензом в два раза чаще не знают о необходимости регулярного лечения.

В таблице 6 отражено влияние низкого уровня образования на вероятность наличия тех или иных признаков, учитываемых в исследовании. В частности, у пациентов с низким уровнем образования в 1,3 раза чаще регистрируется стабильная стенокардия, тогда как аритмии — чаще у лиц с высшим образованием. ЧТКА у последних выполнялась почти в два раза чаще, чем у больных с образованием ниже среднего. Различия в частоте возникновения МИ и ИМ, как и в

Таблица 4

ФР у больных ИАГ и АГ + ИБС

Пол	Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	ГЛП	Хронический стресс	СД	Курение	Употребление алкоголя	Злоупотребление алкоголем
АГ							
Мужчины	50,4±2,2	41,0±2,2	49,8±2,2	8,3±1,4	33,1±1,8	63,6±2,1	4,9±0,8
Женщины	55,4±1,2	38,0±3,2	52,2±1,2	12,0±0,8	3,0±0,4	19,2±0,9	0,8±0,2
АГ + ИБС							
Мужчины	55,0±1,0	65,3±0,9	46,8±1,0	9,9±0,6	31,1±1,0	48,9±1,1	2,6±0,3
Женщины	60,7±1,0	59,3±1,0	54,6±1,0	16,2±0,7	3,8±0,5	15,9±0,8	0,7±0,2

Таблица 5

Причины нерегулярного приема препаратов

Пол	Высокая стоимость	Побочные эффекты	Хорошее самочувствие	Лекарства не помогают	Не знает, что надо лечиться регулярно	Другое
ИАГ						
Мужчины	6,2±1,1	6,3±1,1	30,1±2,0	2,1±0,6	13,4±1,9	2,9±0,7
Женщины	6,9±0,6	6,7±0,6	21,9±1,0	3,3±0,5	8,6±3,3	1,1±0,3
АГ + ИБС						
Мужчины	7,6±0,5	2,9±0,3	13,0±0,8	1,8±0,3	3,9±0,4	1,0±0,2
Женщины	8,7±0,5	4,7±0,5	12,3±0,7	3,0±0,4	5,1±0,4	1,1±0,2

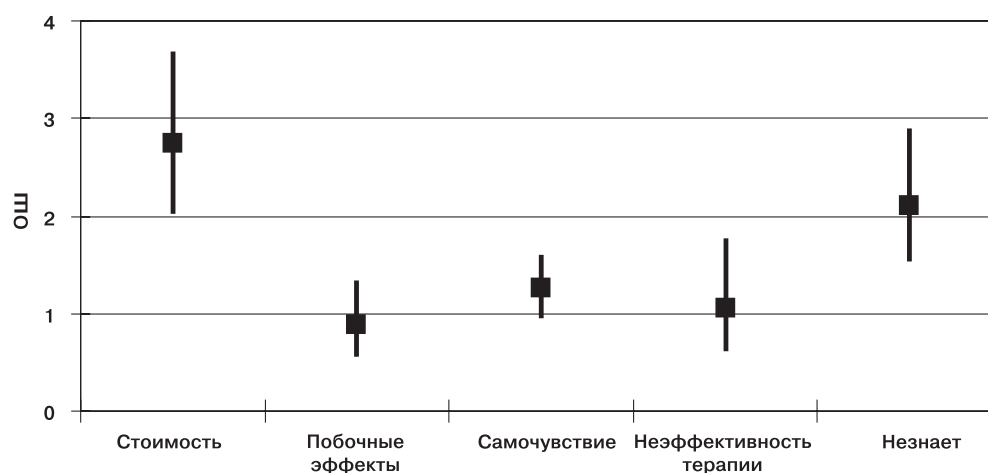


Рис. 3 Сравнение причин нерегулярного лечения у больных по уровню образования («низкое» образование vs «высокое»)

целом ИБС достоверно отсутствовали. Однако почти в два раза чаще у лиц с низким уровнем образования течение ИБС осложнялось СН.

Подтверждением тому, что больные с низким образовательным цензом чаще имеют стабильную стенокардию и СН, является и большая частота жалоб у этих больных на боль в грудной клетке (в 1,6 раза) и одышку (в 1,9 раза). У таких пациентов на 70% больше отмечается число болевых эпизодов в грудной клетке в неделю и в

2,7 раза больше им требуется таблеток нитроглицерина.

Эти больные существенно чаще курят (в 1,6 раза) по сравнению с больными с высшим образованием, у них достоверно чаще наблюдается сахарный диабет (СД). Напротив, для лиц с высшим образованием более характерно наличие семейного анамнеза ССЗ, ГЛП и хронического стресса, вероятно, в т.ч. за счет лучшей информированности.

Таблица 6

Сравнение различных показателей, характеризующих больных, включенных в исследование, по уровню образования («низкое» образование vs «высокое»)

Показатели	ОШ	95% ДИ
Жалобы:		
- боль в груди	1,57	1,28-1,93
- одышка	1,90	1,51-2,39
- отеки	1,06	0,88-1,27
ФР:		
- Семейный анамнез	0,39	0,33-0,47
- ГЛП	0,49	0,41-0,58
- Хронический стресс	0,74	0,63-0,88
- СД	1,36	1,10-1,73
- Курение	1,62	1,21-2,17
Количество болевых эпизодов в неделю	1,76	1,46-2,10
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	2,74	2,05-3,67
Диагноз при включении:		
- МИ	1,18	0,87-1,59
- ИМ	1,20	0,98-1,47
- Стабильная стенокардия	1,34	1,11-1,61
- ЧТКА	0,54	0,31-0,96
- Аритмии	0,82	0,68 - 0,98
- Всего ИБС	1,10	0,90 - 1,35
- СН	1,77	1,43 - 2,19

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Обсуждение

В развитых странах АГ является наиболее важным фактором, определяющим преждевременную смертность, которую можно предотвратить, и преимущества антигипертензивной терапии для предупреждения ССЗ и смертности хорошо доказаны в последние годы [8]. В частности, результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), опубликованные совсем недавно on-line, продемонстрировали преимущество комбинированной терапии антагонистами кальция (АК) третьего поколения и ИАПФ в снижении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и новых случаев СД перед комбинацией β -адреноблокаторов и диуретиков [16]. Вместе с тем, очевидно, что течение АГ весьма часто осложняется развитием ИБС. В настоящее время считается установленным, что повышение АД негативно влияет на сосудистую стенку, способствуя возникновению и прогрессированию атеросклероза [17].

В одном из мета-анализов, опубликованных сравнительно недавно, изучали эффект ИАПФ и АК в предупреждении ИБС и МИ у пациентов, страдающих АГ или имеющих высокий риск. Результаты мета-анализа подтвердили тот факт, что снижение АД является принципиальным для предупреждения прогрессирования ИБС и развития МИ [18].

Результаты национального исследования ПРЕМЬЕРА позволили впервые оценить специфику реальной практики врача-кардиолога. Оказалось, что почти все больные, обратившиеся к кардиологу, уже имели АГ, по крайней мере в течение 10 лет. Столь продолжительный анамнез АГ при недостаточном контроле не мог не привести к развитию ССО, и в изучаемой когорте у 67,0% пациентов была диагностирована ИБС, что более чем в 3 раза превышает популяционный уровень. При этом четко отмечалась половая дифференциация. Мужчины достоверно чаще имели ИМ, стенокардию напряжения, им чаще выполняли ЧТКА. Последняя вообще среди российских больных выполняется редко (5,8%), и у женщин в 6 раз реже, чем у мужчин. Полученные в исследовании данные позволяют прийти к заключению, что стоимость процедуры играет не последнюю роль в частоте ее использования. Мужчинам, имеющим высокий семейный доход, ЧТКА проводилась в два раза чаще, чем лицам с низким семейным доходом.

Незначительная частота применения процедуры у женщин не позволила достоверно оценить влияние дохода пациента в использовании ЧТКА. Тот факт, что мужчины трудоспособного возраста чаще, чем женщины, страдают ИБС, в частности ИМ, нашел отражение во многих популяционных исследованиях, в т.ч. в России. Этим отчасти можно объяснить более высокую смертность в этой группе населения. Женщины в РФ живут в среднем на 12–14 лет дольше, чем мужчины. А то, что так мало живут те и другие по отношению к развитым странам Европы и Америки, зависит от успехов профилактики и лечения. Результаты исследования ПРЕМЬЕРА косвенно продемонстрировали явные неудачи в этом направлении. При включении в исследование обнаружено, что у более половины больных АД превышало рекомендованное. Весьма высока доля больных СН; частота этого осложнения более чем в 2 раза превышает таковую при сочетанной патологии, нежели при ИАГ, что вполне согласуется с данными зарубежных исследований [19]. Сравнение частоты распространения СН, полученной в настоящем исследовании – 70,7% у мужчин и 63,8% у женщин, с частотой этого показателя в исследовании ЭПОХА-О-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России по Обращаемости с Хронической Сердечной Недостаточностью), в реальной практике, составившим 38,6%, показало более чем двукратное увеличение частоты этого показателя [20].

Можно с уверенностью говорить об определенной специфике врачебной практики, когда основная тяжесть лечения осложнений ложится на врача-кардиолога, вследствие неадекватного лечения основного заболевания в первичном звене. Важно отметить, что образование является весьма существенной детерминантой здоровья для населения РФ, определяя его информированность, поведенческие ФР и как следствие – заболеваемость и отношение к лечению. Иными словами, образовательный статус больного отражает в т.ч. его отношение к своему здоровью. В исследовании ПРЕМЬЕРА лица с высшим образованием чаще имели отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ГЛП и хронический стресс. Напротив, больные с образованием ниже среднего достоверно чаще курили, злоупотребляли алкоголем. Вместе с тем, они более отягощены симптомами ССЗ; чаще жалуются на боль в груди и одышку, со-

ответственно, у них чаще диагностируют стабильную стенокардию, чем у лиц с высшим образованием ($p < 0,0001$). Можно предположить, что у таких больных менее адекватно купируются симптомы стенокардии, что в свою очередь приводит к более частому развитию СН, которая среди этих больных распространена в 1,8 раза больше, чем у больных с высшим образованием ($p < 0,0001$).

Таким образом, результаты, полученные в ходе выполнения эпидемиологического этапа национального исследования ПРЕМЬЕРА, позволили достоверно оценить практику врача-кардиолога в настоящее время, в которой 67% пациентов — это больные АГ и ИБС, большинство с тяжелым течением, > 65% больных имеют ХСН. Несмотря на то, что антигипер-

тензивную терапию получают ~ 70%, у > 50% пациентов во всей группе регистрируется АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., что свидетельствует о неадекватности терапии, проводимой в первичном звене. Примерно 90% обследуемых пациентов имеют по крайней мере, один ФР, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения больных.

Полученный социальный портрет больного АГ и ИБС свидетельствует, что больные с низким образовательным уровнем чаще имеют СД и ХСН; они хуже информированы о необходимости постоянного приема препаратов и чаще жалуются на высокую стоимость лечения. Такие больные требуют больших усилий со стороны врача, чтобы обеспечить адекватную коррекцию их состояния.

Литература

1. Murray C, Lopez A. The Global Burden of Disease. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
2. Оганов Р.Г. Проблема контроля артериальной гипертонии среди населения. Кардиология 1994; 3: 80-3.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б., и др. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. Кардиология 1997; 9: 49-54.
5. Swales J. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Scientific; 1994.
6. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, et al. Different risk factors for different stroke subtype: association of blood pressure, cholesterol and antioxidants. Stroke 1999; 30: 2634-40.
7. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risks of fatal coronary heart disease. Hypertension 1989; 13 (Suppl.): 12-12.
8. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolong differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-74.
9. Asia Pacific cohort studies collaboration. Cardiovascular disease in Asia Pacific region. J Hypertens 2002; in press.
10. Lawes C, Bennet D, Lewington S, Rodgers A. Blood pressure and coronary heart disease: a review of evidence. Semin in vasc med 2002; 2(4): 355-68.
11. Keil JE, Southerland SE, Knapp RG, et al. Mortality rates and risk factors for coronary heart disease in black as compared with white men and women. New Engl J Med 1993; 329: 73-8.
12. Keil JE, Southerland SE, Hames CG, et al. Coronary disease mortality and risk factors in black and white men. Results from the combined Charleston, SC and Evans County, Georgia, heart studies. Arch Intern Med 1995; 155: 1521-7.
13. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. Arch Intern Med 1992; 152: 56-64.
14. Lawes C, Bennet D, Lewington S, Rodgers A. Blood pressure and coronary heart disease: a review of the evidence. Semin Vasc Med 2002; 2(4): 355-68.
15. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
16. Dahlof B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. www.thelancet.com Published online September 4, 2005.
17. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
18. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005; 46(2): 386-92.
19. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. JACC 1993; 22 (4Suppl A): 6A-13.
20. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниэлян М.О. Первые результаты национального обследования больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН. Серд недостат 2003; 4(3): 116-21.

*Участники исследования ПРЕМЬЕРА: Н.Г. Филипенко (Курск), С.Я. Ерёгин (Ярославль), Р.А. Хохлов (Воронеж), Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург), О.Ю. Кореннова (Омск), А.С. Галявич (Казань), Г.В. Матюшин (Красноярск), З.Г. Бондарева (Новосибирск), А.Г. Макеев (Самара), В.В. Скибицкий (Краснодар), М.В. Архипов (Екатеринбург), С.Ш. Сулейманов (Хабаровск), И.В. Фомин (Нижний Новгород).

Поступила 27/12-2005

Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов

И.Е. Чазова, В.Б. Мычка от имени исследователей*

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

Open, multi-center randomized research and clinical program MINOTAUROS: intermediate data analysis

I.E. Chazova, V.B. Mychka, on behalf of the Working Group*

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

Цель. Оценить влияние терапии Арифоном ретард на артериальное давление (АД), показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных мягкой артериальной гипертензией (АГ) с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 573 пациента с мягкой АГ и МС участвовали в исследовании МИНОТАВР (Пациенты с Метаболическим сИНдрОмом – эффекТивность и переносимость Арифона ретард В лечении аРтериальной гипертензии) и были рандомизированы на две группы: 459 принимали Арифон ретард и немедикаментозное лечение ожирения (I группа); 114 пациентов контрольной II группы использовали только немедикаментозные методы лечения без медикаментозной антигипертензивной терапии. Исходно и через 12 недель всем пациентам проводились измерения АД, массы тела (МТ), окружности талии (ОТ), исследовались показатели углеводного, липидного, пуринового обменов, а также электролитов сыворотки крови.

Результаты. В обеих группах наблюдалось уменьшение МТ и ОТ. Терапия Арифоном ретард привела к достоверно более выраженному снижению АД, значительному улучшению углеводного и липидного обменов на фоне неизменных показателей мочевой кислоты и электролитного состава.

Заключение. Дополнительные позитивные метаболические эффекты Арифона ретард при лечении больных с МС и АГ наряду с его антигипертензивной эффективностью делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, индапамид ретард.

Aim. To assess indapamide (Arifon retard) effects on blood pressure (BP), carbohydrate, lipid, purine and electrolyte metabolism in patients with mild arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 573 patients with mild AH and MS participated in MINOTAUROS Study (Patients with Metabolic Syndrome - effectiveness And Tolerability of Arifon Retard in Arterial Hypertension Treatment). All participants were randomized into two groups: 459 were administered Arifon retard and non-pharmaceutical treatment (Group I); 114 patients received only non-pharmaceutical treatment, without pharmaceutical antihypertensive therapy (control Group II). At baseline and after 12 weeks of therapy, BP, body mass (BM), waist circumference (WC), parameters of carbohydrate, lipid, purine, and electrolyte metabolism were measured.

Results. BM and WC decreased in both groups. Arifon retard therapy resulted in greater BP decrease, substantial improvement in carbohydrate and lipid metabolism, with unchanged purine and electrolyte metabolism parameters.

Conclusion. Additional beneficial metabolic effects of Arifon retard, as well as its antihypertensive effectiveness, make it a diuretic of choice in treating MS and AH patients.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, indapamide retard.

Программа МИНОТАВР (Пациенты с Метаболическим сИНдрОмом — эффекТивность и переносимость Арифона ретард В лечении артериальной гипертензии) продолжает серию крупных, отечественных, многоцентровых программ, проводимых отделом системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова и направленных на поиск и разработку эффективных, безопасных методов лечения больных с метаболическим синдромом (МС). Лечение артериальной гипертензии (АГ) у больных с МС имеет свои особенности. Трудно добиться желаемого успеха в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, применяя антигипертензивную терапию без сопутствующего лечения ожирения. Не случайно в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2003 по лечению АГ у пациентов с нарушением углеводного обмена немедикаментозные методы, предусматривающие лечение ожирения, стоят на первом месте.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать не только особенности патогенеза АГ у данной категории больных, но и влияние того или иного медикамента на углеводный и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, нейтральные по отношению к обменным процессам. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на метаболизм.

В связи с участием в патогенезе АГ при МС задержки натрия и гиперволемии, данной категории больных показаны диуретики [1]. Однако, не все диуретики безопасны и эффективны у больных с метаболическими нарушениями. Применение тиазидовых, петлевых и калийсберегающих диуретиков вызывает диабетогенный эффект, повышение инсулинорезистентности (ИР) на 20% и неблагоприятно влияет на углеводный и липидный обмены [2].

В настоящее время широкое применение получили новые препараты, тиазидоподобные диуретики, существенно отличающиеся от тиазидных по своим свойствам. Так индапамид (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) дозе 15 мг действует как антигипертензивный препарат за счет сосудорасширяющего эффекта и оказывает умеренное диуретическое действие. Индапамид при длительной терапии не влияет на углеводный и липидный обмены, не ухудшает функцию почек и даже способен снижать микроальбуминурию. Пролонгиро-

ванная форма — индапамид-ретард, содержит 1,5 мг препарата. При ее применении эффективная концентрация индапамида сохраняется на протяжении 24 часов, обеспечивая стойкий антигипертензивный эффект в течение суток.

Цели программы

Первичные:

- оценить эффективность терапии Арифоном ретард у больных с МС и мягкой АГ — систолическое АД (САД) >140 и <160 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) >90 и <100 мм рт.ст., через 12 и 48 недель лечения;
- изучить влияние терапии Арифоном ретард на показатели углеводного, липидного, пуринового обменов и электролитного баланса у больных с МС и мягкой АГ.

Вторичные:

- определить приверженность больных АГ антигипертензивной терапии Арифоном ретард при интенсивном (ежемесячные визиты к врачу в течение 3 месяцев), врачебном контроле и последующем длительном самоконтроле (контрольный визит через 9 месяцев);
- изучить влияние немедикаментозных методов лечения ожирения на массу тела (МТ), показатели углеводного, липидного, пуринового метаболизма и течение АГ у больных с МС и мягкой АГ;
- оценить приверженность больных ожирением проведению немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение МТ: изменение пищевых привычек и формирование нового образа жизни, при интенсивном врачебном контроле — ежемесячные визиты к врачу в течение 3 месяцев, и последующем длительном самоконтроле — контрольный визит через 9 месяцев.

Материал и методы

Дизайн программы. Исследование представлено открытой, рандомизированной, многоцентровой программой с параллельными группами пациентов с МС и мягкой АГ. Она состояла из трех фаз: вводной фазы — скрининг пациентов не ранее 7 дней до рандомизационного визита; 12-недельной фазы активного лечения и наблюдения; 36-недельной фазы самоконтроля пациентов (рисунок 1).

В течение скрининговой фазы каждый врач-участник программы обследовал всех пациентов, последовательно пришедших к нему на прием, независимо от причины визита. Всем пациентам измеряли АД и проводили необходимое обследование с целью определения соответствия критериям включения/исключения. У пациентов с впервые выявленной АГ диагноз подтверждался двукратным измерением АД с интервалом в 1 неделю. На 2 визите у всех

пациентов осуществлялся забор крови для определения содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), калия (К) и натрия (Na) для оценки влияния лечебных мероприятий на метаболические параметры. В отдельных центрах дополнительно определяли уровень мочевой кислоты и α -ХС.

После завершения фазы скрининга, не позднее чем через 7 дней, отобранные для исследования пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на две группы. Пациентам I группы активного лечения был назначен Арифом ретард в сочетании с немедикаментозными мероприятиями, направленными на снижение МТ, а пациенты II группы контроля получали только немедикаментозное лечение. Через 4 недели (на визите 3) после начала наблюдения осуществлялся контроль для оценки клинического состояния пациента и возможной коррекции терапии в I группе при отсутствии реакции на проводимое лечение — снижение САД на ≥ 10 мм рт.ст. и/или ДАД на $\geq 5\%$ от исходных.

Общая продолжительность лечения каждого пациента на активном этапе исследования составила 12 недель. После завершения всеми пациентами 12-недельного этапа лечения был выполнен промежуточный анализ эффективности и переносимости терапии Арифомом ретард, эффективности немедикаментозных мероприятий и приверженности больных лечению.

После завершения 12-недельной фазы активного лечения и наблюдения всем пациентам I группы, достигшим целевого уровня АД, будет рекомендовано самостоятельно продолжить терапию Арифомом ретард; не достигшим целевого уровня АД, было рекомендовано присоединение к терапии периндоприла, доза которого определяется индивидуально для каждого пациента по усмотрению врача-исследователя. Пациентам II группы также при необходимости была назначена антигипертензивная терапия по усмотрению врача, за исключением Арифона ретард и периндоприла.

Через 12 месяцев после рандомизационного визита был осуществлен завершающий визит, после которого проведен анализ приверженности лечению, эффективности и переносимости антигипертензивной терапии и немедикаментозных мероприятий.

На протяжении всего исследования, включая фазу наблюдения, пациентам обеих групп были рекомендованы немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение МТ, включающие умеренно гипокалорийную диету и повышение физической активности. Гипокалорийная диета с дефицитом в 600 Ккал рассчитывалась индивидуально для каждого больного. Немедикаментозные методы лечения назначались с первого визита до окончания исследования на каждом визите всем пациентам.

Критерии включения / исключения

- В программе участвовали пациенты, соответствующие рабочим критериям МС экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, АТР III). Согласно этим рекомендациям, достаточно выявить у пациента: абдоминальный тип ожирения по показателю окружность талии (ОТ) > 89 см для женщин и > 102 см для мужчин; повышенный уровень глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л; повышенную концентрацию ТГ $> 1,69$ ммоль/л; снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) $< 1,29$ ммоль/л для женщин и $< 1,04$ для мужчин; уровень АД $> 135/85$ мм рт.ст. Согласно рекомендациям АТР III о наличии у пациента МС можно судить при наличии 3 или более указанных выше признаков.
- Пациенты в возрасте 18–80 лет.
- Мягкая АГ — САД > 140 и < 160 мм рт.ст., ДАД > 90 и < 100 мм рт.ст.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись: непереносимость индапамида, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, вторичный характер АГ, а также значимые сопутствующие заболевания в состоянии декомпенсации.

Методы исследования. Для определения лабораторных показателей, предусмотренных протоколом исследования, были использованы местные лаборатории, которые должны применять стандартизованные нормативы лабораторных показателей и стандартные методы.

Показатели — ОХС, ТГ, глюкоза, К, Na, α -ХС (в отдельных центрах), мочевая кислота (в отдельных центрах), определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т.е. не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Все эти показатели определяли на визите 2, 4 и 5.

Пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) выполняли не позднее 10 часов утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак, пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 часа осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы.

Критерии эффективности. Критериями эффективности и переносимости терапии Арифомом ретард и немедикаментозных методов лечения ожирения являлись:

- Число (n) и % пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.).
- Снижение ДАД в положении сидя (в %).
- Снижение САД в положении сидя (в %).
- Изменение показателей липидного спектра.
- Динамика индекса МТ (ИМТ).
- Изменение степени выраженности абдоминального типа ожирения по показателям ОТ/ОБ и ОТ.

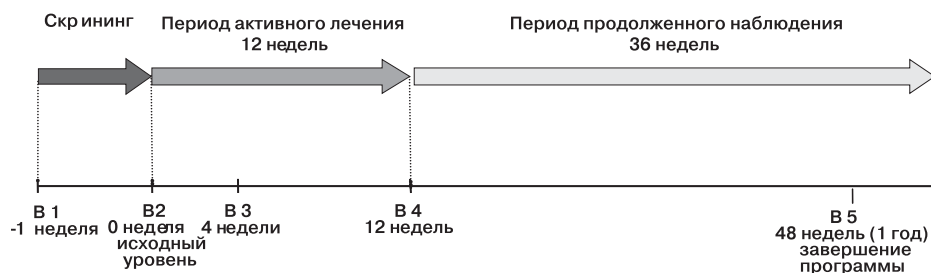


Рис. 1 Дизайн программы МИНОТАВР

- Динамика уровней глюкозы плазмы натощак и пост-прандиальной гликемии.
- Изменение содержания мочевой кислоты.
- Динамика концентрации К и Na.

Безопасность. Безопасность лечения оценивалась по регистрации нежелательных явлений, АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), результатов физикального обследования и лабораторных данных.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета компьютерных программ Statistika 6.0, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализов. В настоящей работе сравнивались группы пациентов (организованных по разным группировочным признакам) с применением непараметрических методов, не зависящих от характера распределения данных. При анализе исходных данных и оценке динамики различных показателей также использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

В программе приняли участие 14 исследовательских центров из 12 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Вологды, Ростова-на-Дону, Казани, Иркутска, Тюмени, Томска, Новосибирска, Рязани, Самары, Челябинска.

Первую фазу программы (12 недель) завершили 573 пациента (I группа): 459 из них принимали Арифон ретард, и им проводилось немедикаментозное лечение ожирения, а 114 пациентов II группы использовали только немедикаментозные мероприятия без антигипертензивной терапии. По возрасту, полу, антропометрическим показателям обе группы сопоставимы. Достоверно группы раз-

личались по исходным уровням САД и ДАД, которые были выше у больных I группы (таблица 1).

В результате активного немедикаментозного лечения, включающего в себя умеренно гипокалорийную диету, изменение пищевых привычек и поведения, повышения ФА, МТ снизилась достоверно у пациентов обеих групп в среднем на 3 кг (рисунок 2). Также достоверно уменьшились ИМТ (рисунок 3) и показатель абдоминального типа ожирения — ОТ в среднем на 3 см (рисунок 4). Достоверное различие между динамикой этих показателей в обеих группах отсутствовало.

САД через 12 недель лечения Арифоном ретард снизилось существенно (рисунок 5), в среднем по I группе на $20,9 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и, что достоверно больше, чем во II группе, где САД достоверно снизилось на $12,3 \pm 0,8$ мм рт.ст.; показатель достоверности в снижении САД между группами $p < 0,0001$ (рисунок 6).

ДАД также существенно больше ($p < 0,0001$) снизился у больных I группы, принимавших Арифон ретард — на $12,4 \pm 0,4$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) по сравнению со II группой — на $7,2 \pm 0,7$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. был достигнут у 64% пациентов, принимавших Арифон ретард и у 41% пациентов II группы.

Снижение МТ и уменьшение степени абдоминального ожирения привело к значитель-

Таблица 1

Характеристика пациентов			
Признак	Группа контроля	Группа Арифона ретард	p
Количество (человек)	114	459	
Возраст (лет)	50,2	51,4	0,3
Пол (м/ж)	28/86	128/331	0,6
Вес (кг)	89,6	92	0,1
Рост (см)	165,8	166,0	0,8
ИМТ	32,6	33,4	0,09
ОТ (см)	101,6	103,1	0,2
ОБ (см)	111,9	114,1	0,1
ОТ/ОБ	0,9	0,9	0,9
Длительность АГ (лет)	7,3	8,4	0,1
Длительность ожирения (лет)	11,9	12,1	0,8
НТГ	1,6	1,6	0,9
Длительность НТГ (лет)	2,8	2,6	0,8
САД (мм рт.ст.)	150,3	153,2	0,0006
ДАД (мм рт.ст.)	93,1	95,3	0,0004
ЧСС (уд./мин.)	76,2	76,6	0,6

Примечание: p — показатель достоверности; ОБ — окружность бедер

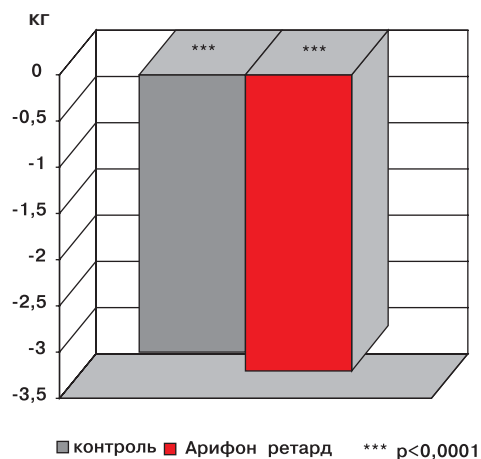


Рис.2 Динамика МТ через 12 недель лечения Арифоном ретард.

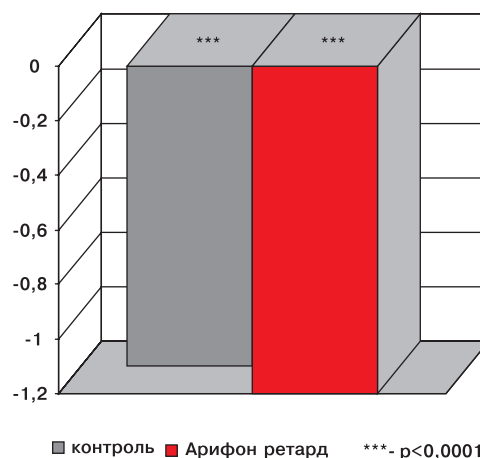


Рис.3 Динамика ИМТ на фоне 12-недельного лечения Арифоном ретард.

ному улучшению показателей углеводного и липидного обменов через 12 недель. Во II группе целевых показателей глюкозы натощак $<6,0$ ммоль/л и через 2 часа после нагрузки глюкозой $<7,8$ ммоль/л достигли 49%, тогда как в I группе, целевых показателей глюкозы достигли 58% пациентов.

У всех больных отмечено значительное улучшение показателей липидного обмена — ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС ЛВП и ТГ (рисунок 7). Достоверной разницы между группами в динамике параметров липидного обмена не получено. Однако у больных, принимавших Арифон ретард, более существенно снизился индекс атерогенности (ИА) по сравнению с пациентами II группы (рисунок 8).

На фоне терапии Арифоном ретард наблюдалось небольшое снижение содержания мочевой кислоты, однако достоверность отсутствовала. Динамики показателей электролитного состава крови, Na и K, не наблюдалось у больных, лечившихся Арифоном ретард, также как и у пациентов контрольной группы.

Переносимость лечения Арифоном ретард была хорошей; ни у кого из пациентов не наблюдалось негативных побочных эффектов.

Обсуждение

Результаты Российской многоцентровой программы МИНОТАВР, посвященной изучению влияния тиазидоподобного диуретика Арифона ретард и немедикаментозного лечения ожирения у больных с МС и АГ, продемонс-

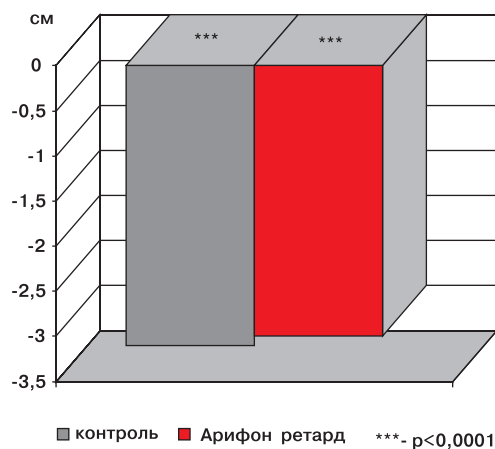


Рис.4 Динамика ОТ в основной и контрольной группах.

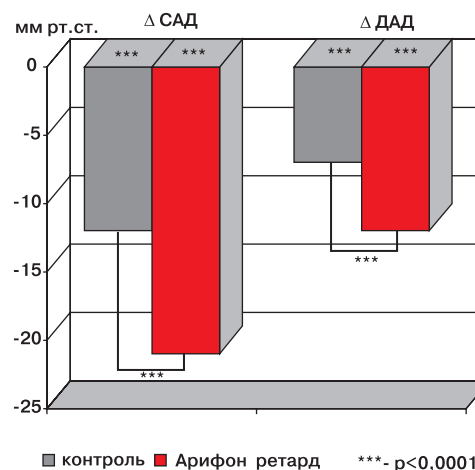


Рис.5 Динамика АД через 12 недель лечения Арифоном ретард.

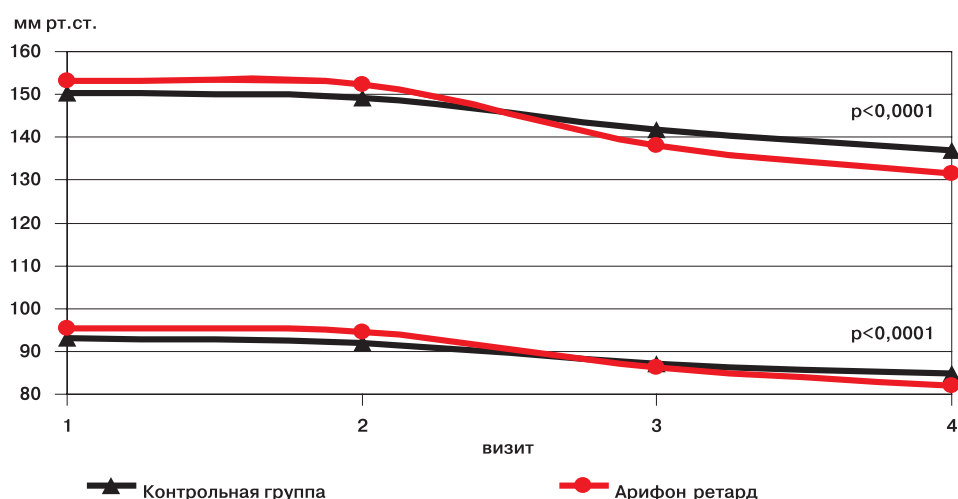


Рис. 6 Динамика АД на фоне лечения Арифоном ретард (n=600)

трировали высокую эффективность лечения. Пациенты достаточно хорошо реагировали на немедикаментозные мероприятия, что отразилось в уменьшении МТ и степени абдоминального типа ожирения. Это, в свою очередь привело к значимому снижению АД и улучшению показателей углеводного и липидного обменов. Уменьшение веса, в среднем на 3 кг за 12 недель; способствовало снижению САД на 12 мм рт.ст. и ДАД на 7 мм рт.ст. Полученные данные согласуются с результатами других Российских многоцентровых исследований, в которых изучались приверженность больных с МС к FU немедикаментозному лечению ожирения и его эффективность [3,4].

Назначение в качестве антигипертензивного средства Арифона ретард для лечения боль-

ных с МС и АГ в программе МИНОТАВР обусловлено тем, что одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемиа, развивающаяся вследствие повышенной реабсорбции Na и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому, безусловно, мочегонные служат одним из основных классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

Однако, согласно результатам клинических наблюдений, все тиазидные диуретики в той или иной мере ухудшают углеводный обмен, особенно в больших дозах, или у лиц с наследственной предрасположенностью к СД [5]. Диабетогенное действие тиазидных диуретиков выражается в повышении кон-

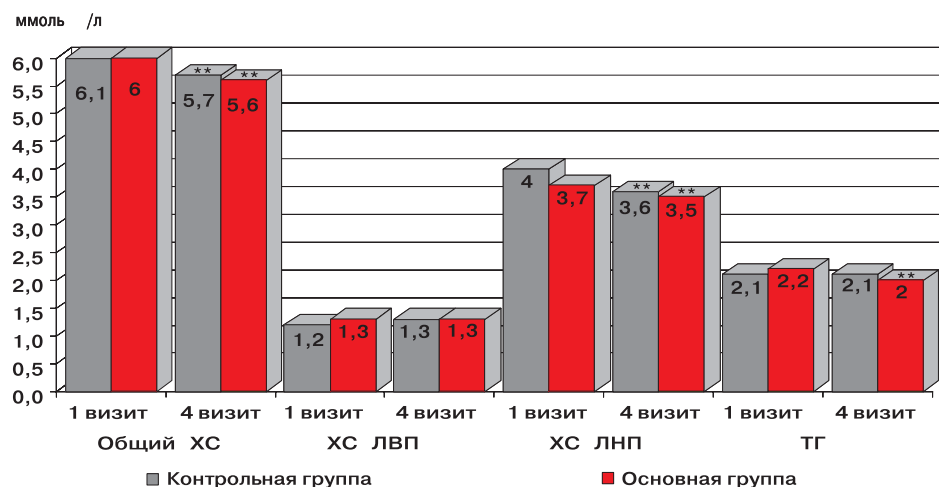


Рис. 7 Динамика липидного профиля в основной и контрольной группах.

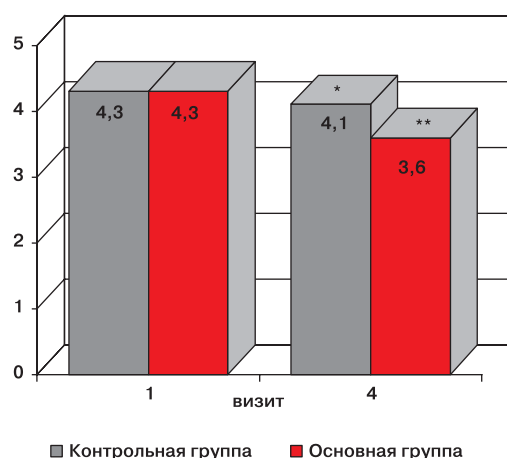


Рис.8 Динамика ИА в основной и контрольной группах. ИА = (ОХС-ХС ЛВП)/ХС ЛВП; нормальное значение < 4

центрации глюкозы крови, взятой натощак, гликированного гемоглобина, нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), появлении клинических симптомов СД и даже некетонемической гиперосмолярной комы. Чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне применения тиазидных диуретиков. На степень выраженности нарушения углеводного обмена при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их назначения и возраст больных. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут. У лиц молодого возраста НТГ диагностируют в среднем после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных препаратов, а у больных > 65 лет — в течение первых 1-2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД — через 2-6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, могут оказывать и негативное действие на метаболизм липидов в виде повышения содержания в крови ОХС и ТГ [6,7]. Результаты ряда клинических исследований показали, что тиазидные диуретики и тиазидоподобный хлорталидон вызывают повышение содержания ОХС на 5-20%, ТГ на 15-30% [8,9]. Петлевые диуретики (фуросе-

мид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызвать НТГ, глюкозурию и развитие некетонемической комы. В некоторых работах имеются указания на повышение уровня ТГ и снижение ХС ЛВП [10], в других исследованиях не были обнаружены достоверные изменения липидного профиля на фоне приема петлевых диуретиков [6]. Тиазидоподобный диуретик хлорталидон, как было показано в ряде исследований, может вызывать НТГ и развитие некетонемической гиперосмолярной комы у больных СД и без него [11].

В программе МИНОТАВР лечение Арифон ретард на фоне немедикаментозных мероприятий у больных с МС и АГ привело не только к более существенному снижению уровня АД, но и к более значительной позитивной динамике показателей углеводного и липидного обменов по сравнению с применением только немедикаментозного лечения ожирения. Достоверно большее число пациентов, принимавших Арифон ретард, достигли целевых уровней глюкозы в крови, кроме этого, у них более значимо снизился ИА.

Из литературных источников известно, что Арифон ретард представляет собой метаболически нейтральный препарат. Отсутствие влияния препарата на углеводный, липидный и пуриновый обмены было доказано на основании результатов мета-анализа трех рандомизированных, двойных слепых исследований, в которых он использовался [12]. В общей сложности в анализе участвовали 1195 пациентов, из которых 505 имели гипертрофию миокарда левого желудочка. Было установлено, что после 2-3-месячного применения Арифона ретард достоверных изменений в содержании липидов и глюкозы в крови отмечено не было. Метаболическая нейтральность этого лекарственного средства сохранялась после 9 и 12 месяцев лечения. Уровень мочевой кислоты незначительно повышался после начала терапии, но в дальнейшем возвращался к исходному.

В программе МИНОТАВР у больных с МС и АГ Арифон ретард в комбинации с немедикаментозным лечением ожирения проявил себя, как препарат способный не только эффективно снижать повышенное АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов. Целевых уровней глюкозы натощак и постпрандиально достигли 58% больных, принимавших Арифон ретард.

Выявленные в ходе программы МИНО-ТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты Арифона ретард при лечении больных с МС и АГ наряду с его антигипертензивной эффективностью и известными из лите-

ратурных источников выраженными кардио- и нефропротективным свойствами делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов.

Литература

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва «Медиа Медика» 2004; 168 с.
2. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. Am J Cardiol 1983; 51: 632-8.
3. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом). Артер гипертенз 2003; 9(6): 196-9.
4. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первые результаты Российской программы по изучению эффективности применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией (АПРЕЛЬ). Cons Med 2004; 2: 13-8.
5. Houston MC. The Effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. Am Heart J 1988; 115(3): 640-56.
6. Ames RP, Hill PH. Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(Suppl.2): S206-16.
7. Bauer JH, Brooks CS, Weidmann I, et al. Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 35-43.
8. Gluck Z, Weidmann P, Mordasini R. Increased serum low-density lipoprotein cholesterol in men, treated short-term with the diuretic chlorthalidone. Metabolism 1980; 29: 240-5.
9. Johnson BF. The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(Suppl.2): S213-21.
10. Grimm RH, Grandits GA, Culter JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of Mild hypertension Study. Arch Intern Med 1997; 157: 638-48.
11. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs. JAMA 1985; 253: 22-32.
12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug safety 2001; 24: 1155-65.

* Список соавторов: Банщиков Г.Т. (Вологда), Бойцов С.А. (Москва), Галявич А.С. (Казань), Кастанян А.А. (Ростов-на-Дону), Кралевец Е.Б. (Томск), Кузьмин В.П. (Москва), Мамырбаева К.М. (Москва), Меньшикова Л.В. (Иркутск), Ортенберг Э.А. (Тюмень), Остроумова О.Д. (Москва), Ратова Л.Г. (Москва), Руюткина Л.А. (Новосибирск), Симаненков В.И. (Санкт-Петербург), Ускова А.Н. (Самара), Фурсов А.Н. (Москва), Шапошник И.И. (Челябинск), Якушин С.С. (Рязань).

Поступила 30/01-2006

Фармакоэкономический анализ, выполненный на основании данных, полученных в Российском исследовании КВАДРИГА

А.А. Куприна, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Pharmaco-economical analysis of Russian QUADRIGA Study data

A.A. Kuprina, Yu.B. Belousov

Russian State Medical University. Moscow, Russia.

Цель. Оценить качество и продолжительность антигипертензивного эффекта ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) спираприла (Квадроприл®) в дозе 6 мг у больных артериальной гипертонией (АГ) в условиях реальной амбулаторной практики.

Материал и методы. Работа проводилась в 11 городах России. В многоцентровое, несравнительное, открытое исследование КВАДРИГА (КВАДРоприл И Гипертония Артериальная) были включены 235 больных АГ с I и II степенями повышения артериального давления (АД); систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. в возрасте 25-75 лет (средний возраст – 51,1), < 60 лет – 74,8% и ≥ 60 лет – 25,2%; женщины – 54,5%; 17 больных ишемической болезнью сердца, 32 сахарным диабетом. Критерии оценки эффективности антигипертензивного действия Квадроприла®: нормализация САД и/или ДАД (<140/90 мм рт.ст.); положительный антигипертензивный эффект: снижение ДАД ≥ 10 мм рт.ст.; снижение САД ≥ 20 мм рт.ст. в зависимости от исходного уровня АД.

Результаты. На фоне лечения Квадроприлом® в виде монотерапии или в комбинации с диуретиком – гидрохлортиазидом дополнительно назначен 122 больным (51,9%), увеличение его дозы потребовалось у 78 больных, отмечалось достоверное снижение САД и ДАД. В среднем САД снизилось со 159,8 до 132,8 мм рт.ст. – на 25,7 мм рт.ст. (16,1%), а ДАД с 98,7 до 83,3 мм рт.ст. – на 15,1 мм рт.ст. (15,3%). Целевой уровень АД был достигнут у 83,56% пациентов.

Заключение. По данным Российского исследования КВАДРИГА новый ИАПФ Квадроприл® продемонстрировал высокий антигипертензивный эффект. Квадроприл® в дозе 6 мг/сут. однократно, при необходимости в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5-25 мг, рекомендуется для лечения больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, спираприл, фармакоэкономический анализ.

Aim. To assess antihypertensive effect quality and duration for ACE inhibitor spirapril (Quadropril®; daily dose 6 mg) among arterial hypertension (AH) patients, in real-world out-patient clinical settings.

Material and methods. The trial involved 11 Russian cities. This Russian multi-center, non-comparative, open study QUADRIGA (QUADRopril and AH) involved 235 AH patients with Stage I-II of blood pressure (BP) elevation; systolic BP (SBP) 140-179 mm Hg and/or diastolic BP (DBP) 90-109 mm Hg; age 25-75 years (mean age 51.1 years); <60 years – 74.8%, and 60 years – 25.2%; females – 54.5%; 17 patients with coronary heart disease, 32 patients with diabetes mellitus. Effectiveness criteria for Quadropril® antihypertensive action: normalization of SBP and/or DBP (<140/90 mm Hg); beneficial antihypertensive effect: DBP decrease 10 mm Hg; SBP decrease 20 mm Hg, in regard to baseline BP level.

Results. During Quadropril® treatment, as monotherapy or in combination with a diuretic - hydrochlorthiazide was additionally administered to 122 patients (51.9%) - daily dose increase up to 25 mg was necessary in 78 participants; significant SBP and DBP reduction was observed. On average, SBP decreased from 159.8 to 132.8 mm Hg – by 25.7 mm Hg (16.1%), and DBP decreased from 98.7 to 83.3 mm Hg – by 15.1 mm Hg (15.3%). Target BP was achieved in 83.56% of the patients.

Conclusion. According to Russian QUADRIGA Study results, a new ACE inhibitor Quadropril® demonstrated good antihypertensive effect. Quadropril® in daily dose 6 mg, once per day, combined with hydrochlorthiazide 12.5-25 mg if needed, can be recommended for AH patients' treatment.

Key words: Arterial hypertension, spirapril, pharmaco-economical analysis.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (495) 261-23-08, 261-65-10

Факс: (495) 261-23-08

e-mail: annamalia@list.ru

Введение.

В последние годы вырос интерес к проблемам экономической оценки эффективности лечения различных заболеваний, что обусловлено появлением альтернативных методов терапии, большого количества новых, дорогостоящих медицинских технологий, лекарственных препаратов, повышением стоимости медицинских услуг, а также относительным ограничением финансирования здравоохранения. В этой связи стоит отметить, что за последние два десятилетия в России наблюдается стойкий рост смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, являющихся основными осложнениями артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время страна по смертности от ИБС и инсульта занимает одно из первых мест в Европе [1].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и смертность сопряжены со значительными материальными затратами на диагностику и лечение, кроме того, больные с ССЗ имеют больше пропусков рабочего времени, они трудятся с меньшей эффективностью и погибают раньше, чем пациенты с нормальным артериальным давлением (АД). Эта утерянная продуктивность в итоге заканчивается пенсией по инвалидности и медицинскими затратами, которые ложатся на пациентов и их работодателей.

Увеличение расходов на диагностику, госпитализацию и сниженную трудоспособность было документировано в специальной литературе для самых разных «событий», развитие которых связано с АГ. Денежные потери, связанные с АГ столь велики, что в настоящее время во всем мире АГ признана самым дорогим заболеванием сердечно-сосудистой системы [2].

Экономическая оценка эффективности определенной медицинской программы или метода лечения в целом представляет собой соотношение затрат на их проведение и их эффективности, состоящих из прямых и косвенных расходов. Наиболее легким является определение прямых затрат; они включают: стоимость оборудования и лекарственных средств, расходы на транспортировку, питание, обслуживающий персонал и коррекцию побочных эффектов. Более сложным представляется учет косвенных расходов, таких как потеря дохода для семьи, снижение производительности труда для общества, ухудшение качества жизни и др. [3].

Современные стандарты по АГ, основанные на стратификации риска, предоставляют

практическим врачам упрощенный метод определения уровня риска для каждого отдельного пациента, дают четкое представление о долгосрочном прогнозе и облегчают принятие решения о сроках начала, характере антигипертензивной терапии и целевом уровне АД.

Использование стандартов по АГ дает весьма приблизительное представление об изменении степени риска, соответствующей изменению величины АД у каждого отдельного пациента, особенно в случае достижения целевых значений АД.

При оптимальном АД степень риска не снижается до нуля. В настоящее время опубликованы результаты множества исследований, так или иначе отражающих интересующую специалистов зависимость. Наиболее значимым из них является Фремингемское исследование. Обработанные с помощью специальных компьютерных программ результаты этого исследования представлены в виде зависимостей, отражающих в численном выражении соотношение между двумя и более заданными параметрами. Таким образом, математический расчет позволяет вычислить вероятность того или иного события. И, наоборот, на основании имеющихся исходных параметров, и зная вероятность того или иного события, легко получить «недостающее звено», а именно, изменение степени риска того или иного осложнения АГ у каждого отдельного больного или, иначе, изменение вероятности достижения конечных точек (КТ) — снижения числа осложнений АГ и смертности.

Материалы и методы

В исследовании КВАДРИГА показано, что в результате регулярного приема в течение 12 недель препарата спираприл (Квадроприл®, ПЛИВА АО, Хорватия) в дозе 6 мг/сут., при необходимости в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5–25 мг/сут., целевой уровень АД был достигнут у 83,56% пациентов с АГ I–II степенями (ст.) согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 — назовем эту группу пациентов (по выходу из программы) группой А; пациентов, включенных в исследование КВАДРИГА исходно, до лечения исследуемым препаратом, группой В. Таким образом, исходно, группы А и В абсолютно одинаковы по количеству пациентов, а также по их распределению согласно полу и возрасту (таблица 1), но отличаются по степени имеющейся у них АГ, что связано с результатами лечения спираприлом.

Владея данными о поле и возрасте пациентов, принявших участие в исследовании КВАДРИГА, они были стандартизированы к исходным параметрам Фремингемского исследования. Оценивая вероятность достижения КТ в группах А и В проспективно в 10-летнем интервале, учитывали, что развитие АГ представляет собой динами-

чески развивающийся процесс. Поэтому для получения более достоверных результатов при оценке изменения вероятности того или иного осложнения АГ на долгосрочном этапе использовались усредненные цифры вероятности для АГ, отдельно I и II-III (совокупно) ст., как это было показано по результатам Фремингемского исследования. Учитывали, что часть пациентов помимо АГ имела другие факторы риска (ФР) – ИБС и сахарный диабет (СД).

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол/Возраст	20-44	45-54	55-64	65-74	75-84	Суммарно
Мужчины	39	34	24	10	-	107
Женщины	23	41	43	20	1	128

В клинической части анализа рассматривались различные варианты исходов, т.е. достижение КТ в их скоростном и количественном выражении. Итоговые результаты клинической части анализа приведены на рисунках 1 и 2.

В экономической части были проанализированы все затраты и соответствующие им результаты, что позволило сравнить как исходную стоимость в денежном выражении, так и соотношение этой цены к итоговой финансовой выгоде и, таким образом, обнаружили наиболее благоприятную альтернативу с точки зрения соотношения «затраты/эффективность» (cost effectiveness analysis).

Ввод, редактирование и статистический анализ данных осуществлялся в системе SAS (Statistical Analysis System). Описательные числовые характеристики анализируемых переменных (частоты, средние, минимумы, максимумы, стандартные отклонения и ошибки средних – стандартные ошибки) получались с помощью следующих процедур SAS: PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Как обычно в качестве статистических критериев использовались стандартные тесты χ^2 , критерий Стьюдента t (двувыборочный и парный) и критерий F –

Фишера в дисперсионном анализе для определения вклада класс-переменных (с фиксированными и/или случайными эффектами).

Результаты и обсуждение

Не вызывает сомнений то, что государство заинтересовано в здоровье своих граждан и эта заинтересованность может быть выражена в цифрах. Например, для США цена в 20 тыс. долл. за год жизни индивидуума не является высокой при условии, что это позволит ему лишний год плодотворно трудиться на благо своей страны. В итоге государство не только полностью возмещает свои затраты, но и получает весьма ощутимую прибыль.

Несомненный интерес представляет собой вопрос о вкладе среднестатистического россиянина в экономику страны. Для расчета этого показателя учитывали: вычеты с начисленной средней заработной платы, взимаемые в России непосредственно с человека (подходный налог); начисления на заработную плату, выплачиваемые в России предприятиями: пенсионный фонд, фонд социального страхования, медицинское страхование (федеральный и территориальный фонды), страхование травматизма; налог на добавочную стоимость (НДС), исходя из полученной предприятием выручки, приходящейся на одного сотрудника; налоги, взимаемые в России с прибыли предприятия – федеральный и городской бюджеты; прибыль от работы предприятия, приходящуюся на одного сотрудника; дивиденды от прибыли предприятия.

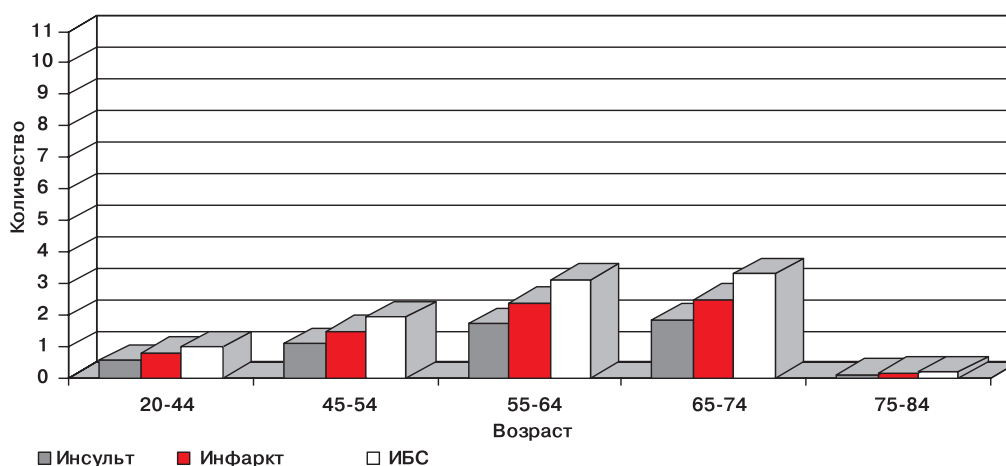


Рис. 1 Клиническая часть. Распределение риска осложнений АГ – ИБС, цереброваскулярных заболеваний и ССЗ, у пациентов группы А по возрасту с учетом дополнительных ФР. По данным исследования КВАДРИГА и Фремингемского исследования.

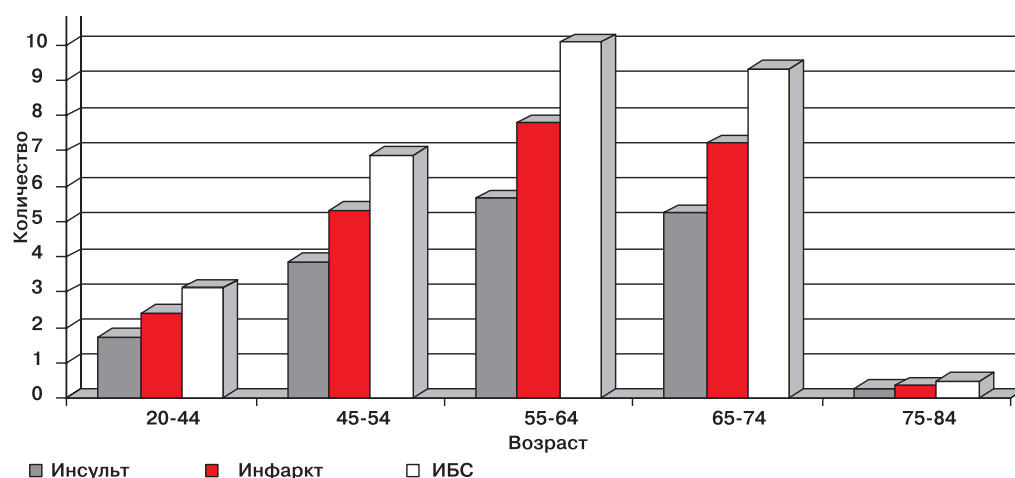


Рис. 2 **Клиническая часть.** Распределение риска осложнений АГ – ИБС, цереброваскулярных заболеваний и ССЗ, у пациентов группы В по возрасту с учетом дополнительных ФР. По данным исследования КВАДРИГА и Фремингемского исследования.

Средняя начисленная заработная плата в стране по данным Госкомстата РФ на сентябрь 2002г составляла 4556 руб. Выполненные расчеты показали, что вклад одного трудоспособного среднестатистического россиянина в экономику нашей страны в 2002г составлял как минимум 9609,6 у.е. (1 у.е. = 31,8 руб.).

Возвращаясь к расчетам в А и В группах пациентов, следует напомнить, что группы А и В рассматриваются на временном интервале, равном 10 годам. В качестве прямых медицинских затрат оценивали: затраты на скорую медицинскую помощь, амбулаторно-поликлиническую с учетом диагностики, на стационарную помощь

Таблица 2

Экономическая часть. Фармакоэкономический анализ, выполненный по результатам исследования КВАДРИГА. Распределение по годам методом суммации затрат (без учета высокосности лет). Все затраты даны в у.е. (1 у.е. = 31,8 руб.)

	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	7 год	8 год	9 год	10 год
Группа А										
Прямые затраты*	2533	5066	7599	10132	12665	15198	17731	20264	22797	25330
Косвенные затраты**	13464	26928	40391	53855	67319	80783	94247	107710	121174	134638
Затраты на понижение АД препаратом спираприл (Квадроприл®)+ гидрохлортиазид***	18313	18313	18313	18313	18313	18313	18313	18313	18313	18313
Суммарно:	34310	50125	66303	82118	98297	114294	130291	146105	162284	178281
Группа В										
Прямые затраты	12523	25047	37570	50094	62617	75141	87664	100188	112711	125235
Косвенные затраты	48435	96869	145304	193738	242173	290608	339042	387477	435911	484346
Суммарно:	60958	121916	182874	243832	304790	365749	426706	487665	548622	609581
Польза на единицу затрат	1,77	2,43	2,75	2,97	3,1	3,2	3,27	3,33	3,38	3,41

Примечание: * - затраты на амбулаторно-поликлиническом и стационарном уровнях: на доставку пациентов в стационар бригадой СМП, на лечение в стационаре, на жизненно важные медикаменты после перенесенного инсульта или ИМ; ** - потери вследствие недополучения продукта производства, затраты на оплату листов временной нетрудоспособности для пациентов, не достигших пенсионного возраста, затраты на выплаты пенсий по инвалидности; *** - затраты на понижение АД препаратом спираприл (Квадроприл®) в сочетании с гидрохлортиазидом группе пациентов из 235 человек в течение года.

с учетом диагностики; затраты на лечение в группе А препаратом спираприл (Квадроприл®) в течение 10 лет. В качестве косвенных затрат оценке подлежали: потери вследствие недополучения продукта производства за все время нетрудоспособности — случаи временной нетрудоспособности, инвалидности и смерти у пациентов, не достигших пенсионного возраста; потери вследствие выплат по листам временной нетрудоспособности у пациентов, не достигших пенсионного возраста. Итоговые результаты экономической части анализа представлены в таблице 2.

Фармакоэкономический анализ, выполненный по результатам исследования КВАДРИГА, показал, что ИАПФ спираприл (Квадроприл®) в

дозе 6 мг/сут. при необходимости в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5-25 мг/сут., продемонстрировал не только высокий антигипертензивный эффект, но и значительную рентабельность при относительно низкой себестоимости. Применение спираприла при АГ I и II ст. является выгодным с экономической точки зрения, поскольку по самым скромным подсчетам уже за первый год прибыль от использования препарата превысит затраты на его закупку. Из года в год прибыль от применения Квадроприла® при АГ будет неуклонно возрастать.

Таким образом, использование ИАПФ спираприла (Квадроприла®) является высокоэффективным, экономически обоснованным и безопасным методом контроля АД у пациентов с АГ.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клинический фармакологический журнал 2000; 9(3): 5-29.
2. Остроумова О.Д., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии. Cons med. Артериальная гипертензия 2002; 08(3): 3-14.
3. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Ньюдиамед 2000; 12-6.

Поступила 25/01-2006

Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения

Г.В. Погосова

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

Psychoemotional disturbances in cardiovascular disease patients: treatment issues.

G.V. Pogosova

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

Статья посвящена вопросам лечения психоэмоциональных расстройств, наиболее часто наблюдающихся у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: астенического синдрома, тревожных и депрессивных состояний. Представлены общие принципы психофармакотерапии этих расстройств для врачей общей практики и кардиологов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, астенический синдром, тревожные расстройства, депрессивные состояния, психофармакотерапия.

The article is devoted to treatment of psychoemotional disturbances, typical for cardiovascular disease patients: asthenic syndrome, anxiety and depression. Basic principles of their pharmacotherapy in general and cardiology practice are presented.

Key words: Cardiovascular disease, asthenic syndrome, anxiety, depression, psychopharmacology.

В исследованиях последних десятилетий выявлена высокая распространенность психоэмоциональных расстройств у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1-4]. Известно, что при ССЗ чаще всего наблюдаются психогенные невротические реакции на сам факт соматического страдания, а также неврозоподобные расстройства, преимущественно в виде астенических, тревожных и депрессивных состояний. Установлено их отчетливое негативное влияние на клиническое течение и прогноз кардиальной патологии, совокупное качество жизни (КЖ) больных, приверженность лечению и выполнению врачебных рекомендаций [5]. Все это диктует необходимость своевременной диагностики и адекватного лечения психоэмоциональных расстройств у больных ССЗ.

Психоэмоциональные расстройства сегодня рассматриваются в качестве общемедицинской, а не сугубо психиатрической категории. Проявления этих расстройств, такие как снижение тонуса, общей

активности, нарушения сна, сердцебиения и др., очень тесно переплетаются с клиническими симптомами ССЗ. Поэтому больные с типичными признаками психопатологических состояний обращаются прежде всего к участковым врачам, кардиологам, врачам общей практики. Могут ли врачи этих специальностей лечить психоэмоциональные расстройства у своих пациентов?

Ответ на этот вопрос несомненно положительный. Учитывая устойчивое нежелание пациентов обращаться по поводу проблем эмоциональной сферы к психиатрам, именно врачам первичного звена здравоохранения принадлежит ведущая роль в диагностике, терапии психопатологических состояний и предупреждении их тяжелых, хронических и инвалидизирующих форм. Реализация этой роли возможна при повышении информированности врачей первичного звена относительно принципов диагностики и лечения психоэмоциональных расстройств. В № 6 ч. I 2005 г. настоящего журнала были представлены

© Погосова Г.В., 2006
Тел.: (495) 627-03-77
e-mail: oganov@online.ru

диагностический алгоритм и основные диагностические критерии наиболее распространенных в общесоматической практике психоэмоциональных расстройств: астенического синдрома, тревожных и депрессивных состояний [6]. В настоящей работе рассматриваются вопросы терапии этих состояний.

Лечение астенического синдрома (АС)

Принципы лечения АС определяются в первую очередь его этиологическими факторами. Если АС обусловлен чрезмерными психоэмоциональными, интеллектуальными и физическими нагрузками, лечение должно начинаться с устранения или коррекции этих нагрузок. Рекомендуется проведение разъяснительной беседы с пациентом, фиксируя его внимание на связи чрезмерных нагрузок на работе, в учебе, быту, во время спортивных тренировок и пр., с астенической симптоматикой. Целесообразно настоятельно рекомендовать пациенту:

- отказаться, если это возможно, от сверхурочной работы, ночного режима труда, ненормированного рабочего дня, частых командировок и т.д.;
- нормализовать режим труда и отдыха, сна и бодрствования; чередовать периоды работы с полноценным отдыхом.

Положительный эффект при АС, вызванных психоэмоциональным и интеллектуальным переутомлением, оказывает увеличение физической активности: ходьба, дозированные физические тренировки в тренажерном зале, плавание, игровые тренировки — футбол, волейбол, баскетбол, теннис. Выраженным лечебным эффектом обладают различные релаксационные методики, а также психологические тренинги с элементами рациональной психотерапии.

При АС, обусловленном теми или иными соматическими заболеваниями — вторичный соматогенный АС, крайне важно своевременное, адекватное и эффективное лечение соматического заболевания (инфекционного, сердечно-сосудистого, эндокринного и пр.), поскольку запоздалая диагностика соматического заболевания, отсутствие видимой положительной динамики на фоне назначенного лечения приводят к существенному ухудшению психологического состояния пациентов и их достаточно быстрой астенизации.

При АС, особенно инфекционной этиологии, традиционно назначается неспецифическая медикаментозная и растительная терапия, которая включает широкий спектр общеукрепляющих и иммунокорригирующих средств. В их ряду витамины С, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, А, Е, микроэлементы — железо, фосфор, аминокислоты — лецитин, метионин, холин, минералы — кальций, магний. Они назначаются отдельно или в виде витаминно-минеральных комплексов. Применяются также адаптогены растительного происхождения — женьшень, китайский лимонник, элеутерококк, эхинацея, алоэ и др. в виде экстрактов

или настоек. Использование этих средств при АС в целом оправдано, однако подобная терапия является неспецифической, и ее эффективность трудно прогнозируема.

При любом патологическом состоянии наибольший эффект достигается при назначении патогенетического лечения. Исследования последних лет показали, что ведущую роль в патогенезе АС, независимо от этиологии, играют ретикулярная система мозга и ретикулярная активирующая система (РАС) [7].

Сенсорные нейроны на своем пути через таламус к коре отдают боковые ветви в ретикулярную формацию, которая находится в стволе мозга между таламусом и продолговатым мозгом. Так формируется РАС — нейронная сеть, ответственная за управление энергетическими ресурсами организма. РАС также участвует в регуляции сна и бодрствования, процессов сенсорного восприятия, мышления, запоминания, интеллектуального функционирования, управления двигательной активностью. Перегрузка или дисбаланс РАС нарушает многочисленные функции организма, в регуляции которых участвует эта система, что клинически проявляется имеющей место при АС полисимптомной картиной.

Не имеющий на сегодня аналогов препарат салбугтамин (Энерион®) является патогенетически обоснованным средством лечения АС. Препарат представляет собой синтетическое соединение, по строению близкое к тиамину; легко проникает через гематоэнцефалический барьер и избирательно накапливается в клетках ретикулярной формации, усиливает при этом захват холина и оказывает прохолинергическое действие. Потенцирует серотонинергическую активность, восстанавливает циркадный ритм сна и бодрствования.

Эффективность Энериона® подтверждена в большом числе исследований и при астениях различной этиологии — постинфекционной [8], послеродовой [9], связанной с коронарной болезнью сердца [10], сексуальными расстройствами [11], с физическими перегрузками у спортсменов [12]. Наиболее крупное исследование по изучению эффективности Энериона® проведено под руководством академика А.М. Вейна в 13 медицинских центрах страны. Результаты опубликованы в 2003г [13]. Установлено, что у пациентов с функциональным АС, развившимся на фоне переутомления и психоэмоциональных перегрузок, препарат оказывает выраженный противоастенический, вегетокорригирующий, активирующий и адаптогенный эффекты, способствует нормализации сна, уменьшению тревожных и депрессивных тенденций. Энерион® назначается по 2-3 таблетки однократно утром в течение 1-2 месяцев.

Лечение тревожных расстройств (ТР)

При лечении ТР, связанных с недавними стрессорными событиями, важное место, как и при лечении стресс-индуцированных астенических состояний, принадлежит устранению стрессогенного

фактора и немедикаментозным вмешательствам: нормализации режима, увеличению физической активности, релаксационным методам, рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии.

При неглубоких ТР положительный эффект оказывают мягкие седативные средства растительного происхождения — валериана, мелисса, пустырник в виде настоек или современных таблетированных форм.

При акцентуированных тревожных состояниях, генерализованном ТР, тревожно-фобических и панических расстройствах назначаются противотревожные (анксиолитические) препараты. Центральное место среди них занимают бензодиазепиновые транквилизаторы. Они подавляют активность большинства нейронов головного мозга, в связи с чем оказывают анксиолитическое, седативное (гипнотическое), миорелаксирующее, вегетостабилизирующее и противосудорожное действия.

Термин транквилизаторы (от лат. *tranquilloare* — делать спокойным, безмятежным) вошел в медицинскую литературу в 1957 г для обозначения психотропных средств, применяемых главным образом при неврозах, состояниях психического напряжения и страха. Это большая группа препаратов, их > 50 в клинической практике, различающихся по длительности действия и некоторым специфическим характеристикам. Среди наиболее часто используемых: феназепам, тофизепам (Грандаксин®), медазепам (Рудотель®), лоразепам (Мерлит®, Лорафен®), диазепам (Седуксен, Реланиум®), алпразолам (Ксанакс®). Транквилизаторы уменьшают беспокойство, чувство тревоги, напряжения, страха, нормализуют сон, стабилизируют состояние вегетативной нервной системы.

Бензодиазепины позволяют быстро купировать тревогу у самых разных категорий пациентов. Противотревожное действие бензодиазепинов позволяет использовать их в комплексном лечении целого ряда соматических заболеваний, в т.ч. инфаркта миокарда (ИМ), гипертонических кризов, мозговых инсультов, в хирургической практике — для премедикации и наркоза, в гинекологической и урологической практике — в терапии сексуальных дисфункций, климактерических расстройств. При лечении кардиологических больных часто используются вегетостабилизирующее и антипароксизмальное действия транквилизаторов, позволяющие применять эти препараты в комплексном лечении больных с нарушениями ритма: тахикардиями, экстрасистолиями, мерцательной аритмией.

Как было отмечено, отдельные представители класса транквилизаторов при общности большинства свойств имеют специфические особенности. Различают транквилизаторы короткого и длительного действия, транквилизаторы с выраженной седацией, которые назначаются в вечернее время (Реланиум®, тазепам, Феназепам, Радедорм®) и без выраженной

седации, так называемые «дневные» транквилизаторы — Грандаксин®, Рудотель®. Отличаются транквилизаторы и по силе противотревожного действия. Широко и часто бесконтрольно используемый пациентами отечественный Феназепам имеет очень выраженное противотревожное и седативное действия, близкое к антипсихотическому.

При выборе транквилизатора для лечения ТР в кардиологической практике представляется важным наличие, наряду с собственно анксиолитическим, заметных вегетостабилизирующего и антипароксизмального эффектов. Такими свойствами обладает в частности, тофизепам (Грандаксин®). Благодаря отсутствию у препарата выраженных снотворного и миорелаксирующего действий, его можно рекомендовать амбулаторным больным, в т.ч. работающим. Препарат имеет умеренное активирующее действие, и, в отличие от других транквилизаторов, не ухудшает, а напротив, улучшает психомоторное и интеллектуальное функционирование пациентов. При назначении в терапевтических дозах не потенцирует действия алкоголя и барбитуратов, имеет очень низкую токсичность, хорошую переносимость, не вызывает синдрома отмены. Показана эффективность Грандаксина® в лечении психовегетативных расстройств [14], предменструального синдрома [15], эпизодических головных болей напряжения [16], пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии [17], функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [18]. В большинстве исследований препарат применялся в дозе 100 мг/сут., разделенной на два приема — утренний и дневной.

При лечении ТР с помощью транквилизаторов интернистам необходимо помнить о ряде негативных явлений, которые могут сопровождать терапию. В частности, некоторым транквилизаторам свойственна поведенческая токсичность, которая выражается в вялости, заторможенности, снижении скорости реакций и концентрации внимания, нарушении координации движений. При резком прекращении приема транквилизаторов нередко возникает синдром отмены — нарастание всей симптоматики, характерной для ТР. Наконец, большой проблемой при применении транквилизаторов является развитие привыкания, физической и психологической зависимости от препарата, вплоть до токсикомании.

В связи с вышеизложенным при назначении транквилизаторов пациентам с ТР необходимо строго придерживаться следующих принципов:

- доза транквилизатора подбирается индивидуально с учетом особенностей реагирования пациента на препарат, а также возраста, увеличение дозы до терапевтической проводится постепенно;
- с целью профилактики синдрома отмены, рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед его окончательной отменой;

- во избежание формирования привыкания и зависимости, транквилизаторы назначаются коротким курсом, длительность которого следует ограничить 1-2 месяцами. В случаях, когда требуется большая продолжительность приема, а также при наличии сопутствующей депрессивной симптоматики рекомендуется использовать современные антидепрессанты. Последние эффективны и при лечении тревожно-фобических состояний, панических атаках.

Лечение депрессивных расстройств (ДР)

За рубежом, а последние годы и в России, депрессии легкой и средней степени тяжести у кардиологических больных успешно лечат кардиологи или врачи общей практики. Это стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику качественно новых антидепрессантов, лишенных отрицательных побочных эффектов традиционных трициклических антидепрессантов (ТЦА).

Назначение ТЦА кардиологическим больным крайне нежелательно вследствие их негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Известно, что применение Амитриптилина и других ТЦА в терапевтических дозах сопровождается рефлекторной тахикардией, ортостатической гипотонией, особенно у пожилых больных, на электрокардиограмме (ЭКГ) удлинением интервалов PQ, QRS и QT, более выраженным у пациентов с исходными нарушениями проводимости. Нельзя не учитывать неблагоприятные поведенческие эффекты, возникающие на фоне лечения ТЦА — сонливость, снижение уровня внимания, ухудшение памяти, затруднение интеллектуальной деятельности, нарушение тонкой координации движений. Стремясь минимизировать описанные выше побочные эффекты, врачи нередко назначают очень малые дозы ТЦА, например, $1/4$ - $1/2$ таблетки Амитриптилина в день, которые недостаточны для получения антидепрессивного эффекта. Минимальная терапевтическая доза Амитриптилина составляет 2-3 таблетки в сутки. Побочные соматотропные и поведенческие эффекты ТЦА связаны с их неселективностью — влиянием на несколько групп рецепторов центральной нервной системы — α_1 -адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые H_1 -рецепторы.

Антидепрессанты нового поколения обладают селективностью и в этой связи лишены побочных свойств, характерных для традиционных ТЦА. Они почти не уступают традиционным ТЦА по антидепрессивной эффективности и превосходят их по переносимости и безопасности применения. Несмотря на большой арсенал современных антидепрессантов, их эффективность у больных ССЗ изучена недостаточно. Исключение составляют селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Из группы ССОЗС в кардиологической практике в нашей стране широко используется Тианептин. По химической структуре препарат относится к атипическим ТЦА, а по механизму действия является ССОЗС. Препарат увеличивает количество и длину апикальных дендритов пирамидальных клеток гиппокампа, а также понижает реактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ответ на стресс. Тианептин обладает антидепрессивным, противотревожным и умеренно активирующим эффектами. Препарат хорошо переносится, не вызывает клинически значимой ортостатической гипотонии, не влияет на артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и другие гемодинамические показатели [2,4].

Вместе с тем необходимо отметить, что у больных с кардиальной патологией из всего арсенала современных антидепрессантов наиболее изучена, в т.ч. в рамках крупных, многоцентровых исследований, эффективность и безопасность группы СИОЗС.

Препараты группы СИОЗС тормозят обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторы. Свое название СИОЗС получили из-за своей большей селективности в отношении блокирования обратного захвата серотонина, чем обратного захвата норадреналина (по меньшей мере, в 10 раз). СИОЗС имеют незначительное сродство к α_1 -адренорецепторам, м-холинорецепторам, гистаминовым H_1 -рецепторам, что обеспечивает их хорошую переносимость. СИОЗС, в отличие от ТЦА, не обладают способностью к блокированию медленных натриевых каналов, в связи с чем они более безопасны при передозировке. Побочные эффекты препаратов этой группы минимальны, особенно при соблюдении рекомендованных доз. Описаны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (сухость во рту, тошнота, диарея), а также сонливость, головные боли, головокружение, тремор, потливость. Побочные эффекты отмечаются редко, как правило на 1-2 неделе лечения, и редуцируются самостоятельно. В большинстве случаев отмены препарата не требуется.

Препараты группы СИОЗС обладают не только антидепрессивным, но и противотревожным (анксиолитическим) действием, в связи с чем они эффективны при наличии у больных депрессией сопутствующей тревожной симптоматики, панических атак, фобических синдромов.

Препараты группы СИОЗС имеют благоприятный кардиальный профиль. 7-недельная терапия Флуоксетином в дозе 60 мг/сут. у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей депрессией (47% больных перенесли ИМ) не вызвала каких-либо сердечно-сосудистых осложнений, не влияла на уровень АД, проводимость и желудочковую эктопическую активность, сопровождалась статистически достоверным снижением ЧСС на 5 уд/мин. [19].

Особенно отчетливо преимущества СИОЗС при назначении больным ССЗ проявляются при их сопоставлении с ТЦА. Рандомизированное, контролируемое, 6-недельное, сравнительное исследование Пароксетина® в дозе до 40 мг/сут. и Нортриптилина (аналог Амитриптилина) у 81 больного ИБС с депрессией, перенесших ИМ не ранее, чем за 3 месяца до включения в исследование, наглядно показало преимущества СИОЗС [20]. Терапия Пароксетином® не сопровождалась статистически значимыми изменениями со стороны АД, ЧСС, нарушениями сердечного ритма и проводимости. По причине кардиальных осложнений из исследования досрочно выбыл только один больной из группы Пароксетина® и 7 больных из группы Нортриптилина. На фоне Нортриптилина было отмечено увеличение средней ЧСС на 11% (с 75 до 83 уд./мин.), наблюдалось также статистически значимое увеличение случаев ортостатической гипотонии и нарушений процесса реполяризации миокарда по данным ЭКГ. При этом препараты были одинаково эффективны в отношении купирования ДР.

Отсутствие нежелательных гемодинамических эффектов, нарушений ритма и проводимости у больных ИБС на фоне приема Циталопрама установлено в целом ряде исследований [21,22].

Вместе с тем, только один представитель группы СИОЗС изучен в плане его прогностического влияния на течение ССЗ; это Сертралин. В 2002г были опубликованы результаты крупного, многоцентрового, международного исследования SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) [23] по изучению эффективности, безопасности и прогностической значимости лечения Сертралином больных, перенесших ИМ или другой острый коронарный синдром и имеющих коморбидную депрессию. Всего в исследование были включены 3355 больных, 17% из которых имели симптомы большой депрессии. Полностью соответствовали критериям лечебной фазы исследования 376 больных, которые были рандомизированы в группы Сертралина (n=186) или плацебо (n=183). Исследование было двойным слепым, длительность лечебного периода составляла 6 месяцев. Сертралин назначался в дозе 50–200 мг/сут. в зависимости от состояния пациента. Установлен благоприятный кардиальный профиль — отсутствие влияния на все изучавшиеся сердечно-сосудистые параметры препарата, отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий со средствами, назначенными по поводу ИБС, за период наблюдения каждый больной ИБС принимал в среднем 11 препаратов, а также высокая эффективность Сертралина при лечении рекуррентной депрессии. На фоне приема Сертралина установлено достоверно меньшее количество сердечно-сосудистых осложнений и на ~ 20% снижение совокупного кардиоваскулярного риска у больных ИБС с рекуррентной депрессией.

Эти данные нашли подтверждение еще в одном крупном, многоцентровом, рандомизированном исследовании с участием > 2400 больных с депрессией после перенесенного ИМ ENRICHD trial (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease) [24]. Результаты вторичного анализа результатов исследования свидетельствуют о том, что лечение Сертралином больных с ДР после ИМ снижает последующие ССЗ и смертность от них; на 43% снижается комбинированный риск повторного ИМ и смерти в сравнении с плацебо.

Сертралин (Золофт, Стимулотон®) эффективен не только в отношении купирования депрессии, в т.ч. постинсультной [25], но имеет также выраженное противотревожное (анксиолитическое) действие, успешно применяется в терапии панических атак [26].

Учитывая небольшой опыт кардиологов и врачей общей практики в лечении ДР у больных ССЗ, целесообразно рекомендовать им придерживаться следующих основных принципов:

- отдавать предпочтение антидепрессантам нового поколения с благоприятным кардиальным профилем (СИОЗС и ССОЗС);
- не превышать рекомендуемые дозы антидепрессантов. Для группы СИОЗС это следующие суточные дозы: Сертралин — 50–100 мг (1–2 таблетки в сутки), Циталопрам — 20 мг (1 таблетка в сутки), Флуоксетин — 20 мг (1 таблетка в сутки), Флувоксамин — 100 мг (1–2 таблетки в сутки), Пароксетин — 20 мг (1 таблетка в сутки). Рекомендуемая суточная доза Тианептина 37,5 мг (1 таблетка 3 раза в сутки), у пожилых больных — 25 мг (1 таблетка 2 раза в сутки). Эти дозы являются начальными и в то же время терапевтическими при депрессиях легкой и средней тяжести, т.е. в большинстве случаев титрации дозы не требуется;
- учитывать некоторую отсроченность клинического эффекта большинства антидепрессантов: антидепрессивный эффект постепенно нарастает и становится значимым к концу первых двух недель терапии. Желательно проинформировать об этом больного с тем, чтобы он не ожидал немедленного положительного эффекта от приема антидепрессанта;
- соблюдать определенную длительность курсового приема — не менее 1,5 месяцев. При выраженных ДР длительность лечения может быть увеличена до 4–6 месяцев и более, в зависимости от состояния пациента. Для антидепрессантов нового поколения привыкание, а также синдром отмены не характерны. Эта особенность действия позволяет отменять антидепрессант одномоментно, без предварительного снижения дозы, даже после длительного (несколько месяцев) курса лечения.

Литература

1. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14: 237-47.
2. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология* 2005; 8: 38-44.
3. Краснов В.М. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике. *РМЖ* 2002; 25(144): 1187-91.
4. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М 2000.
5. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология* 2002; 4: 86-91.
6. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: масштабы проблемы, вопросы диагностики. *Кардиоваск тер профил* 2005; 6: 82-8.
7. Feuerstein C. Neurophysiological data concerning fatigue. Role of activator reticular formation. *Entretiens de Bichat* 1992; 11-9.
8. Achard J. A polyvalent approach to the treatment of post-infectious asthenia: Arcalion/C R Ther Pharm Clin 1985; 4: 23-7.
9. Le Bouedec G, Beytout M, Suzanne E, Jacquetin B. Use of polyvalent antiasthenic agent during the postpartum period: Arcalion Trib Med 1985; 6-13: 53-4.
10. Danel J, Cristol R. The rehabilitation of patients with coronary artery disease: contribution of a new drug. *Med Int* 1974; 9: 165-9.
11. Авдошин В.П. Энерион в лечении астенического синдрома у пациентов с ДГПЖ. *Врачебн сословие* 2004; 7: 13-5.
12. Madelanat P, Helal H, Crequat J. Effects of Arcalion on a group of oarsmen during training for competitive rowing. *Ther Advances* 1991; (May-June): 11-6.
13. Вейн А.М. Энерион в лечении астении в рамках психовегетативного синдрома. *Леч нервн бол* 2003; 3: 43-9.
14. Артеменко А.Р., Окин В.Ю. Грандаксин в лечении психотерапевтических болезней. *Леч нервн бол* 2001; 1: 24-7.
15. Соловьева А.Д., Буячинская А.И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома. *Леч нервн бол* 2001; 3(5): 29-31.
16. Вейн А.М., Рябус М.В. Грандаксин в лечении эпизодической головной боли напряжения. *Леч нервн бол* 2000; 1: 14-6.
17. Kato R, Ooi K, Ueno K. A case in which tofisopam was effective for treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Yakugaku Zasshi* 2003; 123(5): 365-8.
18. Осипенко М.Ф., Храмов Ю.А., Макарова Т.А., Вдовенко Е. Г. Роль грандаксина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Тер архив* 2000; 72(10): 23-7.
19. Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998; 5: 660-5.
20. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-91.
21. Погосова Г.В., Жидко Н.И., Михеева Т.Г., Байчоров И.Х. Клиническая эффективность и безопасность циталопрама у больных с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда. *Кардиология* 2003; 1: 24-9.
22. Rasmussen SL, Overo KF, Tanghoj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analysis. *J Clin Psychopharm* 1999; 5: 407-15.
23. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
24. Glassman A.H. Does Treating Post-Myocardial Infarction Depression Reduce Medical Mortality? *Arch Gen Psych* 2005; 62: 711-2.
25. Балунов О.А., Захаров Д.В., Мокшанцев П.С. и др. Лечение постинсультной депрессии в раннем восстановительном периоде: опыт применения сертралина. *Клин фармак тер* 2005; 14(2): 90-2.
26. Вознесенская Т.Г., Фадеев А.В. Стимулотон в лечении больных с паническими атаками. *Леч нервн бол* 2004; 1(13): 28-32.

Поступила 31/01-2006

Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии?

Д.А. Сычев^{1,2}, Г.С. Аникин^{1,2}, В.Г. Белолипецкая³, И.В. Игнатьев^{1,2}, В.Г. Кукес^{1,2}

¹Институт клинической фармакологии НЦ «ЭСМП» Росздравнадзора, ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, ³ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава», Москва, Россия.

Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers: new perspectives of pharmacotherapy individualization

D.A. Sychev^{1,2}, G.S. Anikin^{1,2}, V.G. Belolipetskaya³, I.B. Ignatyev^{1,2}, V.G. Kukes^{1,2}

¹Clinical Pharmacology Institute, Scientific Center for Medical Agents Expertise, Federal Supervising Service in Health and Social Development; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ³State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Обзор посвящен перспективам применения фармакогенетических исследований блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА) в клинической практике. Рассмотрены результаты исследований влияния полиморфизма генов системы биотрансформации (CYP2C9) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фармакокинетику и фармакодинамику БРА. Рассматриваемые фармакогенетические исследования были выполнены не только у здоровых добровольцев, но и у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакокинетику, блокаторы рецептора ангиотензина II, CYP2C9, I/D полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента.

The review focuses on clinical practice perspectives for angiotensin II receptor blockers (ARB). The authors discuss the results of the trials on biotransformation genes (CYP2C9) polymorphism and renin-angiotensin-aldosterone system influence on ARB pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetic studies have been performed not only in healthy volunteers, but also in patients with arterial hypertension or chronic heart failure.

Key words: Pharmacogenetics, pharmacokinetics, angiotensin II receptor blockers, CYP2C9, I/D ACE polymorphism.

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать фармакотерапию, является одной из важных задач клинической фармакологии [1]. Это прежде всего связано с недостаточной эффективностью и безопасностью даже современных лекарственных средств (ЛС). По данным разных авторов, у 10-40% пациентов применение ЛС оказывается неэффективным [1,2,20]; только в США ежегодно умирают ~ 100 тыс. человек и > 2 млн. госпитализируют по поводу нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [20]. Сейчас известно множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа — всей совокупности реакций организма пациента на введение ЛС: пол, воз-

раст, функциональное состояние органов и систем — прежде всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек, крови; характер течения заболевания и его этиология; сопутствующая терапия, в т.ч. медикаментозная, и др. [1]. Генетические особенности являются причиной 20-95% всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или НЛР) организма человека на ЛС. Отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение всей жизни. Выявление этих генетических особенностей у больных позволяет прогнозировать фармакологический ответ [3-5,20], а значит повысить эффективность и безопасность применения ЛС, т.к. идентификация соответствующего аллельного варианта, приводяще-

го к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики у больного, требует коррекции терапии — дозы, кратности введения, пути введения, замены ЛС и т.д. Поэтому использование подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию.

Сравнительно недавно значительное распространение получили блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Они хорошо зарекомендовали себя в лечении артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [13]. Однако при лечении этой группой ЛС они не у всех больных в одинаковой степени эффективны, а в некоторых случаях вызывают НЛР.

С позиций фармакогенетики очевидно, что на эффективность и безопасность БРА могут влиять как полиморфизмы генов, кодирующих ферменты их биотрансформации (CYP2C9), так и генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом в первом случае изменение фармакологического ответа на БРА будет связано с изменением фармакокинетики ЛС, а во втором — с непосредственным влиянием на фармакодинамику БРА.

С этих позиций, целесообразно рассмотреть влияние полиморфизма генов, кодирующих, CYP2C9, ангиотензиноген, рецептор ангиотензина II (AT₁), альдостеронсинтазу, полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на фармакокинетику и фармакодинамику БРА.

Полиморфизм гена, кодирующего изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)

Изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9) представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген, кодирующий CYP2C9, локализован на 10 хромосоме (10q24,1-24,3). CYP2C9 обнаруживают в основном в печени. CYP2C9 отсутствует в фетальной печени, он начинает появляться в печени через 1 месяц после рождения, и его активность не меняется в течение всей жизни [1].

CYP2C9 является главным ферментом метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств, в т.ч. селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, пероральных гипогликемических ЛС (производных сульфонилмочевины), фенитоина непрямым антикоагулянтам (варфарина, аценокумарола), флувастатина, а также ингибиторов ангиотензиновых рецепторов. Следует отметить, что CYP2C9 метаболизирует лозартан до его активного метаболита E-3174, а ирбесартан до неактивных метаболитов [1,24].

Ген CYP2C9 полиморфен. Давно замечено, что при применении ЛС-субстратов CYP2C9 у части пациентов («медленные» метаболизаторы) снижен клиренс этих препаратов и, соответственно, у них чаще наблюдались НЛР. У «медленных» метаболиза-

торов по CYP2C9 чаще наблюдается гипогликемия при применении толбутамида и глипизида, геморрагические осложнения при назначении варфарина. Генетические исследования последних лет показали, что «медленные» метаболизаторы являются носителями аллельных вариантов — CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Недавно были найдены еще 2 аллельных варианта CYP2C9*5 и CYP2C9*6 [6]. Аллельный вариант CYP2C9*2 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 430 цитозинового нуклеотида на тимидиновый, что приводит к замене в аминокислотной последовательности CYP2C9 в положении 144 аргинина на цистеин; при этом образуется белок CYP2C9.2, со сниженной активностью. Аллельный вариант CYP2C9*3 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 1075 аденинового нуклеотида на цитозиновый, что приводит к замене в аминокислотной последовательности CYP2C9 в положении 359 изолейцина на лейцин; при этом образуется белок CYP2C9.3, также обладающий сниженной активностью. Распространенность гомозигот по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди европейского населения колеблется от 7% до 10%, частота гетерозигот — значительно выше и составляет 15-18%. Была изучена частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в этнических группах детей Чукотского АО — у чукчей, эвенов и русских. Оказалось, что частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у чукчей составляет 3% и 9%, эвенов — 3% и 7%, у русских — 7,4% и 6,6%, соответственно. Индивидуумы — «медленные» метаболизаторы по CYP2C9 для снижения риска НЛР требуют назначения меньшей дозировки ЛС, метаболизирующихся CYP2C9. В настоящее время выполнено небольшое число исследований, посвященных изучению влияния полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику БРА.

Показано, что у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3: генотипы CYP2C9*1/*3 — 5 человек, CYP2C9*1/*2 — 3, CYP2C9*2/*2 — 3, CYP2C9*3/*3 — 1 человек, после перорального приема лозартана максимальная концентрация E-3174 достоверно ниже, чем у лиц, не несущих данные аллельные варианты — генотип CYP2C9*1/*1 — 6 человек [25,26]. Именно у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 количество E-3174 в моче, собранной в течение 8 часов после приема лозартана, оказалось гораздо ниже, чем у лиц не несущих данные аллели. Сделан вывод о том, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к нарушению образования его активного метаболита E-3174 за счет снижения активности CYP2C9. В небольшом фармакокинетическом исследовании [22] показано, что у здоровых добровольцев с генотипом CYP2C9*1/*3 отношение концентрации E-3174 к концентрации лозартана (метаболическое отноше-

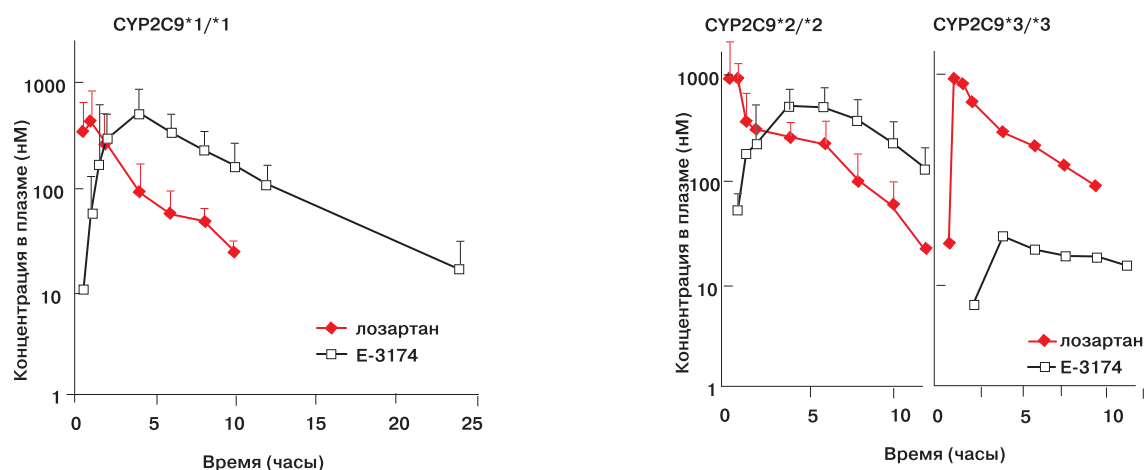


Рис. 1. Фармакокинетика лозартана и E-3174 у лиц с генотипами CYP2C9*1/*1 (6 человек), CYP2C9*2/*2 (3 человека) и CYP2C9*3/*3 (1 человек) [26].

ние) через 6 часов после приема лозартана 25 мг per os, было достоверно меньше, по сравнению с лицами имеющими генотип CYP2C9*1/*3. Изученная авторами фармакокинетика лозартана и E-3174 у лиц с генотипами CYP2C9*1/*1 (6 человек), CYP2C9*2/*2 (3 человека) и CYP2C9*3/*3 (1 человек) представлена на рисунке 1. Продemonстрировано, что и у носителей «новых» аллельных вариантов CYP2C9*5 и CYP2C9*6 был замедлен метаболизм лозартана [6,8]. В то же время, в одном исследовании вообще не обнаружены различия в фармакокинетике лозартана и E-3174 у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 [18]. Недостатком этих исследований, прежде всего, служит то, что в них участвовали здоровые добровольцы, поэтому не удалось определить четкую связь между выявленными различиями в метаболизме лозартана и антигипертензивным действием препарата. Клиническое значение влияния генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику лозартана может быть продемонстрировано только в исследовании с участием больных АГ. Пока таких исследований нет.

Иная ситуация с ирбесартаном. У больных АГ с генотипом CYP2C9*1/*2 диастолическое артериальное давление (ДАД) снижалось на 14,4%, в то время как у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 только на 7,1%. Это можно объяснить замедленным метаболизмом ирбесартана у больных — носителей аллельного варианта CYP2C9*2, что создает более высокие концентрации препарата в плазме крови [10]. Это предположение было подтверждено в исследовании [12], в которое были включены 1087 больных АГ. Показано, что при применении ирбесартана в дозе 150 мг/сут. у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 зафиксированы более высокие значения минимальной и максимальной равновесных концентраций ирбесартана в плазме крови. Однако, клинических последствий указанных различий в фармакокинетике

ирбесартана у больных, несущих аллельный вариант CYP2C9*3 и не несущих таковой, не выявлено — антигипертензивный эффект ирбесартана не различался.

Полиморфизм гена, кодирующего ангиотензиноген

Ген ангиотензиногена (АТГ) находится в коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42. Продукт данного гена — АТГ, синтезируется в печени и секретируется в плазму крови, где является субстратом для ренина и, отщепляя дипептид, образует АТ-I.

АТ-I под действием АПФ образует АТ-II, который взаимодействует с мембранными рецепторами почек, головного мозга, гипофиза, коры надпочечников, стенок кровеносных сосудов и сердца. Благодаря выраженному сосудосуживающему действию он повышает АД, в почках способствует уменьшению экскреции натрия и воды. В головном мозге и нервных окончаниях симпатического отдела вегетативной нервной системы АТ-II вызывает увеличение секреции норадреналина. Он повышает активность центра жажды. В гипофизе он стимулирует секрецию вазопрессина и кортикотропина. В коре надпочечников АТ-II стимулирует биосинтез и секрецию альдостерона, который в почках способствует снижению экскреции натрия и воды. Разнообразное действие АТ-II прямо или косвенно ведет к повышению АД и уменьшению выведения из организма натрия и воды. Период полувыведения АТ-II составляет 1 мин. Уровень АТ-II в крови определяется скоростью секреции ренина почками.

В настоящее время описано несколько структурных полиморфизмов этого гена, среди которых клинически значимыми являются мутации в 235 кодоне, приводящие к замене в аминокислотной последовательности метионина на треонин (M235T-полиморфизм или T1166C, замена тимидина на цитозин в положении 1166), и в 174 кодоне с соответствующей

заменой треонина на метионин (T174M-полиморфизм или C1015T), а также мутация в промоторной зоне гена АТГ G-6A. Наличие одного или двух мутантных Т-аллелей по 235 позиции приводит к существенному повышению уровня АТГ в плазме, это ведет к увеличению содержания АТ-II, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящее время доказана роль полиморфизмов гена АТГ в развитии АГ и атеросклероза коронарных сосудов. Достоверные данные о роли этого гена в развитии в ГЛЖ отсутствуют.

Недавно завершенное, двойное слепое исследование SILVHIA (Swedish Irbesertan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol) [15], в котором у 97 больных АГ с ГЛЖ определяли полиморфизмы генов АТГ M235T, G-6A, а также I/D полиморфизм АПФ, -344C/Т альдостеронсинтазы и A1166C рецептора к АТ-II 1-го типа. Все больные были разделены на 2 группы, одна из которых принимала ирбесартан в дозе 150 мг/сут. за один прием, вторая атенолол в 50 мг/сут. в таком же режиме. У больных с полиморфизмом M235T (ТТ и МТ по сравнению с ММ) и G-6A (АА и АГ по сравнению с GG) эффективнее в снижении систолического АД (САД) оказался атенолол. Ирбесартан был эффективнее лишь в снижении ДАД у больных с СТ полиморфизмом. Он более интенсивно уменьшал ГЛЖ у данной категории пациентов.

Это исследование является единственным крупным исследованием, в котором изучалась связь между полиморфизмом гена АТГ и эффективностью терапии БРА.

Полиморфизм гена, кодирующего альдостеронсинтазу (CYP11B2)

Ген альдостеронсинтазы (АСС) находится в длинном плече 8-ой хромосомы в локусе 8q21-q22. Альдостерон (АС) участвует в регуляции обмена натрия и объема циркулирующей крови, а также стимулирует клеточную гипертрофию и фиброз в сердечно-сосудистой системе.

АСС главный фермент, участвующий в последней стадии образования АС. Т-344С (замена тимидина на цитозин в зоне промотера) полиморфизм АСС ассоциирован с АГ, и в повышении уровня АС в плазме крови. По многочисленным данным лица с генотипом СС и СТ имеют повышенную массу миокарда (ММ) ЛЖ. Определенный интерес представляет чешское исследование [11], проведенное на 113 здоровых добровольцах, которым наряду с генотипированием полиморфизма Т-344С измерялась активность ренина плазмы. Оказалось, что лица с генотипом ТТ имеют более высокую активность ренина; у больных с высокой активностью ренина, генотип ТТ обуславливал более высокий индекс ММ ЛЖ (ИММЛЖ).

В уже упомянутом исследовании SILVHIA в группе с -344 ТТ генотипом снижение САД в группе ирбесартана было наиболее отчетливым по сравне-

нию с СС и СТ генотипами. Снижение ДАД недостоверно [14].

При исследовании влияния полиморфизма альдостеронсинтазы (CYP11B2) на эффективность кандесартана у 116 больных АГ (ДАД > 95 мм рт.ст.) в дозе 8 мг/сут. или 16 мг/сут. эффективность терапии оценивали по достижению ДАД ≤ 85 мм рт.ст. В результате наибольший антигипертензивный эффект кандесартана был зафиксирован у больных с генотипом ТТ [19].

Полиморфизм гена, кодирующего рецептор АТ-II 1 типа

Ген АТ₁ локализуется в 3-й хромосоме (3q21-3q25). Стоит отметить, что ген, кодирующий 2 тип рецептора к АТ-II, находится в X хромосоме. Стимуляция рецептора активизирует G-белки и приводит не только к сокращению гладкомышечных клеток, но к увеличению продукции и секреции вазоконстрикторных соединений: АС, вазопрессина, катехоламинов и эндотелина.

Для данного гена известен A1166C-полиморфизм, который влияет на функциональную активность рецептора и проявление эффектов АТ-II в клетке. Данный полиморфизм связывают с более неблагоприятным течением АГ, и отчасти с резистентностью к терапии антигипертензивными ЛС.

При исследовании фармакодинамических эффектов лозартана у 15 больных АГ с АА и у 14 — с СС генотипами по истечении 7 дней, в течение которых больные принимали лозартан, у больных с АА генотипом отмечалось достоверно большее снижение среднего АД ($p < 0,05$), увеличение эффективного почечного плазматического потока (effective renal plasma flow) ($p = 0,08$), — снижение фракции фильтрации (filtration fraction) ($p = 0,05$), сопротивления сосудов почек ($p = 0,06$), по сравнению с больными имеющими СС генотип [24].

В исследовании с участием 206 больных АГ, в течение года принимавших телмисартан в дозе 80 мг/сут., продемонстрировано, что у больных с АА генотипом, САД снижалось больше, чем у обладателей АС и СС генотипов, но различия оказались недостоверными ($p = 0,6051$) [21]. В исследовании SILVHIA было отмечено, что наряду с T174M, M235T полиморфизмами, A1166C полиморфизм также сочетался с более выраженной регрессией ГЛЖ на фоне терапии БРА ($p = 0,02$) [16]. Есть сообщение, что существует взаимосвязь между A1166C полиморфизмом и терапевтическим эффектом лозартана в дозе 25 мг/сут. у больных с циррозом печени [23].

Полиморфизм гена, кодирующего АПФ

Ген АПФ локализуется в q23 локусе 17-й хромосомы и содержит 26 экзонов. В 16-м интроне возможно выпадения (делеция) определенной ДНК-последовательности (287 пар нуклеотидов). Структурный полиморфизм по данному локусу носит инсерционно-делеционный (I/D) характер, который соответс-

твует менделевскому типу наследования. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего АПФ (от 14% до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента [27].

К настоящему моменту накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с развитием инфаркта миокарда, АГ, ГЛЖ, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета.

В исследовании GenHAT (Genetics of Hypertension-Associated Treatment study) [7] была предпринята попытка выяснить, является ли I/D полиморфизм АПФ предиктором эффективности антигипертензивных ЛС. В исследовании приняли участие 37939 больных АГ. Сравнивали эффективность хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. Выяснилось, что данный полиморфизм не оказал влияния на эффективность терапии данными препаратами. Однако в исследовании SILVHIA было показано, что больные — носители I аллеля отвечали на терапию ирбесартаном в 89% случаев, при этом ДАД снижалось на > 10 мм рт.ст. ($p=0,0096$); у носителей D аллеля терапия оказалась эффективной лишь в 42% случаев [17].

Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность телмисартана у больных АГ с ГЛЖ продемонстрировано в небольшом отечественном исследовании с участием 35 больных [9]. Телмисартан назначали в течение 24 недель в дозе 40–80 мг/сут. Завершили исследование 29 больных. Среди них наибольшее снижение ИММЛЖ, по которому оценивали эффективность терапии, отмечено в большей степени у гетерозигот (ID) по данному полиморфизму в сравнении с монозиготами (II и DD).

Несомненно, что многое остается неясным во влиянии I/D полиморфизма гена АПФ на эффектив-

ность БРА. Однако можно отметить тенденцию к низкой их эффективности у обладателей D аллеля. Также неясно, почему данный полиморфизм «индифферентен» к терапии антигипертензивными средствами других групп.

Заключение

В настоящее время полагают, что полиморфизм различных генов вносит существенный вклад в формирование индивидуального фармакологического ответа и является генетической особенностью пациента.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что выявление аллельных вариантов гена CYP2C9 может способствовать дифференцированному подходу к выбору отдельных БРА. Так, по-видимому, при носительстве аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 можно прогнозировать низкую эффективность лозартана и в то же время высокую эффективность ирбесартана у больных АГ.

Однако следует констатировать, что данные по влиянию полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС, на фармакодинамику БРА противоречивы. Необходимо получить результаты большего количества исследований для уточнения их клинического значения для оптимизации фармакотерапии БРА.

Таким образом, существует реальная перспектива индивидуализированного подхода к выбору БРА на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Однако, для подтверждения этого предположения необходимы клинические исследования, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность БРА при традиционном подходе и с учетом генотипа. Важным аспектом является изучение фармакоэкономического преимущества применения БРА с учетом генотипа пациента.

Литература

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва «Реафарм» 2004; 18–27, 40–7.
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врача. Москва «Медицина» 1990; 176–87.
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва «МИА» 2004; 303 с.
4. Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. Будапешт. Изд-во Академии наук Венгрии 1984; 248 с.
5. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология под ред. Академика РАМН, проф. Кукеса В.Г. Москва «ГЕОТАР-МЕД» 2004.
6. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y, et al. Functional impact of CYP2C95, CYP2C96, CYP2C98, and CYP2C911 in vivo among black Africans. Clin Pharmacol Ther 2004; 76(2): 113–8.
7. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. Circulation 2005; 111(25): 3374–83. Epub 2005 Jun 20.
8. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, et al. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(5): 337–42. Epub 2004 Jun 10.
9. Conrady AO, Kiselev IO, Usachev NI, et al. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. J Int Med Res 2005; 33(Suppl 1): 30A–8.
10. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. J Hypertens 2002; 20(10): 2089–93.
11. Heller S, Linhart A, Jindra A, et al. Association of -344/T/C aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men. Blood Press 2004; 13(3): 158–63.
12. Hong X, Zhang S, Mao G, et al. CYP2C9*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61(9): 627–34.
13. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-Receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58(8): 671–83.

14. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 389-93.
15. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. *AJH* 2004; 17: 8-13.
16. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002; 20(4): 657-63.
17. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19(10): 1783-7.
18. Lee CR, Pieper JA, Hinderliter AL, et al. Losartan and E3174 pharmacokinetics in cytochrome P450 2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 individuals. *Pharmacotherapy* 2003; 23(6): 720-5.
19. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V, et al. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. *Eur J Pharmacol* 2002; 445(1-2): 151-2.
20. *Pharmacogenomics*/ edited by Rothstein M.A. Wiley-liss. New Jersey 2003; 368 p.
21. Redon J, Luque-Otero M, Martell N, Chaves FJ; POLPRI Investigators. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J* 2005; 5(1): 14-20.
22. Sekino K, Kubota T, Okada Y, et al. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(8-9): 589-92.
23. Sookoian S, Castano G, Garcia SI, et al. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(3): 636-42.
24. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MJ, de Leeuw PW. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens* 2005; 23(4): 753-8.
25. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(10): 729-35.
26. Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 89-98.
27. Weekers L, Bouhanick B, Hadjadj S, et al. Modulation of the Renal Response to ACE Inhibition by ACE Insertion/Deletion Polymorphism During Hyperglycemia in Normotensive, Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes* 2005; 54(10): 2961-7.

Поступила 23/01-2006

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента зофеноприл в лечении больных инфарктом миокарда: обзор исследований проекта SMILE

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

ACE inhibitor zofenopril in treatment of myocardial infarction patients: review of SMILE Project trials.

Yu. M. Lopatin

Volgograd State Medical University; Volgograd Regional Cardiology Center. Volgograd, Russia.

Проанализированы результаты рандомизированных, клинических испытаний, которые составляют проект SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation). Показано, что назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла больным острым инфарктом миокарда на протяжении шести недель ведет к 29% снижению смертности на протяжении одного года наблюдения. Отмечено, что зофеноприл безопасен и хорошо переносится больными острым инфарктом миокарда. Рассмотрены продолжающиеся исследования с этим препаратом.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, зофеноприл.

The results of randomized clinical trials comprising SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation) Project were analyzed. Six-week therapy with an ACE inhibitor zofenopril in acute myocardial infarction (AMI) patients resulted in one-year mortality reduction by 29%. Zofenopril was safe and well-tolerated in AMI patients. Ongoing zofenopril trials are also reviewed.

Key words: Acute myocardial infarction, ACE inhibitors, zofenopril.

Традиционно рандомизированные, клинические испытания (РКИ), в которых были получены доказательства эффективности и безопасности назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ) разделяются на селективные и неселективные исследования. Первые из них [1-4] характеризуют использование препаратов у больных с такими критериями, как сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), клинические признаки и симптомы сердечной недостаточности (СН), передняя локализация ИМ или патологические изменения индекса нарушений локальной сократимости ЛЖ. Помимо выбора пациентов с ОИМ, относящихся к группе высокого риска, в селективных исследованиях терапия ИАПФ начиналась после 48 часов от момента развития заболевания (в большинстве РКИ) и отличалась достаточной продолжительностью (месяцы и годы), а также доказательствами отчетливого преимущества препаратов в отношении снижения риска смерти у данной кате-

гории больных. В свою очередь в неселективные исследования [5-7] включали всех пациентов с ОИМ, причем ИАПФ назначали в пределах 24-36 часов от начала заболевания с длительностью приема препаратов 4-6 недель.

Характеристики основных селективных и неселективных РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения ИАПФ при ОИМ, приведены в таблицах 1 и 2. Легко заметить, что в одном из этих РКИ, а именно исследовании SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation), можно найти признаки как селективных — при назначении ИАПФ зофеноприла (Зокардис®, Берлин ХемиАГ, Германия) больным ОИМ передней локализации и не получавшим тромболитической терапии (ТЛТ), так и неселективных — назначение препарата в первые 24 часа от начала заболевания, исследований. Исследование SMILE представляет собой часть большой исследовательской программы, именуемой проектом SMILE и включающим ряд рандомизированных, клинических испытаний, направленных на

изучение эффективности и безопасности ИАПФ зофеноприла в лечении больных ОИМ (таблица 3).

Остановимся более подробно на РКИ, составляющих проект SMILE. Первым из них явилось пилотное исследование SMILE [8], в котором 204 больным ОИМ различной локализации в период 24 часов от начала заболевания назначали зофеноприл: целевая доза препарата 30 мг два раза в сутки, длительность лечения составила 12 месяцев. Первичная конечная точка (ПКТ) объединила случаи смертельных исходов, несмертельные сердечно-сосудистые (СС) события, а также частоту серьезных побочных эффектов (ПЭ). Вторичными КТ (ВКТ) явились такие нефатальные СС события как стенокардия, хроническая СН (ХСН) и желудочковые нарушения ритма сердца. Результаты пилотного исследования SMILE представлены на рисунке 1; следует подчеркнуть достоверное снижение первичной КТ $> 40\%$ ($p < 0,001$).

Положительные результаты пилотного исследования SMILE во многом предопределили проведение крупного РКИ, направленного на изучение эффективности и безопасности ИАПФ зофеноприла у больных ОИМ [9].

Таковым стало рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [4], целью которого явилась проверка гипотезы о том, что прием *per os* ИАПФ зофеноприла улучшает прогноз у больных ОИМ путем снижения частоты основных СС событий. При этом особый интерес вызвал вопрос о том, способен ли кратковременный прием препарата обеспечить сохранение положительного терапевтического эффекта на протяжении последующего года наблюдения. В исследование были включены 1556 больных ОИМ передней стенки ЛЖ, не получавшие по разным причинам ТЛТ — например, позднее поступление в палату

интенсивной терапии, ИМ без зубца Q (неQ-ИМ). В первые 24 часа от начала заболевания назначали ИАПФ зофеноприл в начальной дозе 7,5 мг каждые 12 часов первые двое суток, затем при отсутствии артериальной гипотонии — дозу увеличивали до 30 мг дважды в сутки, либо плацебо. Пациенты, не способные переносить дозу зофеноприла в 7,5 мг/сут. исключались из исследования. По завершению 6-недельного приема препарата, больные ОИМ двойным слепым методом продолжили терапию в среднем 48 ± 4 недель. ПКТ в исследовании SMILE стало сочетание смертельных исходов и развитие тяжелой ХСН. Сердечная смерть обозначалась в случае гибели пациентов от прогрессирующей СН, внезапной сердечной смерти (ВСС), повторного ИМ или разрыва миокарда. Смертельными исходами по несердечной причине считали гибель больных от цереброваскулярных событий, тромбоэмболии легочной артерии и других несосудистых причин. ВКТ явились частота развития мягкой и умеренной СН, нефатальные повторные ИМ, рецидив стенокардии, а также 1-годовалая смертность.

За 6-недельный период лечения смертельные исходы и развитие тяжелой ХСН были отмечены у 83 больных ОИМ в группе плацебо (10,6%) и только у 55 пациентов, принимавших зофеноприл (7,1%); снижение риска составило 34% (95% доверительный интервал 8–54%, $p = 0,018$) (рисунок 2). Следует отметить достоверное снижение риска развития тяжелой ХСН на 46% (95% доверительный интервал 11–71 $p = 0,018$) и тенденцию к уменьшению частоты смертельных исходов на 25% (95 доверительный интервал 11–60% $p = 0,19$).

Была выявлена отчетливая тенденция к снижению смертности по всем причинам: 65 смертей в группе плацебо (8,3%) vs 50 смертей в группе зофеноприла (6,5%). Снижение риска составило 22%

Таблица 1

Селективные, рандомизированные, клинические испытания ИАПФ при ОИМ

	SAVE	AIRE	TRACE	SMILE
ИАПФ, стартовая доза	Каптоприл 6,25 мг	Рамиприл 2,5 мг	Трандолаприл 0,5 мг	Зофеноприл 7,5 мг
Целевая доза ИАПФ	50 мг 3 раза в день	5 мг 2 раза в день	4 мг 1 раз в день	30 мг 2 раза в день
Начало терапии ИАПФ	На 3–16 день от начала заболевания	На 3–10 день от начала заболевания	На 3–7 день от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания
Длительность наблюдения	2–5 лет	6–30 месяцев	2–4 года	1 год
Пациенты	ОИМ, ФВЛЖ $\leq 40\%$	ОИМ, клинические признаки и симптомы СН	ОИМ, ФВЛЖ $\leq 35\%$	Передний ОИМ, без ТЛТ
Общая смертность (годовая)	~ 10%	~ 16%	24%	~ 12%
Снижение риска смерти	19% ($p = 0,019$)	27% ($p = 0,002$)	22% ($p = 0,0013$)	25% к 6 неделе ($p = 0,19$) 29% через 1 год ($p = 0,011$)

Примечание: SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study); AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study); TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation).

Таблица 2

Неселективные, рандомизированные, клинические испытания ИАПФ при ОИМ

	CONSENSUS-II	ISIS-4	GISSI-3	SMILE
ИАПФ, стартовая доза	Эналаприлат в/в 1 мг за 2 часа	Каптоприл 6,25 мг	Лизиноприл 5 мг	Зофеноприл 7,5 мг
Целевая доза ИАПФ	20 мг 2 раза в день	50 мг 2 раза в день	10 мг 1 раз в день	30 мг 2 раза в день
Начало терапии ИАПФ	< 24 часов от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания
Длительность терапии	41-180 дней	28 дней	42 дня	42 дня
Пациенты	ОИМ	ОИМ	ОИМ	Передний ОИМ, ТЛТ (-)
Общая смертность (годовая)	-	-	-	~ 12%
Снижение риска смерти	Отмечено повышение риска смерти (+ 10%)	7% к 5 неделе (p=0,02)	11% к 6 неделе (p=0,03)	25% к 6 неделе (p=0,19) 29% через 1 год (p=0,011)

Примечание: CONSENSUS-II (COoperative North Scandinavian Enalapril SURvival Study); ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival); GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico).

Таблица 3

Рандомизированные клинические испытания, составляющие проект SMILE

	Пациенты, n	Терапия, длительность	Составляющие ПКТ
SMILE [8]	ОИМ (n=204)	зофеноприл vs стандартной терапии, 12 месяцев	Смертность, нефатальные СС события, тяжелые ПЭ
SMILE-1 [4]	ОИМ ТЛТ (-) (n=1556)	зофеноприл vs плацебо, 6 недель	Смерть и тяжелая ХСН за 6 недель
SMILE-2 [10]	ОИМ ТЛТ (+) (n=1024)	зофеноприл vs лизиноприла, 6 недель	Эпизоды тяжелой артериальной гипотонии
SMILE-3 [11]	ОИМ, ФВЛЖ > 40%	зофеноприл vs плацебо, 6 месяцев	Ишемические события (стресс-тест, холтер-ЭКГ), повторные ИМ, потребность в реваскуляризации миокарда
SMILE-4 [12]	Систолическая дисфункция ЛЖ после ОИМ (n=900)	зофеноприл+аспирин vs рамиприл+аспирин	СС смертность и заболеваемость

Примечание: 1 – пилотное исследование; холтер-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

(95% доверительный интервал 12-48%, p=0,17) и главным образом было связано с уменьшением СС смертности у пациентов, принимавших зофеноприл. Следует выделить достоверное на 29% снижение риска развития ВКТ – смертности через 1 год у больных ОИМ, лечившихся в течение 6-недель зофеноприлом (95% доверительный интервал 6-51%, p=0,011) (рисунок 3).

Нельзя не отметить, что в исследовании SMILE была продемонстрирована эффективность ИАПФ у больных ОИМ, относящихся к группам высокого риска: пожилых пациентов, больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), а также ИМ и стенокардией в анамнезе [13-15].

Эпизоды артериальной гипотонии: систолическое артериальное давление (САД) < 100 мм рт.ст. чаще отмечалось у больных ОИМ, принимавших зофеноприл – 132 пациента (17,1%), чем в группе плацебо – 70 больных (8,9%) (p<0,001). Однако, частота случаев прекращения лечения в силу клинически значимой или тяжелой гипотонии – САД < 90 мм рт.

ст., равно как и частота развития гипотонии первой дозы была схожей в двух группах – 3,8% vs 2,7% и 0,6% vs 0,3%, соответственно.

Другое РКИ – SMILE-2 [10] было специально посвящено изучению безопасности и переносимости зофеноприла в сравнении с другим ИАПФ лизиноприлом у больных ОИМ, которым была проведена ТЛТ.

Целью рандомизированного, двойного слепого, в параллельных группах, многоцентрового исследования SMILE-2 стало сравнение частоты развития тяжелой артериальной гипотонии – ПКТ при назначении двух ИАПФ – зофеноприла и лизиноприла. Под тяжелой артериальной гипотонией подразумевалось снижение САД < 90 мм рт.ст., зафиксированное при двух последовательных измерениях с интервалом 1 час. В случае четкой или возможной взаимосвязи тяжелой гипотонии с приемом изучаемых ИАПФ, по мнению исследователя, артериальная гипотония рассматривалась как гипотония, связанная с приемом препаратов. ВКТ в исследовании



Рис. 1 Результаты пилотного исследования SMILE. $p < 0,01$, $n = 204$.

SMILE-2 были обозначены: 6-недельная смертность, случаи тяжелой ХСН, значения ФВ ЛЖ через 6 недель наблюдения, потребность в реваскуляризации миокарда, частота рецидивов стенокардии, повторных ИМ, а также пропорция больных с ухудшением функции почек. Назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 1,5-12 часов после завершения ТЛТ и начиналось со стартовой дозы зофеноприла 7,5 мг, а лизиноприла — 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла была равна 30 мг два раза в сутки, а лизиноприла — 10 мг/сут. Длительность терапии составила 6 недель.

В исследование SMILE-2 были включены 1024 больных ОИМ. В целом частота развития эпизодов тяжелой гипотонии была ниже в группе зофеноприла (10,9%), чем у пациентов, принимавших лизиноприл (11,7%), хотя это различие не достигло статистической значимости ($p = 0,38$). С другой стороны, через 6 недель лечения, частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла vs 6,7% у больных, получавших зофеноприл ($p = 0,048$). Эти же различия фиксировались при анализе показателя в первые двое суток наблюдения и через 5 дней терапии (рисунок 4). По частоте развития ВКТ в группах

больных ОИМ, принимавших как зофеноприл, так и лизиноприл, достоверные различия отсутствовали.

Следующим РКИ в проекте SMILE является рандомизированное, двойное слепое исследование SMILE-3 [11], целью которого было изучение антиишемических эффектов зофеноприла у больных, перенесших ОИМ. В исследование были включены 349 больных ОИМ, ФВ ЛЖ $> 40\%$, которым назначали либо зофеноприл 30-60 мг/сут, либо плацебо общей продолжительностью 6 месяцев. КТ в исследовании SMILE-3 явились новые патологические изменения на ЭКГ, депрессии сегмента ST при 48-часовом холтеровском мониторингировании ЭКГ, повторные ИМ, а также потребность в процедурах по реваскуляризации миокарда. Предварительные результаты свидетельствуют о достоверно меньшей частоте ишемических событий в группе зофеноприла (20,3%), чем у больных, получавших плацебо (35,9%) ($p = 0,001$). Отдельные результаты исследования SMILE-3 приведены в таблице 4.

В свете недавних дискуссий, посвященных проблеме потенциального негативного взаимодействия ИАПФ и аспирина [16] представляет большой интерес проходящее в настоящее время рандомизи-

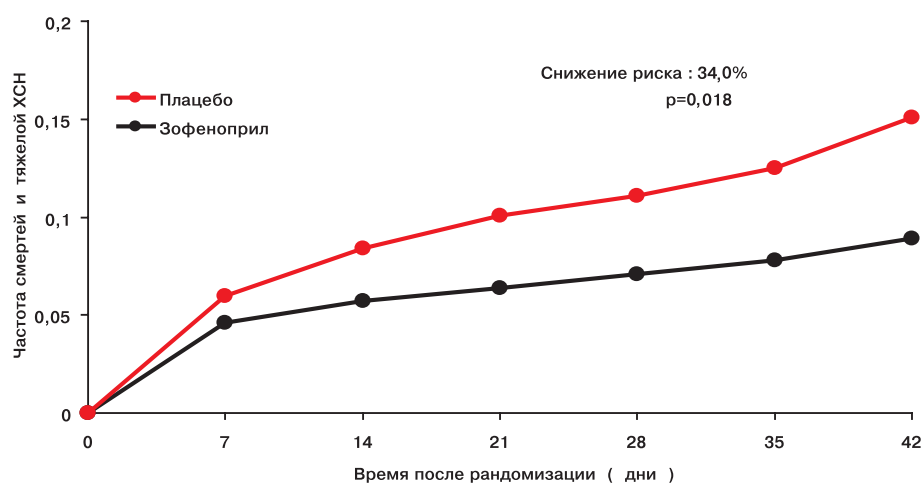


Рис. 2 Достоверное снижение ПКТ при лечении зофеноприлом в исследовании SMILE

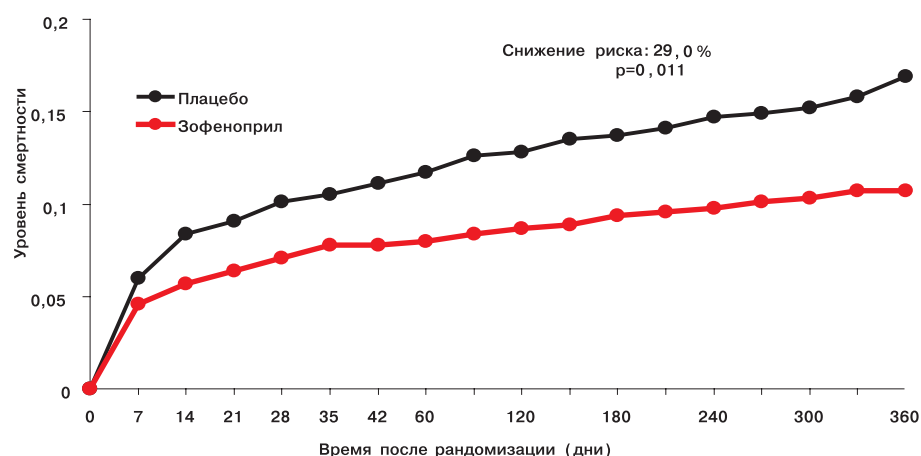


Рис. 3 Смертность через 1 год наблюдения в исследовании SMILE

рованное, двойное слепое, в параллельных группах исследование SMILE IV [12]. В этом исследовании сравнивается эффективность двух комбинаций – зофеноприл (30 мг дважды в сутки) + аспирин (100 или 325 мг/сут.) и рамиприл (5 мг дважды в сутки) + аспирин (100 или 325 мг/сут.) в отношении способности снижать СС смертность и заболеваемость – ПКТ у больных, перенесших ОИМ и имеющих клинические или эхокардиографические признаки систолической дисфункции ЛЖ. Длительность терапии – 12 месяцев. В качестве ВКТ выделены однолетняя СС смертность, госпитализации в течение года по СС причине (ХСН, ОИМ, стенокардия), однолетняя смертность по любой причине, число СС событий, не требующих госпитализации, изменения ФВ ЛЖ, уровня предсердного натрийуретического пептида, общая частота не сердечно-сосудистых ПЭ, артериальной гипотонии и ухудшения функции почек. В настоящее время производится включение больных ОИМ в исследование – в 90 центрах запланировано включить 900 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ.

В заключение необходимо отметить, что исследование SMILE реально заполнило пробел между селективными и неселективными РКИ по изучению эффективности и безопасности применения ИАПФ при ОИМ, продемонстрировав улучшение выживаемости и снижение частоты развития ХСН: спасение около 15 жизней на 1 тыс. пролеченных больных. В свою очередь исследование SMILE-2 доказало хорошую переносимость терапии ИАПФ

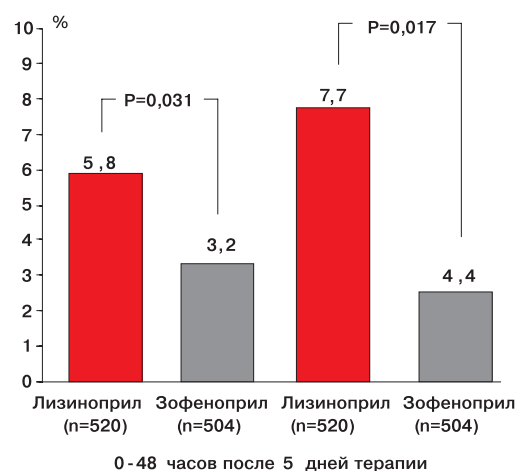


Рис. 4 Частота развития артериальной гипотонии в ответ на прием лизиноприла и зофеноприла у больных ИМ в исследовании SMILE-2

зофеноприлом пациентами с ОИМ в сравнении с другим представителем данного класса препаратов лизиноприлом. Наконец, исследование SMILE-3 показывает наличие антиишемических свойств зофеноприла, что представляет очень важным при лечении больных ОИМ. Результаты проекта SMILE не просто демонстрируют эффективность и безопасность ИАПФ зофеноприла, они расширяют возможности практикующих врачей по выбору препаратов данного класса для лечения ОИМ.

Таблица 4

Антиишемические эффекты зофеноприла в исследовании SMILE-3

	Плацебо (n=172)	Зофеноприл (n=177)	p
Депрессия сегмента ST (% случаев)	22,2%	10,7%	0,027
Стенокардия при пробе с нагрузкой (% случаев)	14,3%	4,7%	0,017
Нарушения ритма сердца	10,5%	3,8%	0,048
Время до появления депрессии сегмента ST при нагрузке	4,42 мин	6,93 мин	0,024

Литература

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
2. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet 1993; 342: 821-8.
3. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. for thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 33: 1670-6.
4. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality on morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
5. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomized factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669-85.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-22.
7. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). N Engl J Med 1992; 327: 678-84.
8. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. Am J Cardiol 1991; 68: 101D-10.
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study: rationale, design, organization, and outcome definition. Control Clin Trials 1994; 15: 201-10.
10. Borghi C, Ambrosioni E on behalf of the SMILE-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. Am Heart J 2003; 145: 80-7.
11. Borghi C, Ambrosioni E. Effects of zofenopril on ischemia following myocardial infarction: the SMILE study. JACC 2004; 43: 263A.
12. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with ASA on the extent of cardiovascular risk in patients with systolic left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction (SMILE IV trial). http://www.menarini.com/clinical_trials.
13. Borghi C, Bacchelli S, Esposti D, et al, on behalf of the SMILE Study Investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. Am J Hypertens 1999; 12: 665-72.
14. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the early ACE-Inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. Diabetic care 2003; 26: 1862-8.
15. Borghi C, Ambrosioni E. SMILE. In "Efficacy of myocardial infarction therapy", Ed. By I.S. Nash & V. Fuster, Marcel Dekker Inc. NY-Basel 1999; 237-50.
16. Лопатин Ю.М. Дебаты по поводу совместного применения аспирина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: будет ли достигнут консенсус? Кардиология 2004; 6: 44-8.

Поступила 07/02 - 2006

Агонисты имидазолиновых рецепторов: только ли снижение артериального давления?

Д.В. Небиеридзе, С.В. Недогода¹

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва;

¹Волгоградская государственная медицинская академия. Волгоград, Россия

Imidazoline receptor agonists: more than blood pressure reduction?

D.V. Nebieridze, S.V. Nedogoda¹

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

Moscow; ¹Volgograd State Medical Academy. Volgograd, Russia

В обзоре представлены собственные данные и результаты зарубежных исследований, свидетельствующие о том, что селективные агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов и, в частности Альбарел® — симпатолитик нового поколения, обеспечивают не только адекватный и долговременный контроль артериального давления, но обладают рядом других положительных метаболических и сосудистых эффектов. Среди них необходимо отметить уменьшение инсулинорезистентности (ИР), улучшение эндотелиальной функции и эластических свойств сосудов среднего и крупного калибров. Хотя ниша применения этого класса препаратов в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии обозначена как сопутствующие метаболические нарушения, в реальной клинической практике их назначение может быть значительно шире; эту группу препаратов можно применять и в ситуациях, связанных с повышением активности симпатической нервной системы — у женщин в постменопаузе, ИР, при хронических obstructивных болезнях легких и бронхиальной астме.

Ключевые слова: агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов, Альбарел®, метаболические эффекты, дисфункция эндотелия, эластические свойства сосудов.

The review contains original data and international studies' results demonstrating that selective I₁ imidazoline receptor agonists, and, in particular, Albarel®, a new sympatholytic agent, provide not only adequate and long-term blood pressure control, but also other beneficial metabolic and vascular effects. Most important ones are insulin resistance reduction, improvement of endothelial function and elasticity in middle-sized and large vessels. In Russian guidelines on arterial hypertension diagnostics and treatment, this medication class is recommended in patients with metabolic disturbances. Nevertheless, in real-world clinical practice, the indications might be widened, including sympathetic hyperactivity in post-menopause women, patients with insulin resistance, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchial asthma.

Key words: I₁ imidazoline receptor agonists, Albarel®, metabolic effects, endothelial dysfunction, vascular elasticity.

В настоящее время благодаря появлению селективных агонистов I₁ имидазолиновых рецепторов (АИР) происходит возврат антигипертензивных препаратов центрального действия или симпатолитиков в лечение АГ. Российские национальные эксперты включили новое поколение симпатолитиков — АИР, в основной список антигипертензивных препаратов в качестве первоначального средства выбора лечения АГ [1]. Известно, что симпатолитики старого поколения (клофелин, метилдопа, резерпин) часто вызывали серьезные побочные эффекты — феномен рикошета, депрессию, сексуальные расстройс-

тва, сонливость, в связи с чем их перестали назначать в качестве лекарств для долговременной антигипертензивной терапии. Они применялись либо при гипертонических кризах, либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием их селективных агонистов, появление новых эффективных и безопасных симпатолитиков стало реальностью.

Установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции артериального давления (АД) — в головном мозге и в поч-

ках [2,3]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках — уменьшение активности H^+/Na^+ насоса и замедление реабсорбции соли и воды. Благодаря высокому сродству к имидазолиновым рецепторам препараты этого класса практически не связываются с другими адренергическими рецепторами — например с α_2 , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия. Известно, что появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные (α -метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты α_2 -адренорецепторов [3].

Рилменидин (Альбарел[®], ЭГИС АО, Венгрия) является представителем селективных АИР, нашедших клиническое применение. Сравнительные, рандомизированные исследования доказали антигипертензивную эффективность рилменидина, сопоставимую с наиболее известными и широко используемыми представителями основных классов антигипертензивных препаратов: гидрохлортиазидом [4], атенололом [5], клонидином [6], каптоприлом [7], нифедипином [8]. Высокая антигипертензивная эффективность рилменидина была продемонстрирована в крупном, фармакоэпидемиологическом исследовании, в котором участвовали практические врачи, и были включены > 18 тыс. больных АГ [9]. Эффективность лечения рилменидином не зависела от сопутствующих факторов риска и заболеваний: дислипотеинемии (ДЛП), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), сердеч-

ной недостаточности (СН), что свидетельствует о важнейшей клинической характеристике рилменидина — эффективности практически у всех больных АГ. Важно, что на протяжении всего периода изучения высокая антигипертензивная эффективность препарата сохранялась, т.е. отсутствовал эффект «ускользания» или развития толерантности к лечению. Анализ клинических исследований свидетельствует об исключительно хорошей переносимости препарата, обусловленной тем, что в терапевтических дозах рилменидин не связывается с другими типами адренергических рецепторов [10]. Важной представляется оценка частоты таких побочных эффектов, как сонливость и сухость во рту, возникающих при приеме рилменидина, в сравнении с симпатолитиками старого поколения. В рандомизированных исследованиях было установлено, что при приеме рилменидина сухость во рту возникала значительно реже и была выражена меньше, чем при лечении клонидином или α -метилдолой [11,12].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности и хорошей переносимости Альбарела[®] у всех подгрупп больных АГ.

Вместе с тем, возможности центральных симпатолитиков не сводятся только к снижению АД. Это стало очевидным после того, когда выяснилось, что активация симпатической нервной системы (СНС) играет роль не только в повышении и поддержании высокого уровня АД, но и в возникновении ряда других негативных эффектов, в т.ч. метаболических нарушений, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [13]. Среди этих действий достаточно назвать такие, как гипертрофия миокарда, дисфункция эндотелия (ДЭ), активация тромбоцитов, инсулинорезистентность (ИР) и ДЛП (рисунок 1).

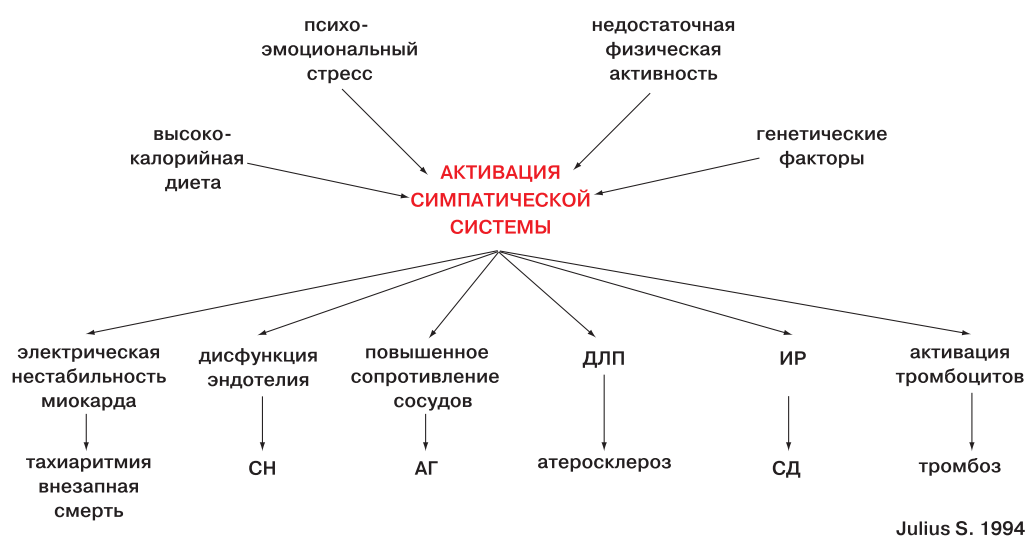


Рис. 1 Причины и последствия активации симпатической нервной системы

Можно предположить, что АИР помимо антигипертензивного эффекта обладают и рядом других, имеющих важное клиническое значение.

Заслуживают внимания собственные исследования, в которых изучались не только антигипертензивная эффективность, но метаболические и сосудистые действия Альбарела®. Результаты исследования у 25 мужчин с мягкой и умеренной АГ и ИР [14] подтвердили высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость Альбарела®. Снижение систолического АД (САД) после лечения Альбарелом® составило в среднем 21 мм рт.ст., диастолического (ДАД) — 13 мм рт.ст. Целевого уровня АД удалось достичь у 45% пациентов. Только 3 больных жаловались на слабо выраженную сухость во рту, которая исчезла за первую неделю исследования.

В исследовании был выявлен важный, положительный, метаболический эффект Альбарела® — улучшение чувствительности тканей к инсулину. При отсутствии динамики со стороны уровня глюкозы в плазме крови, отмечалось достоверное снижение содержания инсулина: динамика уровня инсулина — до лечения $26,2 \pm 3,3$ МкЕД/мл, после лечения $21,0 \pm 2,0$ мкЕД/мл ($p < 0,05$). Таким образом, для поддержания нормальной концентрации глюкозы после лечения требовалось значительно меньшее количество инсулина, что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к инсулину. Этот результат подтвержден в зарубежном, сравнительном исследовании по изучению эффективности рилменидина и амлодипина у лиц с АГ и метаболическим синдромом (МС). В результате 4-месячного исследования обнаружено достоверное снижение уровня сахара через 2 часа проведения глюкозотолерантного теста (ТТГ) у больных, лечившихся Альбарелом®, что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к инсулину. В группе амлодипина изменения со стороны уровней глюкозы и инсулина отсутствовали [15]. Улучшение чувствительности тканей к инсулину во многом связано с симпатолитическим действием Альбарела®, поскольку известен центральный механизм развития ИР: вазоконстрикция — неадекватная утилизация глюкозы, ИР и гиперинсулинемия [16]. Улучшение чувствительности тканей к инсулину свойственно другому представителю АИР моксонидину. Этот благоприятный метаболический эффект моксонидина был показан в российских и зарубежных исследованиях [17, 18]. Ни один из классов антигипертензивных препаратов не обладает таким доказанным устойчивым положительным метаболическим эффектом в плане улучшения тканевой чувствительности к инсулину, как АИР. Во многом, благодаря указанному положительному свойству, этот класс препаратов был включен национальными экспертами в основной список средств для первоначального выбора при терапии АГ.

Суть метаболических эффектов сводится к тому, что ряд антигипертензивных препаратов, например неселективные β -адреноблокаторы или диуретики

(кроме индапамида) наряду со снижением АД, могут усугубить ИР, повысить уровень атерогенных липопротеидов и нарушить толерантность к глюкозе. При длительной терапии это может повысить риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тогда как лечение антигипертензивными препаратами с нейтральным или корригирующим влиянием на метаболические нарушения, может дать лучший результат [19]. Таким образом положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектами антигипертензивной терапии. Несмотря на то, что адекватное снижение АД остается первостепенной задачей антигипертензивной терапии, тем не менее, она должна быть либо, как минимум, метаболически нейтральной, либо оказывать благоприятное влияние на сопутствующие метаболические нарушения. В результате исследований установлено, что другие классы препаратов — антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) в целом являются метаболически нейтральными, а АИР положительно влияют на чувствительность тканей к инсулину.

Недавно завершенные, крупномасштабные, международные, многоцентровые исследования убедительно подтвердили правомочность метаболической теории. Частота развития СД 2 типа на фоне применения АК [20], ИАПФ [21] и АРА [22] была достоверно реже, чем в группе получавших β -адреноблокаторы и диуретики. В этой связи представляет интерес высказанное в опубликованном 2004г. мнении о том, что в связи с ожидаемым ростом СД во всем мире (в 2010г. ~ 220 млн. человек), выбор метаболически благоприятных препаратов мог бы обеспечить существенный вклад в здоровье населения [23]. Значимость метаболических эффектов впервые была отмечена в новых европейских рекомендациях по контролю АГ [24].

Возвращаясь к авторскими исследованиям необходимо отметить еще один важнейший результат — достоверное увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерий (манжеточная проба) на фоне лечения Альбарелом®. До лечения этот показатель составил 11,2%, после лечения — 15,0% ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции. Клиническая значимость этого феномена очень важна. ДЭ, в основе которой лежит снижение продукции оксида азота, рассматривается в настоящее время как существенный фактор атерогенеза и атеротромбоза, и ее коррекция считается важнейшей клинической задачей при АГ. По сути дела, антигипертензивные препараты, улучшающие эндотелиальную функцию, обладают дополнительным антиатерогенным эффектом. Проблема ДЭ и ее коррекции, также как и метаболических эффектов, нашла свое отражение в последних Европейских рекомендациях по АГ.

В последние годы благодаря результатам ряда исследований значение стали придавать влиянию различных классов антигипертензивных препаратов на эластические свойства крупных сосудов. Это связано с тем, что при АГ происходит изменение сосудов эластического типа (аорта, легочная артерия и прилегающие к ним участки крупных артерий), имеющих важное клиническое значение.

В норме, эластические свойства этих сосудов, особенно аорты, способствуют сглаживанию периодических систолических волн, производимых левым желудочком (ЛЖ) и их преобразованию в непрерывный периферический кровоток [25]. Эластические свойства аорты модулируют функцию ЛЖ, уменьшая постнагрузку на него и его конечные систолический и диастолический объемы. Это ведет к уменьшению напряжения стенок ЛЖ, в результате чего улучшаются трофика наиболее чувствительных к гипоксии субэндокардиальных слоев миокарда и коронарный кровоток [26]. Снижение эластических свойств аорты может рассматриваться как одно из патогенетических звеньев формирования ряда органических изменений миокарда, в т.ч. гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), ухудшения трофики субэндокардиальных отделов, а также как независимый фактор риска смертности от ССЗ. Поэтому важное клиническое значение имеет улучшение эластических свойств крупных сосудов с помощью антигипертензивной терапии.

Одним из показателей, отражающих эластичность аорты, является скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Величина этого показателя в значительной степени зависит от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу и от эластичности [25]. Чем ригиднее и толще сосуд и меньше его радиус, тем выше СПВ. В норме СПВ в аорте равна 4–6 м/с, в менее эластичных артериях мышечного типа, например, лучевой — 8–12 м/с. С возрастом эластичность сосудов снижается, а СПВ возрастает. Она увеличивается также при повышенном АД, поскольку в этом случае сосуды напряжены, и степень их возможного дальнейшего растяжения снижается. Наконец, увеличению СПВ способствует уменьшение эластичности аорты вследствие роста систолического и снижения диастолического аортального давления. Таким образом, СПВ отражает эластичность артериальной системы в целом. В настоящее время СПВ в аорте рассматривается как один из прогностических признаков, свидетельствующих о риске заболеваемости и смертности от ССЗ [27].

В этой связи заслуживают внимания результаты другого, недавно завершеного исследования, выполненного в Волгоградской государственной медицинской академии, целью которого явилась оценка возможности коррекции СПВ у 45 пациентов с АГ II–III ст. тяжести, высокого и очень высокого риска, при 6-месячной монотерапии рилменидином.

Измерение СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (про-

токол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Принцип действия этого прибора заключается в следующем: прибор регистрирует и анализирует форму пульсовой волны (ПВ) в сонной и бедренной артериях, а затем время задержки ПВ между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное ПВ, измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная (КФ) скорость ПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области, и каротидно-радиальная (КР) СПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое ПВ проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ определяется как отношение D/t. Этот метод позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты и может использоваться в общеклинической практике для оценки индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у больных.

Для оценки состояния эндотелиальной функции сосудов среднего и крупного калибра использовались пробы с сублингвальным приемом 500 мкг нитроглицерина (СПВ регистрировалась через 5 мин после приема препарата) и проба с реактивной гиперемией (СПВ регистрировалась сразу после снятия манжеты через 30 и 60 сек). Разница между исходной СПВ и после пробы составляла показатель Δ СПВ. Увеличение этого показателя свидетельствовало о снижении эластичности сосудов, а уменьшение Δ СПВ — об улучшении их эластичности. Пробы проводились по стандартному протоколу утром, натощак, после 10–15 мин. отдыха в горизонтальном положении. Первой проводилась проба с нитроглицерином. Интервал между пробами составлял не менее 30 минут.

В этом исследовании отмечалось достоверное снижение СПВ на КФ и КР участках на 21,7% и 20,1% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1

Динамика СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином

Показатель	Исходно	6 месяцев
СПВ КФ, м/с	12,9±0,8	10,2±1,2*
СПВ КР, м/с	10,3±0,1	8,1±1,5*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

Терапия рилменидином приводила к улучшению показателя Δ СПВ, как во время пробы с нитроглицерином, так и пробы с реактивной гиперемией.

Это свидетельствует о том, что терапия рилменидином благоприятно влияет на процессы эндотелий-независимой (ЭНЗВД) и ЭЗВД. И этот положительный эффект наиболее выражен в отношении сосудов среднего калибра (таблицы 2 и 3).

Таблица 2

Динамика изменений СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином во время пробы с приемом нитроглицерина

Показатель	Исходно	6 месяцев
ΔСПВ КФ, м/с	2,1±0,7	1,1±0,4*
ΔСПВ КР, м/с	2,9±0,9	-1,2±0,3*

Примечание: Δ — изменение показателя * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

Таблица 3

Динамика изменений СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином во время пробы с реактивной гиперемией

Показатель	Исходно	6 месяцев
ΔСПВ КФ, м/с	0,9±0,4	0,8±0,4
ΔСПВ КР, м/с	-1,1±0,3	-2,3±0,4*

Примечание: Δ — изменение показателя * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

Таким образом, результаты исследования, выполненного в Волгограде, свидетельствуют об улучшении эластических свойств артерий крупного и среднего калибра у больных АГ высокого и очень высокого риска под влиянием Альбарела®.

Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артер гиперт 2001; 7(1): 4-16.
2. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. J Pharmacol Exp Ther 1984; 230: 232-6.
3. Parini A. Du recepteur alpha-2 adrenergique au recepteur imidazolinique -guanidinique: un concept en evolution. Lettre du Pharmacologue 1989; 6(Suppl): 3.
4. Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M. Etude multicentrique en double aveugle comparant la rilmenidine 1 mg et l'hydrochlorothiazide 25 mg chez 244 patients JAMA 1990; (special issue): 45-50.
5. Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. La rilmenidine, un nouvel antihypertenseur dans le traitement de premiere intention de l'hypertension arterielle essentielle. Etude multicentrique en double aveugle contre atenolol. Arch Mal Coeur Vaiss 1991; 84(special issue): 42.
6. Fillastre JP, Letac B, Galinier F, et al. A multicenter double-blind comparative study of rilmenidine and clonidine in 333 hypertensive patients. Am J Cardiol 1988; 61: 81d-5.
7. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, et le groupe des medecins Euraxi SA. Lipid profile and antihypertensive efficacy in dyslipidemic hypertensive patients; comparison of rilmenidine with captopril. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(Suppl 2): 34-9.
8. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocial A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after one year treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study versus nifedipine. Int Symp 69th Annual Scientific Session of the AHA New Orleans 1996; Abstract.
9. Luccioni R. Evaluation pharmaco-epidemiologique de la rilmenidine chez 18335 hypertendus. Presse Med 1995; 24: 1857-64.
10. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, Fillastre Jp. Efficacy and acceptability of rilmenidine for mild-to-moderate systemic hypertension. Am J Cardiol 1988; 61: 760-800.
11. Harron DWG, Hasson B, Regan M, et al. Effects of rilmenidine and clonidine on the electroencephalogram, saccadic eye movements, and psychomotor function. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26 (Suppl 2): 48-54.
12. Dollery CT, Wilson IV, Pragnell AA, et al. Rilmenidine in mild-to-moderate essential hypertension. A double-blind, randomized parallel-group, multicenter comparison with methyldopa in 157 patients. Curr Ther Res 1990; 47: 194-221.
13. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. Eur Heart J 1998; 19(Suppl. F): F14-8.
14. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Симпатолитики нового поколения: перспективы контроля артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2003; 2: 46-52.

Заключение

Результаты отечественных исследований и данные зарубежных работ свидетельствуют о том, что Альбарел® — селективный АИР, симпатолитик нового поколения, обеспечивает не только адекватный и долговременный контроль АД, но и обладает рядом других положительных метаболических и сосудистых эффектов. Среди них необходимо отметить уменьшение ИР, улучшение эндотелиальной функции и эластических свойств сосудов среднего и крупного калибров. Учитывая вышеназванные характеристики препарата, вполне логичным и естественным выглядит включение АИР в основной список антигипертензивных препаратов и во втором пересмотре Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [28]. Формально ниша этого класса обозначена как сопутствующие метаболические нарушения, однако в реальной клинической практике их применение может быть значительно шире, т.е. данную группу препаратов можно применять и в тех ситуациях, когда имеются противопоказания для назначения β-адреноблокаторов, ИАПФ, АК, диуретиков. АИР эффективны в комбинации практически со всеми классами антигипертензивных препаратов. Кроме того, применение АИР целесообразно при многих клинических ситуациях, связанных с повышением активности СНС — женщины в постменопаузе, ИР, хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма.

Таким образом, АИР, в частности Альбарел®, отвечают всем современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, и могут широко использоваться в клинической практике для лечения различных групп пациентов с АГ.

15. De Luca D, Izzo R, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double – blind parallel study versus amlodipine. J Hypertens 2000; 18: 1515-22.
16. Julius S, Gudbradson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. J Hypertension 1991; 9: 983-6.
17. Д.В.Небиеридзе, А.Н.Бритов Т.В.Апарина и др. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. Кардиология 1999; 1: 37-42.
18. Haenni A, Lithell HO. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17 (Suppl 3): S29-35.
19. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press. London 1994.
20. Pepine CJ, Handberg EM, Rhonda M, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 290(21): 2805-61.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
22. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
23. Rayener B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE. Curr Med Res Opinion 2004; 20(3): 359-67.
24. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2003. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
25. Шмидт Р, Тевс Г. Физиология человека. Москва 1986; 104-23.
26. O'Rourke M. Target organ damage: use of pulse wave analysis as a manifestation of aortic degeneration in the assessment of hypertension. Vasc Med 2002; 7(2): 83-5.
27. Safar H, Mourad JJ, Safar M, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. Arch Mal Coeur Vaiss 2002; 95(12): 1215-8.
28. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 6 (Приложение).

Поступила 23/01-2006

Российская академия медицинских наук
Администрация Ямало-Ненецкого автономного округа
ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава
ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 1

Уважаемые коллеги!

В соответствии с планом научно-технических мероприятий РАМН 13-14 сентября 2006г проводится IV Российская научно-практическая конференция «Вопросы профилактической медицины в регионах Крайнего Севера».

Место проведения: г. Надым, ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН.

Тематика конференции:

- Экология северных территорий.
- Проблемы эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска на Крайнем Севере.
- Этиология, патогенез, клиника и лечение различных соматических заболеваний на Крайнем Севере.
- Политика здорового питания в регионах Крайнего Севера.

Научная программа конференции включает пленарные доклады, лекции, научные симпозиумы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

В рамках конференции пройдут симпозиумы:

- «Перспективы развития профилактической медицины на Крайнем Севере»;
- «Здоровье детей и подростков».

Конкурс молодых ученых.

В конкурсе могут принимать участие врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет без ученой степени. Для участия в конкурсе необходимо до 1 мая 2006г прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие, резюме работы объемом не более 2 страниц текста (оформление – см. «Тезисы»). Заявка должна содержать сведения об авторе и быть заверена подписью руководителя учреждения. Авторы присланных работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых.

Правила оформления тезисов.

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом не позднее 01 мая 2006г. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

1. Объем тезисов – 1 страница формата А4, редактор MS Word, поля сверху и снизу 2 см, слева 3 см, справа 1,5 см, шрифт Times New Roman 14 pts, через 1 интервал. Тезисы 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. Расположение – по центру.
3. Содержание тезисов: цель, материалы и методы исследования, полученные результаты, заключение. Красная строка для каждого пункта 1 см. Расположение текста – по ширине. Жирный шрифт, курсив или подчеркивание не допускается.
4. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения. В тексте работы все сокращения должны быть расшифрованы.
5. Тезисы принимаются в печатном варианте в двух экземплярах и обязательно в электронном виде на дискете 3,5' или вложенным файлом по e-mail: nii_mpks@nadym.ru. На втором экземпляре тезисов следует указать полные фамилию, имя и отчество авторов, адрес для переписки, телефон/факс, e-mail.

Тезисы необходимо направлять по адресу:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, руководителю научно-организационного отдела, д.м.н. Ильченко Ирине Николаевне.

Тел./факс: (495) 928-94-17, e-mail: oganolv@online.ru

или

629730, Ямало-Ненецкий АО, г. Надым, 107 км, ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, д.б.н. Агбалян Елене Васильевне.

тел: (34995) 97330, факс: (34995) 97453; e-mail: nii_mpks@nadym.ru

Сумма регистрационного взноса (оплачивается по прибытии) – 300 руб.