

Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертензии – программа НОКТЮРН

А.М. Калинина, Р.Г. Оганов, Д.В. Небиеридзе от имени группы исследователей*

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

Patients' education as a factor for arterial hypertension effective control – NOCTURNE Program

А.М. Kalinina, R.G. Oganov, D.V. Nebieridze, on behalf of the Working Group*

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

Цель. Оценить результативность Школы здоровья для пациентов с АГ в программе НОКТЮРН.

Материал и методы. Проведено открытое, многоцентровое, проспективное исследование в 14 регионах РФ с участием 140 врачей практического здравоохранения и 1195 больных мягкой и умеренной АГ. Изучена возможность влияния на суммарный сердечно-сосудистый риск в условиях реальной практики путем оптимизации режима лекарственной терапии – назначения комбинированного препарата Нолипрел® 1 раз в сутки, и коррекции основных факторов риска (ФР) – обучение пациентов в Школе здоровья. Общий период наблюдения составил 48 недель.

Результаты. У 66,5% пациентов диагностирована АГ II степени, 32,5% – I степени; 78,3% имели избыточную массу тела (МТ); 21,2% курили; у 76,0% был повышенный уровень стресса; у 66,3% выявлена гиперхолестеринемия (ГХС). Полный период наблюдения завершили 83,4% (n=997). 85,1% пациентов продолжали принимать препарат в течение всего периода наблюдения (в среднем 39,4±12,1 недель). В результате лечения снизилась частота избыточной МТ с 79,0% до 70,2%, курения – с 21,6% до 14,6%, высокого уровня стресса с 81,0% до 71,0%, ГХС с 65,9% до 49,2%. Более чем у половины больных (53,9%) наблюдалось уменьшение степени суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Суммарный риск по группе в целом снизился с 2,5% до 1,3%.

Заключение. Получены доказательства возможности снижения суммарного риска фатальных сердечно-сосудистых заболеваний в реальной практике. Это оказалось возможным вследствие тактики сочетанного использования комплекса лечебно-профилактических мер: оптимальный режим медикаментозной терапии и немедикаментозная коррекция сопутствующих ФР при обучении пациентов в Школе здоровья.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Школа здоровья, суммарный риск, лечение, фиксированная комбинированная терапия, малые дозы.

Aim. To assess effectiveness of Health School for arterial hypertension (AH) patients in NOCTURNE Program.

Material and methods. An open, multi-center, prospective study was performed in 14 Russian regions, involving 140 primary health doctors and 1195 mild-to-moderate AH patients. The authors studied real-world clinical practice perspectives of total cardiovascular risk modification by pharmaceutical treatment regimen modification – administration of combined agent Noliprel®, once per day, and main risk factors (RF) control – educating patients at Health School. Total follow-up period lasted for 48 weeks.

Results. In total, 66.5% of the participants had Stage II AH, 32.5% – Stage I AH; 78.3% were overweight (OW); 21.2% were smokers; 76.0% had increased stress levels; 66.3% had hypercholesterolemia (HCH). Follow-up was completed by 83.4% of the patients (n=997). During the follow-up period (mean duration 39.4±12.1 weeks), 85.1% of participants continued to take the medication. The treatment was associated with decrease in prevalence of OW (from 79.0% to 70.2%), smoking (from 21.6% to 14.6%), increased stress levels (from 81.0% to 71.0%), and HCH (from 65.9% to 49.2%). More than a half of the patients (53.9%) demonstrated decrease in total cardiovascular risk by SCORE scale. In the whole group, the total risk decreased from 2.5% to 1.3%.

Conclusion. Real-world reduction of fatal cardiovascular disease total risk was confirmed. It was achieved by combination of complex therapeutic and preventive measures: optimal medication therapy regimen and non-pharmaceutical RF correction during patients' education at Health School.

Key words: Arterial hypertension, Health School, total risk, treatment, fixed-dose combined therapy, low doses.

Известно, что среди факторов, влияющих на эффективность лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ), наряду с клиническими особенностями течения заболевания и правильностью врачебных назначений – выбор препарата, дозы, режима приема и пр., важное значение имеет приверженность больных лечению, т.е. полнота и правильность выполнения ими врачебных рекомендаций [2,15]. Доказано, что эффективными методами повышения приверженности пациентов выполнению врачебных назначений являются обучение больных АГ и формирование партнерства врача и пациента в контроле над заболеванием [3,4,8,16,20,25,27,29]. Основными целями обучения пациентов рассматриваются не только повышение информированности больных о причинах заболевания, о факторах риска (ФР), влияющих на прогноз и связанных с образом жизни, поведенческими привычками, но и обучение пациентов методам самоконтроля, самопомощи, лечения и профилактики [24,28].

В национальных рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение АГ в Российской Федерации» [13,14], являющихся методологической основой профилактики и контроля АГ в реальной практике здравоохранения [11], сформулированы условия эффективного контроля АГ, которые содержат два важных и взаимодополняющих компонента: достижение целевого значения артериального давления (АД) и снижение уровней ФР, влияющих на прогноз. Решение этих двух задач призвано снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ, достичь цели контроля АГ и обеспечить качество медицинской помощи этой категории пациентов [9]. Результаты эпидемиологических исследований показали, что в России ~ 40% взрослого населения имеют повышение АД, причем у большинства (до 70%) диагностируют мягкую или умеренную АГ, около половины не знают о своем заболевании, многие имеют ФР, увеличивающие риск ССО [3,10,18]. Даже среди больных АГ, находящихся под наблюдением врача (на диспансерном наблюдении), целевое АД достига-

ется только у четверти пациентов, и сохраняются высокие уровни ФР, следовательно, цель эффективного контроля АГ в большинстве случаев не достигается [3,10,18,19].

Согласно рекомендациям ВНОК [13,14] ресурсы улучшения качества медицинской помощи больным АГ кроются в раннем выявлении заболевания и повышении эффективности как медикаментозного, так и немедикаментозного лечения. В настоящее время наряду с широким арсеналом эффективных медикаментозных средств для лечения АГ накоплен достаточно большой опыт немедикаментозной коррекции у пациентов с АГ сопутствующих ФР, в частности путем обучения в Школах здоровья. Оценка обучающих технологий продемонстрировала их эффективность в различных организационных моделях деятельности как в Российской Федерации (РФ), так за рубежом [1,2,4,6,8,12,17,21,22,26]. Эффективность медикаментозной терапии АГ может быть увеличена благодаря переходу от моно- к комбинированному лечению, позволяющему контролировать различные механизмы повышения АД [10]. Известно, что комбинированную терапию можно использовать либо путем назначения отдельных препаратов, либо за счет применения комбинированных лекарственных форм в фиксированных дозах. Хотя произвольные комбинации и предоставляют значительно большие возможности для терапевтического маневра, в реальной клинической практике при таком подходе подбор адекватных сочетаний и доз препаратов может затянуться на продолжительное время. Учитывая, что у большей части больных мягкой и умеренной АГ, которых большинство среди населения, часто отсутствуют выраженные жалобы на самочувствие и мотивация на лечение; длительный период подбора антигипертензивных препаратов (АГП) несомненно, повлечет низкую приверженность лечению и выполнению назначений врача в целом. Применение комбинированных препаратов у этой категории пациентов наиболее оправдано.

Одной из эффективных комбинаций АГП, воздействующих на важнейшие механизмы повышения АД, является сочетание ингиби-

тора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком (Д). Частота нормализации АД при такой комбинации значительно выше, чем на фоне лечения каждым из этих АГП в отдельности. В последние годы развивается направление по применению фиксированных комбинаций малых доз АГП, что позволяет наряду с усилением антигипертензивного эффекта снизить частоту побочных влияний. К фиксированным комбинированным препаратам ИАПФ+Д относится Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция): периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг и Нолипрел® форте и периндоприл 4 мг+индапамид 1,25 мг. В проводившихся ранее клинических исследованиях были отмечены высокая клиническая эффективность и переносимость этого препарата [10].

Таким образом, доказано, что для обеспечения эффективного контроля АГ существует необходимая и эффективная методологическая основа как медикаментозного лечения – оптимальные и эффективные режимы приема АГП с различными механизмами действия, так и немедикаментозной коррекции ФР, влияющих на прогноз течения заболевания – образовательные технологии для пациентов. Однако остается мало изученной возможность сочетанного применения этих технологий в условиях реальной практики, что, безусловно, необходимо для их широкого внедрения.

Исследованию возможности влияния на суммарный сердечно-сосудистый риск путем комбинации оптимальной схемы медикаментозного лечения АГ и обучения пациентов в Школах здоровья для коррекции сопутствующих ФР было посвящено крупномасштабное, многоцентровое, научно-практическое исследование – программа НОКТЮРН (Оценка эффективности и безопасности применения Нолипрела и Коррекции сердечно-сосудис-

Того риска благодаря обучению у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией) с участием практических врачей первичного звена здравоохранения в различных регионах России.

В статье представлены аспекты программы НОКТЮРН по результативности реализации образовательной технологии (Школы здоровья для пациентов с АГ) в реальной практике как фактора эффективного контроля, в частности мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

В программе НОКТЮРН в ходе открытого, многоцентрового, проспективного исследования впервые в условиях реальной практики было изучено влияние на величину суммарного риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) комплекса лечебно-профилактических (медикаментозных и немедикаментозных) мер по контролю АГ. Оптимизация режима лекарственной терапии обеспечивалась назначением комбинированного препарата Нолипрел® 1 раз в сутки. С целью коррекции основных ФР, связанных с образом жизни и поведенческими привычками пациента: избыточная масса тела (МТ), курение, стресс, двигательная активность, проводилось обучение пациентов в Школе здоровья по единой программе.

Дизайн программы НОКТЮРН представлен на рисунке 1. Исследование состояло из нескольких фаз: 1 фаза (5 недель) – подбор пациентов (скрининг); 2 фаза (3 месяца) – период обучения (5 недель) и активного лечения препаратом Нолипрел®; 3 фаза (9 месяцев) – период продолженного наблюдения.

Программу выполняли по единому протоколу в 14 регионах РФ, в ней приняли участие 140 врачей практического здравоохранения. На начало исследования во всех центрах были включены 1195 больных мягкой и умеренной АГ ранее или не лечившиеся, или лечившиеся нерегулярно, или выявленных впервые. Пациентов перед началом программы обследовали для уточнения диагноза заболевания и выявления ФР – избыточной МТ, гиперхолестеринемии (ГХС), уровня стресса, низкой физической активности (НФА). У каждого пациента был определен суммарный риск развития фатальных ССЗ в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE [23,30].

Нолипрел® назначали больным в дозе 1 таблетка в сутки. При необходимости через 1 месяц корректирова-

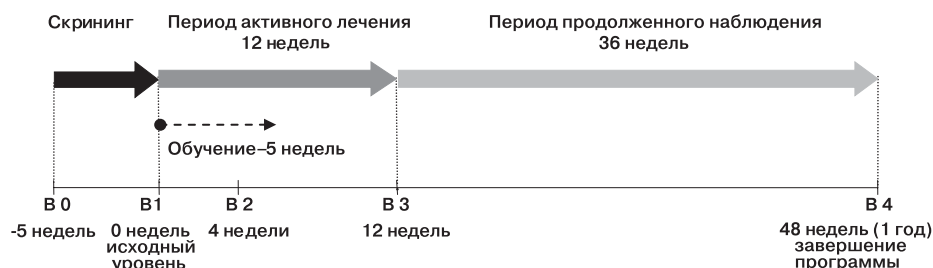


Рис. 1 Дизайн программы НОКТЮРН.

ли дозу препарата с возможностью назначения на Нолипрела® форте.

В исследовании не были предусмотрены группы сравнения, т.к. в задачи не входило изучение раздельного влияния на риск медикаментозного и немедикаментозного компонентов программы.

Критерии ФР: ГХС – концентрация холестерина >5,0 ммоль/л; курение – выкуривание, по крайней мере 1 сигареты в день, повышенный индекс МТ (ИМТ) ≥ 25 кг/м² [13,14,18], повышенный уровень стресса – высокий и средний по вопроснику Reeder L.

Критерии включения. В исследование были включены пациенты обоего пола, в возрасте 30-65 лет с величиной систолического АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. (эссенциальная мягкая или умеренная АГ) на фоне отсутствия приема АГП в течение не менее 2 недель, предшествующих началу программы, имеющие показания для назначения медикаментозной терапии, подписавшие информированное согласие на участие в программе.

Критерии исключения. В исследовании не участвовали больные вторичной АГ, с переносимостью ИАПФ в анамнезе, с сахарным диабетом, аллергическими реакциями на индапамид и сульфаниламидные препараты, злокачественными новообразованиями, ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией напряжения II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, сердечной недостаточностью II-IV ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе. Не были включены больные, у которых могла возникнуть необходимость назначения в процессе программы любых гемодинамически активных препаратов – антагонистов кальция, β -адреноблокаторов, α -адреноблокаторов и др., которые могли вызвать значимое снижение АД. Противопоказаниями служили тяжелые аллергические реакции любой этиологии в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, нарушения функции печени, почек, гипер- и гипокалиемия, хирургические вмешательства по поводу пересадки или удаления почки или имеющие единственную функционирующую почку, больные с пороками сердца, стенозом устья аорты, беременные и кормящие, больные хроническим алкоголизмом, наркоманией, а также неспособные понять суть программы и дать согласие на участие в ней.

Пациенты обучались в течение 5 недель специально подготовленными врачами. Программа обучения больных была унифицирована во всех центрах и составлена на основе организационно-методического письма Минздрава РФ от 02.08.02г. «Организация Школ здоровья для пациентов с артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения» [21], содержащего описание технологии обучения пациентов для обеспечения унифицированного его выполнения на практике как медицинской профилактической услуги [5]. Врачи, включенные в программу, прошли специальную подготовку по обучающей технологии для пациентов и были обеспечены методическими материалами – детальное описание содержания каждого занятия, демонстрационными материалами – основные схемы, таблицы, предназначенными для наглядности и улучшения запоминания информации, и материалами для раздачи пациентам – основная информация для повседневного использования. Программа

обучения включала 6 занятий (5 обязательных для всех, 1 – для курящих):

Занятие 1 – Что надо знать пациенту об АГ? Что такое АД и какой уровень АД принято считать нормальным? Что такое АГ? Как протекает и чем проявляется АГ? Факторы, способствующие повышению АД. Что такое гипертонический криз? Что необходимо предпринять при гипертоническом кризе? Преходящее нарушение мозгового кровообращения. Средства купирования. Степень АГ – основные понятия. Понятие о суммарном риске. Почему надо постоянно контролировать АД и оздоровить образ жизни. Как правильно измерять АД? Режимы самоконтроля АД.

Занятие 2 – Здоровое питание. Что надо знать пациенту с АГ о питании? Каким должно быть питание здорового человека? Каким должно быть питание при АГ? Что нужно знать для контроля МТ? Что надо знать о питании для снижения риска осложнений.

Занятие 3 – Физическая активность (ФА) и здоровье. Влияние ФА на здоровье. Какой уровень физической нагрузки (ФН) допустим при АГ? Как избежать осложнений при ФН? Какие режимы ФН полезны для здоровья, какие нет. Как контролировать интенсивность ФН? Рекомендации по ФА в повседневной жизни.

Занятие 4 – Стресс и здоровье. Что такое «стресс»? Природа стресса. Влияние чрезмерного психоэмоционального напряжения на здоровье, особенно при АГ. Как научиться преодолевать стресс? Как оценить уровень стресса? Десять заповедей преодоления стресса и стрессовых реакций.

Занятие 5 – Медикаментозное лечение АГ. Цель терапии АГ. Что такое целевой уровень АД? Каковы основные принципы эффективного контроля АГ? Что такое немедикаментозное лечение? Когда начинать и как долго проводить медикаментозное лечение? Что важно в режиме приема лекарств? Какими побочными эффектами могут обладать лекарства? Комбинированная антигипертензивная терапия. Что такое приверженность лечению, и почему она важна? Что влияет на приверженность лечению? Что зависит от пациента?

Занятие 6 – Для курящих. Курение и здоровье. Влияние курения на здоровье, течение АГ. Типы курительного поведения, готовность к отказу от курения, знакомство с методами отказа от курения, определение степени никотиновой зависимости. Преимущества для здоровья при отказе от курения.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы первично и по окончании программы по единому протоколу. Кроме того, у всех пациентов исходно и через 48 недель определяли суммарный риск развития фатальных ССЗ по шкале SCORE [23,30], с учетом возраста, уровня ХС, АД и курения.

Клиническая эффективность оценивалась по динамике в течение 48 недель следующих показателей: величина АД, степень суммарного риска, приверженность лекарственной терапии, уровни биологических ФР – общих ХС, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, поведенческих ФР – МТ, уровень стресса, ФА.

Приверженность лечению оценивалась по соблюдению пациентами режима, назначенного в ходе выполнения программы медикаментозного лечения и посещаемости занятий в Школе здоровья. Индикаторами приверженности служила динамика АД, основных ФР и величины суммарного риска, оцененные при когортном анализе.

Эффект лечения по динамике АД оценивался по следующим категориям:

- нормализация АД (целевое АД) – САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.;
- хорошая реакция на лечение – снижение САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или снижение ДАД $\geq 10\%$ относительно исходного уровня;
- нет ответа на лечение – снижение САД < чем на 20 мм рт.ст. и ДАД < чем на 10% относительно исходного уровня.

Результаты и обсуждение

В исследование исходно были включены 1195 пациентов в 14 центрах, однако 6,9% протоколов (n=83) были исключены из-за отсутствия полноты информации. Таким образом, в анализе участвовали 1112 пациентов. Полный период наблюдения завершили 83,4% (n=997). Анализ результативности образовательной технологии проведен на когорте больных, прошедших полные программы обследований в динамике: исходно и через 48 недель (n=776).

Характеристика пациентов (исходно). Из числа, включенных в исследование пациентов – 63% женщин и 37% мужчин, средний возраст – $48,9 \pm 7,7$ лет.

У 66,5% (n=740) была АГ II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 [3,4], у 32,5% (n=361) – I степени; у 17,2% (n=191) АГ в ходе отбора была выявлена впервые. Средняя продолжительность АГ у пациентов, имевших АГ в анамнезе – $55,3 \pm 52,3$ месяца. САД составило – $155,2 \pm 9,4$ мм рт.ст., ДАД – $95,6 \pm 6,1$ мм рт.ст. 78,3% (n=871) имели избыточную МТ (ИМТ ≥ 25 кг/м²). Средний показатель ИМТ составил $28,3 \pm 4,4$ кг/м². Курили 21,2% (n=236). У 76,0% (n=845) был выявлен повышенный уровень стресса: высокий у 17,2% и средний у 58,8% пациентов. Содержание общего ХС > 5 ммоль/л имели 66,3% (n=737). Средний уровень ХС сыворотки крови составил $5,5 \pm 1,1$ ммоль/л.

Динамика АД. Через 12 недель наблюдения, включающего прием Нолипрела® и обучение в Школе здоровья, нормализация и снижение АД произошли у 1061 пациентов (95,8%), в т.ч. достижение целевого АД наблюдалось у 844 (76,2%), частичный ответ на лечение у 217 пациентов (19,6%). У 47 больных (4,2%) за этот период реакции на лечение добиться не удалось. У 22 (2,0%) потребовалось добавление третьего препарата. В группе пациентов, получавших терапию Нолипрелом® или Нолипрелом®-форте, через 12 недель АД нормализовалось у 75,0%. К концу периода активного

лечения прием Нолипрела® продолжили 97,6% больных. Досрочно завершили программу 2,3% (n=27) по следующим причинам: неэффективность лечения – 0,2% (n=2), отказ от лечения из-за высокой стоимости препарата 0,3% (n=3), побочные явления – 1,7% (n=20), другие причины 0,2% (n=2).

Важно отметить, что если динамика показателей, оцениваемых в качестве индикаторов по окончании периода активного лечения, включавшего и обучение в Школе здоровья, может рассматриваться как краткосрочная клиническая эффективность, то динамика показателей через 48 недель наблюдения свидетельствует о пролонгированном, стойком эффекте проведенного комплексного терапевтического вмешательства. Если краткосрочный эффект лечения может быть объясним в основном непосредственным влиянием обучения на приверженность к выполнению врачебных назначений, то отсроченный эффект можно расценивать как результат влияния обучения на формирование стойкой, высокой приверженности лечению и выполнению врачебных назначений, что в прогностическом отношении наиболее важно.

Оценка приверженности пациентов долгосрочному лечению Нолипрелом® показала, что в большинстве случаев больные продолжали принимать препарат в ходе всего периода наблюдения – 946 (85,1%) пациентов. Прекратили прием препарата 87 (7,8%) больных, не принимали препарат 34 (3,1%) пациента. Регулярно лечились препаратом Нолипрел® в течение программы 763 (68,6%) больных, нерегулярно – 126 (11,3%). Средняя длительность приема препарата в ходе периода продолженного наблюдения составила $39,4 \pm 12,1$ недель. Большая часть пациентов принимала только Нолипрел® в качестве терапии (n=960; 86,3%), у 152 пациентов (13,7%) потребовалось назначение наряду с Нолипрелом® других АГП.

Средний уровень САД у пациентов к концу программы через 48 недель наблюдения был достоверно снизился со $155,5 \pm 9,9$ до $129,7 \pm 10,0$ мм рт.ст. Снижение САД составило в среднем 25,8 мм рт.ст. или 16,4% от исходного. Средний уровень ДАД у пациентов к концу программы через 48 недель наблюдения был также достоверно снизился с $95,7 \pm 6,3$ до $81,5 \pm 7,0$ мм рт.ст. Снижение ДАД составило в среднем 14,1 мм рт.ст. или 14,5% от исходного.

Как показало проведенное ранее многоцентровое исследование ЭТАЛОН по изучению эффективности и переносимости Нолипрела®, его назначение привело к достижению целевого АД у 85,7% больных к концу 24 недель наблюдения, однако в этом исследовании отсутствовали мероприятия, направленные на снижение сердечно-сосудистого риска путем коррекции ФР [10].

Участие пациентов в обучении. В ходе программы прошли обучение в Школе здоровья 1112 пациентов, в т.ч. прослушали полный курс лекций 882 (79,3%); 230 больных (20,7%) прошли неполный курс занятий (рисунок 2).

Посещаемость занятий по отдельным темам была >90% (таблица 1). Занятие о заболевании посетили 98,2%, по питанию – 97,9% пациентов, по медикаментозному лечению – 96,5%, по стрессу – 93,1%, ФА – 82,2%.

Динамика ФР. В целом, к периоду завершения наблюдения у 41,4% (n=321) уменьшилось количество ФР АГ, у 48,1% – не изменилось, и у 10,6% пациентов увеличилось. Динамика ФР в целом по группе обученных пациентов имела позитивную тенденцию (рисунок 3).

В результате проведенного комплексного, лечебно-профилактического вмешательства через 48 недель уменьшилось количество пациентов с высоким уровнем стресса вдвое – с 18,3% (n=170) до 9,4% (n=84). У 45,1% пациентов (n=502) отмечено увеличение уровня ФА.

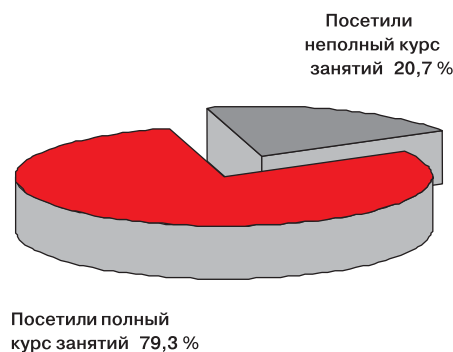


Рис. 2 Посещаемость занятий в Школе здоровья пациентами с АГ, включенными в исследование.

Более точно динамику ФР можно оценить по когортному анализу. В данной программе когорты пациентов, прошедших полную программу и обследованных исходно и через 48 недель, составила 776 больных. В этой когорте наблюдалось выраженное снижение уровней основных ФР. Частота избыточной МТ (ИМТ ≥ 25 кг/м²) снижалась с 79,0% (n=613) исходно до 70,2% (n=545) через 48 недель, частота курения – с 21,6% (n=168) до 14,6% (n=113), частота высокого уровня стресса с 81,0% (n=634) до 71,0% (n=551). Отмечено достоверное снижение частоты распространения ГХС (> 5 ммоль/л) с 65,9% (n=511) исходно до 49,2% (n=382) через 48 недель. Отражением этой динамики ФР явилось изменение распределения пациентов по частоте ФР (таблица 2).

Таблица 1

Посещаемость тематических занятий Школы здоровья больными АГ, включенными в программу НОКТЮРН (n=1112)

Тема занятия	Посещение	Абс.(n)	%
Здоровое питание. Что надо знать пациенту о питании при АГ?	Не посещали	23	2,1
	Посещали	1089	97,9
Медикаментозное лечение АГ. Как повысить приверженность пациентов лечению?	Не посещали	39	3,5
	Посещали	1073	96,5
Стресс и здоровье	Не посещали	77	6,9
	Посещали	1035	93,1
	Всего	1112	100,0
Факультативное занятие о вреде курения	Не посещали	198	17,8
	Посещали	914	82,2
ФА и здоровье	Не посещали	75	6,7
	Посещали	1037	93,3
Что надо знать об АГ?	Не посещали	20	1,8
	Посещали	1092	98,2
	Всего	1112	100,0

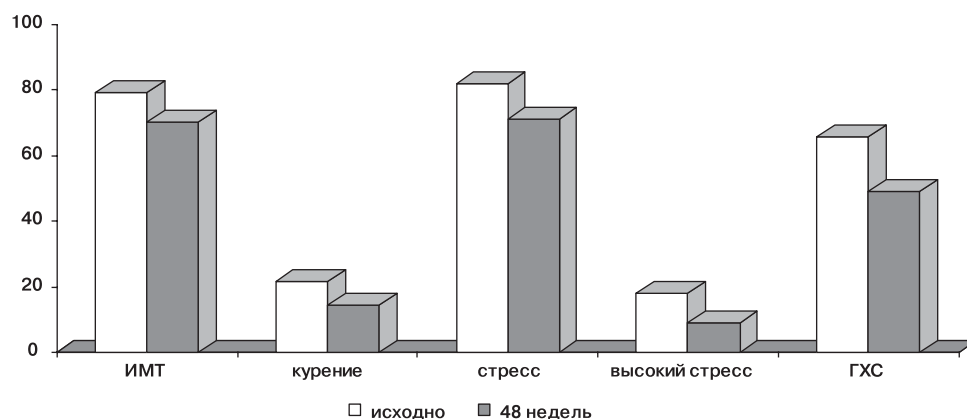


Рис. 3 Динамика уровней ФР (%) развития ССО у пациентов, обученных в Школе здоровья (исходно и через 48 недель наблюдения).

Снижение распространенности ФР в когорте анализируемых пациентов сопровождалось уменьшением доли больных с множественными ФР (3-4 ФР) при одновременном увеличении доли с одиночными ФР (1-2 ФР). Хотя доля пациентов без ФР была небольшой (1,5% исходно), через 48 недель этот показатель увеличился более чем в 3 раза (4,9%).

Приверженность пациентов выполнению врачебных назначений. Приверженность в ходе программы НОКТЮРН формировалась через два ключевых компонента: назначение оптимального режима лекарственной терапии и обучение пациентов принципам медикаментозного и немедикаментозного лечения; оценивалась по регулярности приема препаратов, посещаемости цикла занятий в Школе здоровья и по динамике уровней ФР за период наблюдения. Условно можно определить высокую степень приверженности по частоте регулярного приема препарата Нолипрел®, полной посещаемости занятий в Школе здоровья,

достижению целевого АД и снижению уровней ФР по сравнению с исходными.

Приверженность пациентов выполнению врачебных назначений была высокой в большинстве случаев как по охвату больных АГ медикаментозным лечением (85%), высокой посещаемости занятий в Школе здоровья (79,3%), так и по уменьшению уровней ФР почти у половины пациентов (41,4%) (рисунок 4).

Оценка суммарного риска в динамике. Оценка суммарного риска, как отмечено выше, проводилась по шкале SCORE [23,30]. Динамика величины риска среди наблюдаемых пациентов показала, что более чем у половины больных (53,9%) наблюдалось уменьшение степени риска, у 45,0% (n=429) степень риска осталась без изменений, и у 1,2% (n=11) отмечалось увеличение степени риска. К моменту завершения программы увеличилось число пациентов с низким уровнем риска развития фатальных ССЗ – 73,3% vs 52,6%, и снизились доли больных с высоким и очень высоким риском.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости количества ФР развития АГ исходно и через 48 недель программы НОКТЮРН (когортный анализ, n=776 чел.*)

Количество факторов риска	Исходно		Через 48 недель	
	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%
Нет факторов риска	12	1,5	38	4,9
1	88	11,3	190	24,5
2	255	32,9	276	35,6
3	356	45,9	239	30,8
4	65	8,4	33	4,3
Всего	776	100,0	776	100,0

Примечание: * - у 336 пациентов из 1112 включенных в исследование (30,2%) данные о ФР отсутствовали.

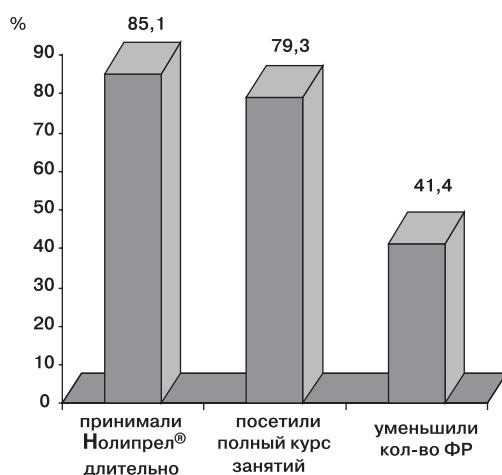


Рис. 4. Частота высокой приверженности пациентов выполнению врачебных назначений пациентов.

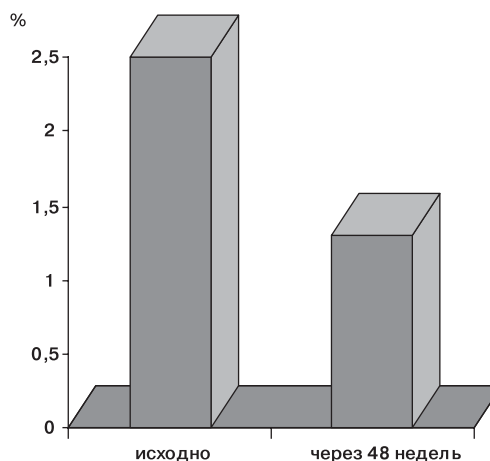


Рис. 5. Динамика суммарного риска развития фатальных ССЗ исходно и через 48 недель.

В целом суммарный риск уменьшился практически с 2,5% до 1,3% (рисунок 5).

Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании не предусматривалось наличие группы сравнения (без обучения) по той причине, что в проведенных ранее детальных, научных исследованиях убедительно продемонстрирована клиническая, социальная и экономическая эффективность образовательных технологий, в частности при мягкой и умеренной АГ.

Оценка динамики риска и прогноза течения АГ в группах пациентов с обучением и без него, сформированных методом «случай-контроль» [12,19] показала, что внедрение профилактической образовательной технологии позволяет достоверно увеличить достижение целевого АД с 21% до 48%, снизить уровни основных ФР – оздоровление привычек питания, двигательной активности, отказ от курения. Доля пациентов с рассчитанным по шкале риска [13,14] высоким и очень высоким уровнем суммарного риска, уменьшилась с 65% до 24,3% через 2 года наблюдения, т.е. доказано, что групповое обучение пациентов по структурированной образовательной программе эффективно в долгосрочной перспективе. Через 2 года практически все обученные больные (95,4%) соблюдали рекомендации врача, а 98,2% постоянно принимали АГП и имели достоверно более низкую частоту ССО – инфарктов миокарда и инсультов (6,7%) по сравнению с обычным лечением (13,2%) [12]. В том же исследовании было показано, что на фоне

динамики АД и ФР в группе обученных пациентов снизились не только расчетный суммарный риск ССО, но и число случаев временной нетрудоспособности за 2 года наблюдения – с 35,8 до 15,3 на 100 работающих ($p < 0,01$), уменьшилась частота госпитализаций – с 14,1% до 3,6%, чего не наблюдалось в группе больных, не прошедших обучение.

В другом сравнительном исследовании [7,17] также использовали обучение больных АГ I-II степеней; группы обучения и без обучения были сформированы методом «случай-контроль». Под влиянием обучения достоверно увеличилась информированность пациентов, самоконтроль АД, возросла доля пациентов, принимающих АГП регулярно, с 38,5% до 82,7% ($p < 0,05$), увеличилось количество больных со стойким достижением целевого АД в течение 123 месяцев наблюдения, чего не было в группе сравнения. В этом сравнительном исследовании продемонстрировано, что обучение пациентов позволило достоверно снизить по шкале суммарный риск ССЗ и ССО [13,14]. После обучения пациентов, благодаря эффективному и своевременному самоконтролю и приверженности выполнению врачебных назначений, достоверно уменьшилось число обращений за всеми видами медицинской помощи, в результате сократились затраты на госпитализацию в 6,3 раза, на амбулаторную помощь – в 7,9 раза, на вызовы скорой помощи – в 18,3 раза, что отсутствовало в группе сравнения [7]. В этом исследовании был показан вклад обучения в эффективный контроль

АГ. В группе обученных пациентов эффективный контроль АГ, выразившийся в достижении снижения суммарного риска ССО, был на 42% обусловлен вкладом обучения в Школе здоровья. Оставшуюся долю (58%) внесла оптимизация медикаментозного лечения [7]. Необходимо указать, что вклад отдельных технологий, в частности, в эффективный контроль АГ, безусловно реализуется через сложный механизм, в связи с чем оценка этого вклада носит условный характер. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что основными факторами, определяющими эффективность контроля АГ, являются приверженность пациентов выполнению врачебных назначений, а также правильность и полнота этих рекомендаций наряду с правильным выбором оптимальных индивидуально ориентированных режимов медикаментозной терапии. Обучающие технологии для пациентов позволяют обеспечить предоставление пациентам полной информации о факторах развития и прогрессирования заболевания, способствуют формированию партнерства между врачом и пациентом в контроле над заболеванием, в результате повышают приверженность выполнению врачебных назначений.

Таким образом, в программе НОКТЮРН были получены доказательства возможности снижения суммарного риска фатальных ССЗ (оцененных по шкале SCORE) в условиях реальной практики вследствие тактики сочетанного комплекса лечебно-профилактических мер – оптимального режима медикаментозной терапии и немедикаментозной коррекции сопутствующих ФР путем обучения пациентов в Школе здоровья. Более чем у половины боль-

ных (53,9%) наблюдалось уменьшение степени сердечно-сосудистого риска, что может быть связано как с адекватной антигипертензивной терапией, так и с обучением пациентов в Школе здоровья.

Вывод

- В экспериментальном, научно-практическом исследовании впервые была показана возможность достижения главной цели контроля АГ – снижение суммарного риска фатальных ССО у больных мягкой и умеренной АГ в условиях реальной амбулаторной практики.
- Основным фактором эффективного контроля АГ в программе НОКТЮРН явилось успешное сочетание оптимизации медикаментозного лечения – назначение препаратов Нолипрел® и Нолипрел® форте, с обучением пациентов в Школе здоровья с целью коррекции ФР и повышения приверженности пациентов лечению.
- Научно доказана целесообразность широкого внедрения обучающих профилактических технологий у различных контингентов больных АГ, т.к. именно обучение позволяет повысить приверженность пациентов выполнению врачебных назначений, включающих как прием медикаментозных препаратов и соблюдение оптимального режима лечения, так и оздоровление поведенческих ФР, что в свою очередь достоверно снижает риск осложнений и сопровождается фактическим уменьшением клинической выраженности заболевания, социальной и экономической эффективностью лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Баншиков Г.Т. Опыт работы «Школы АГ». *Здравоохранение* 2002; 6(XVI): 13-5.
2. Голубев А.Д., Зиньковская Т.М., Завражных Л.А. Обучение больных пожилого и старческого возраста, как основной фактор коррекции сердечно сосудистых и обменных нарушений. *Актуальные вопросы внутренней патологии*. Нижний Новгород 2001; 101-3.
3. Калинина А.М. Влияние многофакторной профилактики ишемической болезни сердца на некоторые показатели здоровья и прогноз жизни (10-летнее наблюдение). Автореф дисс докт мед наук. Москва 1993.
4. Калинина А.М., Еганян Р.А., Стоногина В.П. и др. Оценка эффективности Школ здоровья для больных с артериальной гипертензией как профилактической медицинской услуги в первичном звене здравоохранения (пособие для врачей). МЗ РФ 2003; 18 с.
5. Классификатор сложных и комплексных медицинских услуг (приказ Минздрава России № 268 от 16.07.2001г. «Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации» 2001.
6. Конради А. О., Соболева А. В., Максимова П.А. и др. Обучение больных гипертонической болезнью – бессмысленная трата времени или реальный инструмент повышения качества контроля заболевания. *Артер гиперт* 2002; 8(6): 217-20.
7. Концевая А.В. Клиническая эффективность и клико-экономическое обоснование обучения больных с артериальной гипертензией. Автореф дисс канд мед наук. Иваново 2005.
8. Лахман Е.Ю. Школа здоровья как метод вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения. Автореф дисс канд мед наук. Иваново 2005.

9. Михайлова Н.В., Калинина А.М., Олейников В.Г. и др. Школа здоровья для пациента – важнейший фактор качества медицинской помощи. Профил забол укреп здор 2004; 2: 3-10.
10. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. от имени группы исследователей. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертонии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология 2004; 44(3): 66-9.
11. Ошепкова Е.В. О федеральной целевой программе “Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации”. Профил забол укреп здор 2002; 1: 3-7.
12. Петричко Т.А. Эффективность структурированной обучающей программы в профилактике осложнений АГ путем модификации факторов риска. Автореф дисс канд мед наук. Хабаровск 2002.
13. Приказ МЗ РФ № 4 от 24.01.2003г. «О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с артериальной гипертонией в Российской Федерации».
14. Профилактика, диагностика и лечение первичной АГ в Российской Федерации. (Первый Доклад экспертов ВОЗ, МОГ, ВНОК). Клин фармак тер 2000; 9(3): 5-30.
15. Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Роль программы обучения больных сахарным диабетом 2 типа. Пробл эндокрин 1995; 5: 4-6.
16. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. Основные термины и понятия. Под ред. член-корр. РАМН Вялькова А.И., академика РАМН Оганова Р.Г. Москва 2001.
17. Ушакова С. Е., Концевая А. В., Княжевская О. В. и др. Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертонией на приверженность к лечению. Кардиоваск тер профил 2005; 4(1): 32-6.
18. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
19. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 16-22.
20. Щекотов В.В., Зиньковская Т.М., Голубев А.Д. и др. Обучение больных гипертонической болезнью, сахарным диабетом и бронхиальной астмой (теория, методика, результаты). Пермь 2003.
21. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией. Информационно-методическое пособие для врачей. Под ред. Р.Г. Оганова. Москва 2002.
22. Cleemut I, Kesteloot K, DeGeest S. A review of the literature on the economics of noncompliance. Room for methodological improvement. Health Policy 2002; 59: 65-94.
23. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
24. Magometschnigg D. Patient compliance of hypertensive patients in the physician's practice Wien Med Wochenschr 1995; 145: 360-4.
25. Marquez CE, Casado Martinez JJ, Celotti GB, et al. Treatment compliance in arterial hypertension. A 2-year intervention trial through health education. Aten Primaria 2000; 26(5): 10.
26. Metry JM. Measuring compliance in clinical trials and ambulatory care. In: Drug regimen compliance: issues in clinical trials and patients management. Chichester: Wiley 1999; 1-21.
27. Morisky DE, Levine DM, Green LW, et al. Five-year blood pressure control and mortality following health education for hypertensive patients. Am J Public Health 1983; 73: 153-62.
28. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, et al. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. BMJ 2001; 323: 142-6.
29. www.escardio.org
30. Zernike W, Henderson A. Evaluating the effectiveness of two teaching strategies for patients hypertension. J Clin Nyrts 1998; 7: 37-44.

Региональные координаторы-исследователи, обеспечившие качественное выполнение программы в условиях реальной практики: Баранчик Н.П. (Архангельск), Вальденберг А.В. (Санкт-Петербург), Волкова Э.Г. (Челябинск), Дупляков Д.В. (Тольятти), Логачева И.В. (Ижевск), Комиссаренко И.А. (Москва), Милягин В.А. (Смоленск), Нечаева Г.И. (Омск), Терентьев В.П. (Ростов), Шапиро И.А. (Хабаровск), Никулина С.Ю. (Красноярск), Маянская С.Д. (Новосибирск), Фомин И.В. (Нижний Новгород), Фурменко Г.И. (Воронеж).

Исследователи выражают благодарность врачам практического здравоохранения из регионов-участников программы НОКТЮРН за активную работу по выполнению программы.

Поступила 26/02-2006

«Школа здоровья» для пациентов с артериальной гипертонией: итоги работы в условиях районной поликлиники

А.Н. Андреев¹, Н.В. Изможерова¹, Г.Б. Колотова², С.Н. Махлина³, А.А. Попов¹, А.В. Акимова¹, О.Ю. Стрюкова⁴, Н.В. Тагильцева¹, М.И. Фоминых¹

¹Уральская государственная медицинская академия; ²Управление здравоохранения администрации г. Екатеринбурга; ³Центральная городская больница №6; ⁴Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

«Health school» for arterial hypertension patients: district out-patient clinic experience

A.N. Andreev¹, N.V. Izmozherova¹, G.B. Kolotova², S.N. Makhlina³, A.A. Popov¹, A.V. Akimova¹, O.Yu. Stryukova⁴, N.V. Tagiltseva¹, M.I. Fominykh¹

¹Ural State Medical Academy; ²Public Health Department, Yekaterinburg City Administration; ³Central City Hospital No. 6; ⁴Immunology and Physiology Institute, Ural Branch, Russian Academy of Science. Yekaterinburg, Russia

Цель. Проанализировать эффективность работы «Школы здоровья» для пациентов с артериальной гипертонией (АГ), организованной на базе первого поликлинического отделения ЦГБ № 6 г. Екатеринбурга.

Материал и методы. В исследование включены 120 пациентов, из них 85 женщин с АГ, пришедшие на занятия Школы. Все участники были анкетированы на первом и шестом занятиях. Учитывали достижения пациентами по ходу работы Школы целевого уровня артериального давления (АД) по данным офисного измерения и дневников пациентов, а также результаты лечения в течение 6 месяцев после окончания обучения.

Результаты. Женщины составили 70,8% обучавшихся, 67 участников (58,3%) < 60 лет продолжали трудовую деятельность, 41 человек (34%) имел I степень АГ. К концу цикла занятий 30 пациентов (25%) достигли целевого АД, у 42 (35%) АД понизилось на 30% от исходного уровня. Через 6 месяцев после окончания занятий на фоне продолжающегося лечения 67 пациентов (55,8%) имели целевой уровень АД. Увеличение частоты использования комбинированной терапии к концу обучения в «Школе здоровья» сопровождалось более частым назначением пациентам диуретиков и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Заключение. Наиболее оптимальным явилось сочетание интерактивных лекций с индивидуальными занятиями-консультациями, что позволило охватить достаточно широкий круг больных АГ и достичь реальных результатов в лечении.

Ключевые слова: артериальная гипертония, образование пациентов, «школа здоровья», амбулаторная помощь.

Aim. To analyze effectiveness of “Health School” (First Out-Patient Department, Yekaterinburg Central City Hospital No. 6) activity in arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. The study included 120 patients (85 females), attending School sessions. Attendees' questionnaire survey was performed at first and sixth sessions. Target blood pressure (BP) level achievement was assessed by office BP measurement and diary BP registration. Six-month results after stopping the program were also registered.

Results. Among all participants, there were 70.8% females; 67 individuals under 60 were still working (58.3%), 41 had Stage I AH (34%). By the program's end, 30 patients (25%) achieved target BP levels; in 42 individuals (35%), BP decreased by 30% from the baseline level. Six months later, 67 patients (55.8%) maintained target BP level. Increase in combination therapy usage, by the end of the program, was associated with increased administration of diuretics and angiotensin II receptor antagonists.

Conclusion. Optimal program outlay included interactive lectures and individual consultation sessions, that gave a chance to reach wide audience of AH patients and achieve real-life positive results in their treatment.

Key words: Arterial hypertension, patients' education, out-patient medical service, «Health School».

Медицинская профилактическая помощь пациентам с артериальной гипертонией (АГ) в первичном звене здравоохранения большинства развитых стран сегодня признается недостаточной по объему, качеству и степени интеграции с собственно лечебной работой [4,13,15,17,20]. Принципиальными направлениями оптимизации этой деятельности являются: обучение медицинских работников; выявление, учет и контроль больных АГ; обучение пациентов [1,7,20]. В рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» во многих лечебных учреждениях начато проведение школ здоровья для пациентов т.к. оно позволяет повысить приверженность лечению, снизить риск осложнений и улучшить прогноз, а также способствует уменьшению трудовых потерь [5,6,25]. Однако сообщения разных авторов, анализирующих результаты работы школ здоровья, дают неоднозначную оценку обсуждаемого способа лечебной интервенции [2,3,8,14,18,19,22].

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности работы в течение 2002–2003 учебного года «Школы здоровья» (далее – Школа) для пациентов с АГ, организованной на базе первого поликлинического отделения ЦГБ № 6 г. Екатеринбург.

Материал и методы

В исследование, одобренное Этическим комитетом ЦГБ № 6, на условиях добровольного информированного согласия включены 120 пациентов (85 женщин) с АГ, пришедшие на занятия Школы по объявлениям, размещавшимся в медицинских учреждениях, в средствах массовой информации, а также по рекомендации лечащих врачей. Все участники исследования заполняли специально разработанные анкеты на первом и шестом занятиях Школы, а также после первого занятия вели дневники артериального давления (АД). Учитывалось достижение пациентами по ходу работы Школы целевого уровня АД по данным офисного измерения и дневников пациентов, а также результаты лечения в течение 6 месяцев после окончания обучения.

Программа занятий состояла из шести тем; занятия проводились в вечернее время с интервалом в две недели, что позволило максимально привлечь работающих пациентов. Продолжительность цикла занятий 2,5 месяца. Темы занятий включали: понятие о норме АД, механизмах регуляции и методах измерения АД, диагностике АГ, ее осложнениях. Отдельные занятия были посвящены немедикаментозным методам лечения АГ, обоснованию и принципам медикаментозной терапии. На последнем занятии был организован вечер вопросов и ответов, причем слушателей Школы просили подготовить свои вопросы заранее и передать ведущему на предпоследнем

занятии, что позволяло квалифицированно, с использованием демонстрационного материала подготовить ответы и дополнительно проверить характер усвоения знаний обучающимися.

Группы обучающихся включали больных разных возрастных категорий и стадий заболевания. По ходу работы Школы осуществлялась запись на прием, проводилась коррекция лечения. В зале одновременно работали не менее двух врачей. Особое внимание уделялось индивидуальному обучению пациентов методике измерения АД и ведению дневника пациента. Таким образом, лекции, построенные на интерактивном общении с аудиторией, позволяющие охватить ~50 человек, дополнялись индивидуальными занятиями, которые признаны наиболее эффективным методом работы по образованию пациентов.

Особое внимание было уделено немедикаментозным методам лечения АГ, т.к. активное участие пациентов в их осуществлении является необходимым условием эффективности. Обсуждались мероприятия по изменению образа жизни: отказ от курения, снижение избыточной массы тела, ограничение употребления алкогольных напитков, увеличение физических нагрузок, снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут., изменение режима питания.

Результаты

Самым эффективным методом рекламы оказались объявления по городскому радио, посредством которого о работе Школы получили информацию 65,0% пришедших на занятия. 20,8% пришли по рекомендации знакомых. Только 14,2% пациентов получили информацию в поликлинике и стационаре.

Женщины составили 70,8% обучавшихся, что отражает их большую по сравнению с мужчинами склонность к целенаправленному лечению (рисунок 1) [7,23]. 58,3% участников Школы были < 60 лет, продолжали трудовую деятельность и главной причиной, побудившей их посещать занятия, считали необходимость сохранить трудоспособность. Обращает на себя внимание достаточно высокая доля лиц с I стадией гипертонической болезни (ГБ) по классификации ВОЗ 1993; среди слушателей Школы – 34% (рисунок 2).

В процессе занятий все пациенты были обучены методике измерения АД. 70% лиц посетили индивидуальные консультации, была проведена коррекция антигипертензивной терапии. Главным результатом работы Школы явилось создание мотивации для длительной и регулярной терапии [19,20,25]. Большая продолжительность цикла позволила начать программу модификации факторов риска сердечно-сосудистых катастроф [12]: ведение дневников питания начали 18 чело-

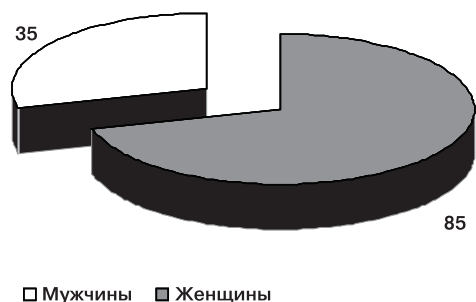


Рис. 1 Распределение слушателей Школы по полу.



Рис. 2 Распределение слушателей Школы в зависимости от стадии ГБ.

век (15%), медикаментозная терапия ожирения проводилась у 8 (8,3%), отказались от курения 4 (3,3%). Следует отметить, что информированность о наличии повышенного содержания общего холестерина (ОХС) была низкой. В процессе работы Школы 45,8% слушателей прошли исследование липидного спектра. Статины начали применять 12 человек (10%).

К концу цикла занятий 25% пациентов достигли целевого уровня АД и 35% снизили АД на 30% от исходного уровня (рисунок 3). Через 6 месяцев после окончания занятий на фоне продолжающегося лечения 55,8% пациентов имели целевой уровень АД. Пациенты убедились, что прием лекарств не только безопасен, но и эффективен.

Особый интерес представляют результаты изучения спектра препаратов, принимаемых пациентами до начала обучения и после его окончания, а также распространенность антигипертензивной комбинированной терапии (таблица 1, рисунок 4). Анализ про-

водимой до начала Школы терапии выявил, что комбинированную терапию АГ получали преимущественно лица пенсионного возраста. Наиболее распространено было сочетание эналаприла и гипотиазида. Лица трудоспособного возраста получали один препарат, чаще всего – эналаприл, доза которого ни в одном случае не превышала 10 мг/сут., в связи с чем ни в одном случае не был достигнут целевой уровень АД. Обращал на себя внимание низкий процент применения диуретиков (19,1%), а 18,3% обучающихся вообще не получали антигипертензивной терапии.

Сочетание образовательной программы с консультированием пациентов позволило статистически значимо увеличить долю лиц, использующих диуретики и антагонисты рецепторов ангиотензина II (таблица 1), а так же число пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию ($\chi^2=44,92$; $p=0$) (рисунок 4). Аналогичные тенденции в ходе образовательной интервен-

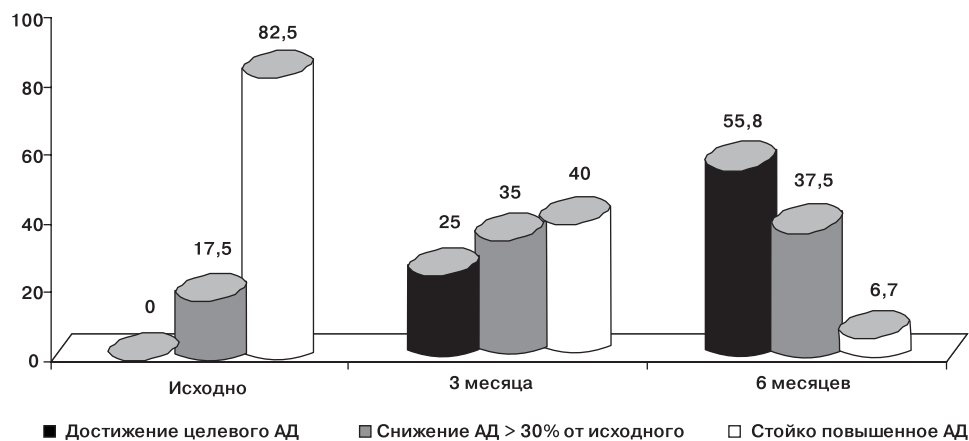


Рис. 3 Динамика достижения целевого АД в процессе обучения.

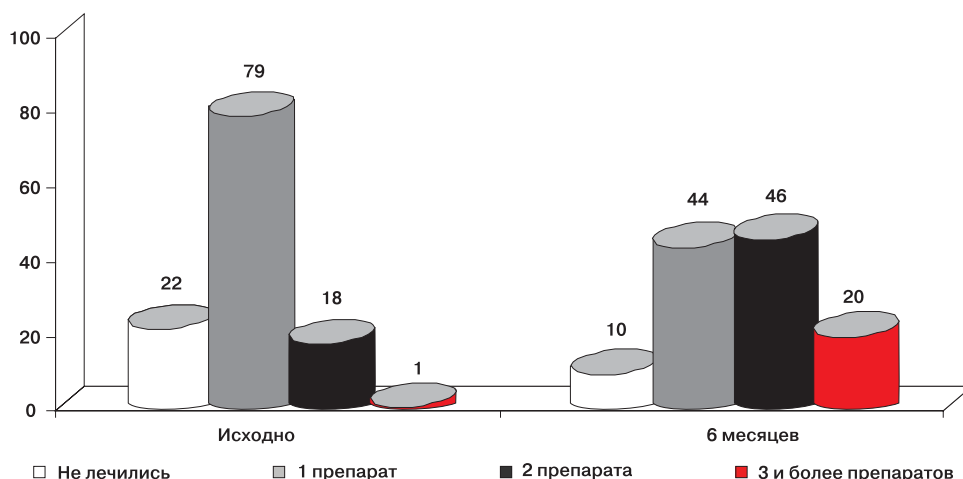


Рис. 4 Частота применения комбинированной терапии до начала лечения и через 6 месяцев обучения.

ции отмечали исследователи из различных стран [10,11,24].

Обсуждение

Распространенность АГ в РФ достигает 40% [7]. В реальной практике при оценке распространенности по обращаемости эти цифры значительно меньше (рисунок 5) и составили в 2003г в г. Екатеринбурге 3,9%. Обращает на себя внимание большая частота осложнений АГ, в частности, инфарктов мозга (рисунок 6). Целью лечения АГ является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [6]. Но при уровне обращаемости, который имеет место сегодня, эффективность программы напрямую зависит от того, какой круг пациентов будет максимально охвачен медицинскими мероприятиями [13,14,25]. В условиях крупного промыш-

ленного центра, каким является Екатеринбург, наибольшие проблемы при лечении АГ возникают у лиц трудоспособного возраста, имеющих зачастую минимальную клиническую симптоматику и I стадию заболевания [17,23]. Недостаточная информированность пациентов о заболевании, методах лечения и профилактики приводит к низкой приверженности выполнению рекомендаций и неудовлетворительным результатам терапии [11,13,16,23]. Именно поэтому достижения в реальной клинической практике, существенно отличаются от результатов крупных многоцентровых исследований [14,24].

Работа Школы для пациентов с АГ регламентируется организационно-методическим письмом Минздрава РФ и включена в отраслевой классификатор «Сложные и комплексные медицинские услуги» (Шифр 04.015.01)

Таблица 1

Препараты, применявшиеся пациентами до начала посещения Школы и после завершения курса занятий

Варианты лечения	До обучения, n (%)	После обучения, n (%)	χ^2	p
ИАПФ	54 (45,8±0,045)	55 (45,8±0,045)	0	1
Диуретики	23 (19,16±0,036)	68 (56,7±0,045)	32,3	0
Антагонисты кальция	12 (10±0,027)	15 (12,5±0,03)	0,17	>0,05
β -адреноблокаторы	19 (15,8±0,035)	25 (20,8±0,037)	0,7	>0,05
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	1 (0,8±0,08)	10 (8,3±0,035)	6,1	0,014
Препараты центрального действия	10 (8,3±0,025)	17 (14,2±0,032)	1,5	>0,05
α -адреноблокаторы	0	0	-	-
Без медикаментозного лечения	22 (18,3±0,035)	10 (8,3±0,025)	1,98	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия; χ^2 – критерий распределения признаков (Пирсона).

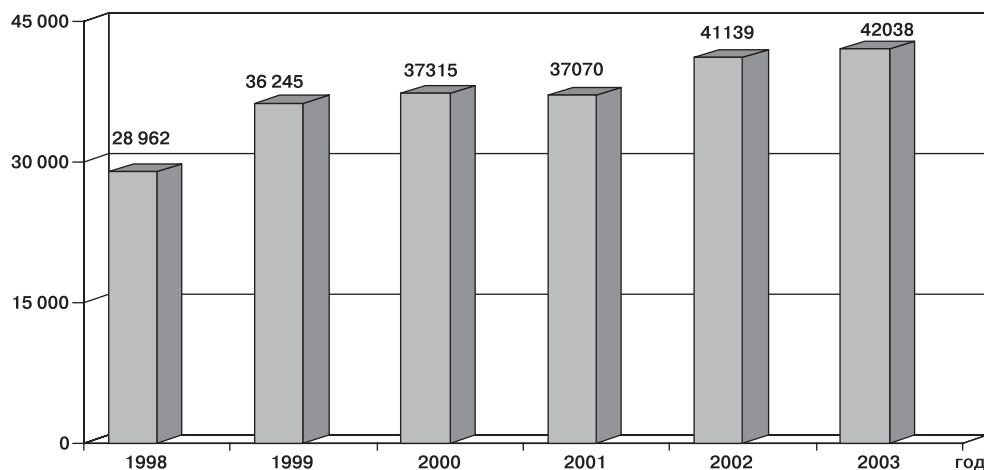


Рис. 5 Динамика числа зарегистрированных случаев АГ среди взрослого населения г. Екатеринбурга.

[5]. В реальных условиях организация работы Школы оказывается намного сложнее, чем это может показаться на первый взгляд [1,3]. В условиях дефицита квалифицированных кадров (относительно низкая укомплектованность участковыми врачами) и высокой функции врачебной должности не всегда реально проведение занятий с малыми группами пациентов, т.к. для эффективной работы и охвата значительного количества больных будет необходима большая частота занятий. Следует отметить, что образование пациентов в России не ограничивается только Школами для пациентов с АГ. В течение многих лет существуют Школы пациентов с сахарным диабетом, бронхиальной астмой. В 2000-2004гг в г. Екатеринбурге функционировала Школа для женщин в перименопаузе, опыт работы кото-

рой был использован при организации Школы пациентов с АГ [21].

Результаты анкетирования пациентов с АГ принципиально не отличаются от данных других авторов. В частности, показано, что к выполнению рекомендаций более склонны лица > 55 лет, а также имеющие невысокий уровень образования [11,18]. При этом 44% больных АГ считали, что прием антигипертензивных препаратов необходимо продолжать лишь до достижения целевого уровня АД [10,22]. Не придавали значения таким ФР как потребление поваренной соли, ожирение, наследственность, а основной причиной АГ считали стресс [11,17].

Следует отметить, что среди участников Школы лишь 18,3% не получали медикаментозной терапии (таблица 1), что значительно

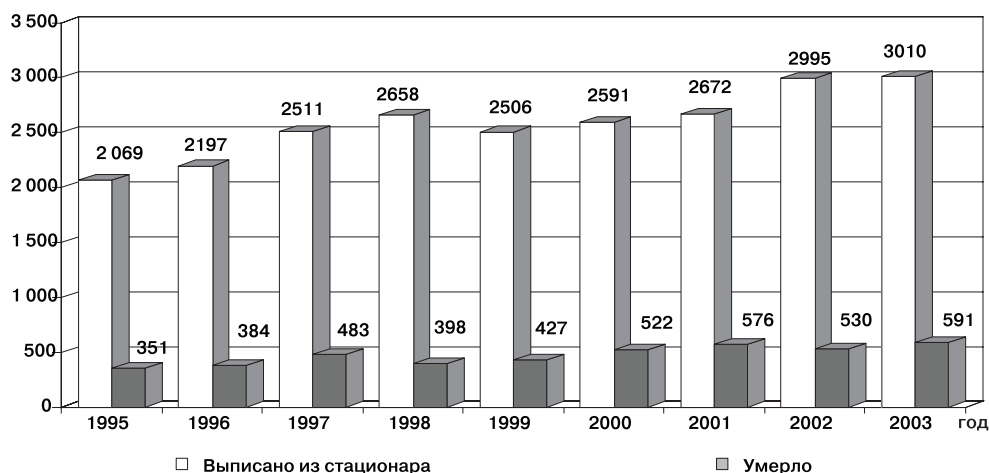


Рис. 6 Динамика частоты случаев цереброваскулярной болезни, осложненной инфарктом мозга, в г. Екатеринбурге.

выше данных по общей популяции [7,19]. Выявленные различия определяются прежде всего, тем, что занятия посещали лица, более внимательно относящиеся к своему здоровью, чем население в целом. В то же время эффективность проводимой терапии была недостаточной, т.к. никто из пациентов не смог достичь целевого АД (рисунок 3). Результаты анализа медикаментозного лечения в целом соответствуют тенденциям, типичным для крупных промышленных городов (таблица 1). В Санкт-Петербурге самыми распространенными препаратами оказались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), а частота назначения диуретиков была даже ниже, чем в настоящем исследовании [9]. Эти результаты соответствуют итогам исследования ПИФАГОР (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии Ограниченного Россией) [4].

Повышение частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии (рисунок 4) к концу обучения в «Школе здоровья» сопровождалось увеличением частоты назначения диуретиков, как наиболее доступных и эффективных препаратов, так и более широким включением в арсенал антигипертензивных средств относительно новой и перспективной группы антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Методы работы Школ по проблеме АГ должны быть достаточно гибкими; проводимая в них работа должна быть массовой, т.к. простой расчет показывает, что в г. Екатеринбурге, количество лиц, страдающих АГ, составляет не < 300 тыс. Для создания культурной прослойки среди пациентов необходимо охватить за короткий срок не < 10% больных, причем упор должен быть сделан не только на немедикаментозную терапию, а на весь

комплекс лечебных мероприятий. Результатом цикла занятий должно быть не только достижение целевого уровня АД, но и модификация образа жизни, что и представляет наибольшую проблему для ряда других школ [3]. Хотелось бы обратить внимание, что очень часто основу групп составляют неработающие пациенты, больные ГБ III стадии, имеющие ассоциированные клинические состояния, приверженность которым лечению низка [8]. Следовательно, главным условием успешной работы Школы должно стать создание активных мотивационных программ, повышающих заинтересованность пациента в процессе обучения [2]. Чтобы Школа не превратилась в пустую формальность, в своеобразную дань моде, необходимо учитывать индивидуальные особенности больных, реальные условия функционирования учреждений здравоохранения и т.д. [1].

Таким образом, работа Школы для пациентов с АГ является перспективным лечебным мероприятием. Участие пациентов в ее работе позволило добиться позитивных результатов в лечении АГ. В процессе работы аналогичных Школ наибольшее внимание следует уделять лицам трудоспособного возраста, поскольку именно у них есть наибольшие перспективы по профилактике сердечно-сосудистых катастроф, а качество проводимой терапии наихудшее, что связано с высокой частотой бессимптомного течения АГ и отсутствием мотивации регулярно посещать участкового врача.

Наиболее оптимальным является сочетание лекций, построенных по типу интерактивного общения с аудиторией, с индивидуальными занятиями-консультациями, что позволяет, с одной стороны, охватить достаточно широкий круг больных АГ, с другой стороны, достичь реальных результатов и успеха в лечении.

Литература

1. Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Козлова В.Г. и др. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертонией (опыт «школы пациента с артериальной гипертонией»). Тер архив 2000; 1: 47-51.
2. Калинина А.М. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией. Качество жизни 2003; 2: 78-82.
3. Конради А.О., Соболева А.В., Максимова Т.А. и др. Обучение больных гипертонической болезнью – бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? Артериал гиперт 2002; 8(6): 217-20.
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР). Кардиология 2003; 11: 23-6.
5. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. и др. Организация Школ Здоровья в первичном звене здравоохранения. Организационно-методическое письмо Минздрава РФ. Москва 2002; 30 с.
6. Ощепкова Е.В. О федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Профил забол укреп здор 2002; 1: 3-7.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.

8. Шутемова Е.А., Ушакова С.Е., Концевая А.В. и др. Информированность пожилых пациентов о принципах вторичной профилактики артериальной гипертензии и готовность к участию в лечении. Кардиваск тер профил 2003; 2: 9-13.
9. Эйдельман С.Е. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Санкт-Петербурге на примере Петроградского района. Артериал гиперт 2002; 8(6): 212-6.
10. Al-Khadra A, Al-Muhana F, Ibrahim I. Patients' knowledge of hypertension and its management. J Saudi Heart Assoc 1991; 3(2): 106-9.
11. Al-Sowielem LS, Elzubier AG. Compliance and knowledge of hypertensive patients attending PHC centres in Al-Khobar, Saudi Arabia. Bulletin of the World Health Organization 1998; 4(2): 301-7.
12. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 2003; 289(16): 2083-93.
13. Clark LT. Improving compliance and increasing control of hypertension: needs of special hypertensive populations. Am Heart J 1991; 121: 664-9.
14. Cziraky MJ. NHBPEP: working to reduce death and disability from high blood pressure. National High Blood Pressure Education Program. J Am Pharm Assoc (Wash) 2002; 42(6): 886-8.
15. Hosie J, Wikhund I. Managing hypertension in general practice: can we do better? J Human Hypertens 1995; 9(Suppl. 2): S15-8.
16. Imai Y, Tsuji I, Nagai K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. Hypertens res 1996; 19(3): 207-12.
17. Khalil SA, Elzubier AG. Drug compliance among hypertensive patients in Tabuk City, Saudi Arabia. J Hypertens 1997; 15: 561-5.
18. Marilyn R. Factors associated with adherence in hypertensive patients. Annals Med 1987; 14(4): 245-8.
19. Muhlhauser I, Sawicki PT, Didjurgeit U, et al. Evaluation of a structured treatment and teaching program on hypertension in general practice. Clin experim hyperten 1993; 15: 125-42.
20. Neutel JM, Smith DH. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003; 5(2): 127-32.
21. Popov AA, Izmozherova NV, Oboskalova TA, Lounegova VV. Educational programs for patients increase hormone replacement therapy compliance. 10th World Congress on the Menopause. 10-14 June 2002. Berlin, Germany. Abstr. P11-3.
22. Richardson MA, Simons-Morton B, Annegers JF. Effect of perceived barriers on compliance with antihypertensive medication. Health education quarterly 1993; 20: 489-503.
23. Sharkness CM, Snow DA. The patient's view of hypertension and compliance. Am J Prev Med 1992; 8: 141-6.
24. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Perez-Flores D. Prevalence and control of arterial hypertension in the south-east of Spain: a radical but still insufficient improvement. Eur J Epidemiol 1997; 13(3): 301-8.
25. Stanton MP, Nix GS. Effect of a hypertension teaching protocol on patient and staff satisfaction in a rural community health center. Lippincotts Case Manag 2003; 8(3): 125-32.

Поступила 30/11-2005

Гипертоническая энцефалопатия, ремоделирование сердца и хроническая сердечная недостаточность

Л.А. Гераскина¹, В.В. Машин², А.В. Фоякин¹

¹НИИ неврологии РАМН. Москва; ²Ульяновский государственный университет. Ульяновск, Россия.

Hypertensive encephalopathy, heart remodeling, and chronic heart failure

L.A. Geraskina¹, V.V. Mashin², A.V. Fonyakin¹

¹Neurology Research Institute, Russian Academy of Medical Science. Moscow; ²Ulyanovsk State University. Ulyanovsk, Russia.

Цель. Изучить особенности ремоделирования сердца, частоту хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с гипертонической энцефалопатией (ГЭ).

Материал и методы. Обследованы 113 больных с ГЭ на фоне эссенциальной артериальной гипертонии I-III степеней и 26 здоровых лиц (контрольная группа). ХСН диагностировали в соответствии с критериями Национальных рекомендаций общества специалистов по сердечной недостаточности 2002. В исследовании не участвовали пациенты с ишемической болезнью сердца, пороками сердца, мерцательной аритмией, поражением сердца воспалительного и токсического генеза. Тип ремоделирования сердца, состояние и параметры сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) определяли методом эхокардиографии.

Результаты. ХСН I ст. (изолированная диастолическая дисфункция) выявлена у 65 (57,5%), ХСН IIА ст. – у 36 (31,9%) больных. ХСН отмечена у подавляющего большинства (97,5%) пациентов ГЭ II ст. и у всех – при ГЭ III ст. Доминирующим типом ремоделирования сердца была концентрическая гипертрофия ЛЖ с преимущественным нарушением диастолической и сохраненной систолической функцией. Установлено, что неврологические нарушения сопряжены не только со стадией ГЭ, но и наличием, и тяжестью ХСН.

Заключение. У больных ГЭ необходимо акцентировать внимание на состоянии сердца и активно выявлять признаки ХСН. Базисная антигипертензивная терапия пациентов ГЭ II и III ст. должна включать препараты, рекомендованные для лечения ХСН – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторы.

Ключевые слова: артериальная гипертония, энцефалопатия, хроническая сердечная недостаточность.

Aim. To investigate heart remodeling features and chronic heart failure (CHF) incidence in patients with hypertensive encephalopathy (HE).

Material and methods. In total, 113 HE patients with Stage I-III essential arterial hypertension, as well as 26 healthy individuals (control group) were examined. CHF was diagnosed according to National Recommendations by Heart Failure Specialists' Society (2002). Patients with coronary heart disease, heart valve disease, atrial fibrillation, inflammatory and toxic heart disease were excluded. Heart remodeling type, state and parameters of left ventricular (LV) contractility were assessed by echocardiography method.

Results. Stage I CHF (isolated diastolic dysfunction) was diagnosed in 65 (57.5%) patients, Stage IIА CHF – in 36 (31.9%) participants. CHF was registered in majority of patients with Stage II HE (97.5%), and in all individuals with Stage III HE. Dominating heart remodeling type was concentric LV remodeling with diastolic dysfunction and normal systolic function. Neurological disturbances were associated not only with HE stage, but also with CHF presence and severity.

Conclusion. In HE patients, cardiac examination and active CHF diagnostics should be stressed. Basal antihypertensive therapy in Stage II-III HE should include medications recommended for CHF treatment: ACE inhibitors, beta-blockers.

Key words: Arterial hypertension, encephalopathy, chronic heart failure.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (095) 490-24-06, 490-24-03, 490-20-39

Факс: (095) 490-22-10 (для Фоякина А.В.)

e-mail: neurocor@rol.ru

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет ~ 20% в общей популяции, увеличивается с возрастом и превышает 50% среди лиц > 65 лет [1,6,8]. Развитие первичной (эссенциальной) АГ предопределено сложным взаимодействием гемодинамических, нейрогуморальных, метаболических и факторов иного действия. В результате, состояние, начинающееся как функциональное расстройство, влечет за собой специфические изменения в органах, трансформируясь тем самым из фактора риска (ФР) в тяжелую соматическую патологию [3,10,13].

В силу чрезвычайно высокой распространенности АГ является ведущей причиной острых и хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), наиболее значимыми из которых следует считать гипертоническую энцефалопатию (ГЭ) и инсульты, развивающиеся в результате гипертонического ремоделирования сосудистой системы мозга на различных структурно-функциональных уровнях и гемостатической активации [3,10]. Другим важнейшим органом-мишенью АГ является сердце, прогрессирующее ремоделирование которого неуклонно приводит к хронической сердечной недостаточности (ХСН), достаточно часто носящей латентный характер [12,16-18].

В настоящее время известны довольно немногочисленные исследования, посвященные изучению взаимосвязи поражения сердца и головного мозга при АГ [5,11]. В основном они носят инструментальный характер и оценивают взаимоотношения центральной и церебральной гемодинамик. Клинические сопоставления, характеризующие церебральные и кардиальные нарушения как проявления единого процесса в рамках сердечно-сосудистого континуума, не проводились. Вместе с тем, анализ частоты распространения и особенностей проявлений ХСН при ГЭ может быть полезен для оптимизации патогенетически обоснованной терапии с целью предупреждения критических кардиальных и церебральных расстройств, определяющих прогноз жизни больного.

Цель данного исследования изучить особенности ремоделирования сердца, частоту ХСН у больных с ГЭ.

Материал и методы

В исследование были включены 113 больных ГЭ, из них 39 мужчин и 74 женщины в возрасте 24-74 лет (средний возраст – 50,3±13,2). Все больные подверглись тща-

тельному клинико-инструментальному обследованию с целью верификации формы сосудистой мозговой патологии и поражения сердца. Диагностика ГЭ осуществлялась в соответствии с классификацией НИИ неврологии РАМН [4,15]. ГЭ I стадии (ст.) диагностирована у 35 больных, для которых помимо жалоб на утомляемость, головные боли, головокружение, снижение внимания, памяти было характерно наличие рассеянной органической неврологической микросимптоматики в сочетании с астеническим синдромом. При ГЭ II ст. у 40 пациентов наблюдалось увеличение интенсивности жалоб, более отчетливая неврологическая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, координаторных и двигательных расстройств с формированием вестибуло-мозжечкового, пирамидного, псевдобульбарного либо экстрапирамидного синдромов, а также усиление мнестико-интеллектуальных и эмоциональных нарушений. В III ст. ГЭ (n=38) в ряде случаев отмечались значительно более выраженные неврологические расстройства, при этом у больных, как правило, наблюдалось несколько достаточно выраженных синдромов. В этой стадии заболевания нарушалась социальная и бытовая адаптация, больные утрачивали трудоспособность.

Этиологическим фактором ГЭ служила эссенциальная АГ I-III степеней, длительность которой составляла 5-30 лет. Средняя продолжительность АГ у больных ГЭ I ст. – 5,1±4,1 лет, при ГЭ II ст. – 8,6±5,5 года и у больных ГЭ III ст. – 11,8±7,8 года. Группы больных с различными стадиями ГЭ были сходны по степени повышения АД. Пациентам, включенным в исследование, базисная антигипертензивная терапия ранее не проводилась.

Диагностика ХСН осуществлялась в соответствии с критериями Национальных рекомендаций общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) [7] и отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность» [9]. ХСН I ст. характеризовалась наличием асимптомной диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). ХСН II ст. диагностировали при наличии клинических проявлений, обусловленных застойными явлениями по одному кругу кровообращения, малому или большому. В исследовании не участвовали пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), пороками сердца, мерцательной аритмией, поражением сердца воспалительного и токсического генеза.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц с нормальным АД, не имеющие каких-либо неврологических нарушений, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Всем больным и лицам контрольной группы выполнялась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике на ультразвуковых сканерах SSD-2000 («Aloka», Япония) и SSH-140A («Toshiba», Япония). Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), конечный диастолический объем (КДО), ударный объем (УО) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, рассчитывали относительную толщину стенки (ОТС) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) [2,14]. Верхней границей нормы для ОТС ЛЖ принимали коэффициент 0,45 независимо от пола, для ИММЛЖ – 110 г/м² у мужчин и 90 г/м² у женщин. При этом изолированное увеличение ОТС ЛЖ рассматривали как концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ). У больных с увеличенным ИММЛЖ при нормальной ОТС ЛЖ диагностировали эксцентрическую

гипертрофию (ЭГЛЖ). Одновременное повышение обоих параметров свидетельствовало о формировании концентрической гипертрофии (КГЛЖ).

О диастолической функции ЛЖ судили на основании оценки трансмитрального кровотока, которая проводилась при синусовом ритме в режиме импульсной доплер-ЭхоКГ. Рассчитывались общепринятые показатели трансмитрального кровотока: пиковая скорость раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, время замедления раннего наполнения ЛЖ и время изоволюмического расслабления. Одновременно изучали легочно-венозный кровоток. В зависимости от выраженности изменений выделяли тип с нарушенным расслаблением и псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» («Statsoft Inc.», USA, 1999). При анализе рассчитывались средние величины (M) и стандартное отклонение ($\pm\sigma$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок; при распределении, отличном от нормального, использовались непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon. Для оценки статистической значимости различия пропорций использовался критерий углового преобразования Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Структурные изменения миокарда обнаружены у больных ГЭ с различными стадиями заболевания, что отражает системный характер гипертонического ремоделирования, при котором в структурно-функциональную перестройку одновременно вовлекаются миокард и церебральное сосудистое русло. В целом, при ЭхоКГ ГЛЖ выявлена у 76 (67,3%) из 113 больных ГЭ, в т.ч. у 18 (51,4%) пациентов с ГЭ I ст., у 31 (77,5%) с ГЭ II ст. и при ГЭ III ст. – в 27 (71,1%) наблюдениях.

Наиболее частым типом гипертонической перестройки миокарда ЛЖ была КГЛЖ, ко-

торая регистрировалась у большинства пациентов с различными стадиями ГЭ (таблица 1). Систолическая функция ЛЖ была сохранена. Установлено некоторое повышение ФВ ЛЖ при ГЭ I ст., в то время как у больных с ГЭ II и III ст. показатели этого параметра не отличались от контрольных величин – $62,6 \pm 4,8\%$. Частота выявления диастолической дисфункции ЛЖ увеличивалась по мере утяжеления стадии ГЭ. Преобладающим типом диастолической дисфункции было нарушение релаксации ЛЖ.

На основании клинических и ЭхоКГ критериев ХСН была диагностирована у 101 (89,4%) из 113 больных с ГЭ. При этом ХСН I ст., согласно классификации общества специалистов по сердечной недостаточности – ОССН, (изолированная диастолическая дисфункция) выявлена у 65 (57,5%) и ХСН II ст. – у 36 (31,9%) больных и только у 12 (10,6%) пациентов отсутствовали признаки ХСН. Пациентов с ХСН IIБ и III ст. в группе наблюдения не было, что, по-видимому, объясняется исключением из исследования больных с различными нозологическими формами кардиальной патологии, наиболее часто приводящими к развитию тяжелой ХСН.

КРЛЖ при отсутствии ХСН обнаружено у трети больных. В то же время КГЛЖ доминировала у больных с ХСН: 91,1% vs 66,7% в группе без ХСН ($p < 0,01$). ЭГЛЖ диагностирована только у больных с ХСН (6,9%). Показатели ФВ ЛЖ у больных с ГЭ, как с ХСН, так и без нее, не имели существенных отличий по сравнению с контрольной группой. УО ЛЖ у всех больных с ГЭ был в пределах нормаль-

Таблица 1

Типы ремоделирования миокарда и систолическая функция ЛЖ при различных стадиях ГЭ				
Тип ремоделирования, характеристики систолической функции ЛЖ	ГЭ I ст. (n=35)	ГЭ II ст. (n=40)	ГЭ III ст. (n=38)	Контроль
КРЛЖ, n (%)	3 (8,6)	2 (5,0)	0	-
КГЛЖ, n (%)	30 (85,7)	35 (87,5)	36 (94,7)	-
ЭГЛЖ, n (%)	2 (5,7)	3 (7,5)	2 (5,3)	-
ФВ, % (M \pm)	72,6 \pm 6,2 p=0,4	63,3 \pm 15,6 p=0,8	62,8 \pm 14,9 p=0,5	62,6 \pm 4,8
УО ЛЖ, мл (M \pm)	73,6 \pm 19,4 p=0,047	68,4 \pm 18,8 p=0,0004	73,8 \pm 19,1 p=0,07	81,4 \pm 7,4
Диастолическая дисфункция, n (%) в т.ч.:				
нарушение релаксации	20 (57,1)	31 (77,5)	37 (97,4)	-
псевдонормальный тип	13 (37,1)	21 (52,3)	30 (79,0)	-
	7 (20,0)	10 (25,0)	7 (18,4)	-

Примечание: p – при сравнении с контролем.

ных значений, но ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,03$): при ГЭ без ХСН – $66,4 \pm 15,6$ мл, ГЭ с ХСН – $69,9 \pm 20,4$ мл vs $81,4 \pm 7,4$ мл в группе контроля.

Для уточнения взаимосвязи неврологических и кардиальных нарушений изучили частоту и тяжесть ХСН при различных стадиях ГЭ. Установлено, что подавляющее большинство – 11 из 12 пациентов без ХСН, страдали начальными признаками сосудистой патологии мозга – ГЭ I ст. Симптомы ХСН I ст. обнаружены со сходной частотой у больных с различными стадиями ГЭ (таблица 2). Среди пациентов с ХСН II ст. преобладали больные с ГЭ II и III ст. В то же время группы с ХСН I ст. и ХСН II ст. были сопоставимы по числу больных с различными стадиями ГЭ. В целом, оказалось, что лишь у трети (31,4%) больных ГЭ I ст. и у 2,5% пациентов ГЭ II ст. отсутствовали признаки ХСН. Обнаруженная сопряженность наличия и стадии ХСН и ГЭ, несомненно, отражает параллелизм развития и утяжеления церебрального и кардиального патологических сосудистых процессов, в основе которых лежит АГ.

Для оценки влияния кардиальных нарушений на выраженность неврологического дефицита были изучены особенности клинических

проявлений и частота основных синдромов церебрального поражения у больных с ХСН и без нее (таблица 3). У большинства пациентов без ХСН неврологические нарушения были представлены микроочаговой симптоматикой, у 1 (8,3%) больного диагностирован пирамидный синдром в сочетании с вестибуломозжечковыми расстройствами. В целом, выраженность и характер неврологических изменений у больных без ХСН полностью определялся стадией ГЭ – преимущественно I ст.

Наличие ХСН ассоциировалось с более выраженной, патологической, неврологической симптоматикой, что соответствовало доминированию в этой группе пациентов ГЭ II и III ст. У больных с ХСН неврологические нарушения в виде определенного неврологического синдрома, являясь основой диагностики II ст. ГЭ, стали преобладать над микроочаговой симптоматикой ($p < 0,001$). Дальнейшее нарастание тяжести ХСН, от латентной ХСН I ст. к клинически симптомной ХСН II ст., сопровождалось усугублением как очагового, так и диффузного поражения полушарий головного мозга: наблюдалось прогрессирование пирамидных расстройств в наиболее грубой форме – парезов, увеличения частоты развития экстрапирамидного и псевдобульбарного

Таблица 2

Частота распространения и тяжесть ХСН у больных с различными стадиями ГЭ

Стадии ХСН/ГЭ	Больные, n (%)		
	ГЭ I (n=35)	ГЭ II ст. (n=40)	ГЭ III ст. (n=38)
ХСН нет (n=12)	11 (31,4)	1 (2,5)	0 (0)
ХСН I ст. (n=65)	19 (54,3)	25 (62,5)	21 (55,3)
ХСН II ст. (n=36)	5 (14,3)	14 (35,0)	17 (44,7)

Таблица 3

Основные синдромы неврологических нарушений у больных с ГЭ в зависимости от наличия и тяжести ХСН

Синдромы	Больные, n (%)			
	Нет ХСН (n=12)	ХСН (n=101)	ХСН I ст. (n=65)	ХСН II ст. (n=36)
Микроочаговая симптоматика	11 (91,7)	21 (20,8)*	18 (27,7)#	3 (5,6) ^s “
Пирамидный	1 (8,3)	33 (32,7)	25 (38,5)#	8 (22,2)
Псевдобульбарный	0 (0)	34 (33,7)*	14 (21,5)	20 (55,6) ^s “
Вестибуломозжечковый	1 (8,3)	31 (30,7)*	23 (35,4)	8 (22,2)
Экстрапирамидный	0 (0)	30 (29,7)*	10 (15,4)	20 (55,6) ^s ”
Интеллектуально-мнестические нарушения	0 (0)	5 (4,9)	3 (4,6)	2 (5,6)

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении групп больных без ХСН и с ХСН; # $p < 0,05$ – при сравнении групп больных без ХСН и с ХСН I ст.; ^s $p < 0,05$ – при сравнении групп больных без ХСН и с ХСН II ст.; “ $p < 0,05$ – при сравнении групп больных с ХСН I ст. и II ст.

синдромов. Выявлена достоверная сопряженность псевдобульбарного и экстрапирамидного синдромов как с наличием ХСН в целом ($p < 0,05$), так и с формированием симптомной стадии ХСН – ПА ст. ($p < 0,01$). Наличие признаков ХСН ассоциировалось с развитием интеллектуально-мнестических расстройств.

Известно, что развитие таких клинических синдромов, как экстрапирамидный и псевдобульбарный, является следствием диффузного либо множественного очагового поражения вещества мозга и свидетельствует о выраженных морфологических изменениях в рамках церебральной гипертонической ангиоэнцефалопатии [3,4]. Обнаруженные корреляции между наличием ХСН и стадией ГЭ вполне закономерны и обусловлены единством патофизиологических процессов в сердечно-сосудистой системе при АГ. Вместе с тем, группы больных с разными стадиями ХСН были сопоставимы по числу больных ГЭ II и III ст., но различались по тяжести неврологической симптоматики, связанной с выраженностью и распространенностью поражения мозга, в т.ч. в пределах одной и той же стадии ГЭ. Другими словами, логично предположить, что формирование экстрапирамидного и псевдобульбарного синдромов отражает качественно иной этап ГЭ подобно развитию ХСН как особой ступени сердечно-сосудистого континуума.

Гипертоническое ремоделирование сердечно-сосудистой системы – универсальная компенсаторно-приспособительная реакция в условиях длительно существующего повышения артериального давления (АД). Процессы ремоделирования сердца и сосудов имеют в своей основе одни и те же патофизиологические механизмы, приводящие к пролиферации и гипертрофии. Гипертрофия стенки артерии, уменьшение ее эластичности и повышение сосудистого сопротивления, ГЛЖ, миокардиофиброз и нарушение диастолической функции

ЛЖ являются неотъемлемыми составляющими единого патологического процесса [3,4,6]. Поэтому, приступая к обследованию и лечению больного, страдающего ГЭ, необходимо акцентировать внимание и на состоянии сердца, наиболее вероятно также вовлеченного в процесс гипертонического ремоделирования.

Полученные в настоящем исследовании результаты, несомненно, имеют практическую значимость. Прежде всего, это значит, что антигипертензивная терапия больных с ГЭ II и III ст. должна включать препараты, рекомендованные как средства первого ряда для лечения ХСН. Своевременное назначение комбинации из препаратов, относящихся к группам β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, позволит улучшить долгосрочный прогноз у этой категории пациентов особо высокого сердечно-сосудистого риска.

Выводы

У 90% больных с ГЭ диагностируют ХСН; более половины из них имеют бессимптомную дисфункцию ЛЖ. Клинико-инструментальные признаки ХСН обнаруживают у подавляющего большинства (97,5%) больных при ГЭ II ст. и у всех больных с ГЭ III ст.

При ГЭ наиболее часто выявляется адаптивный вариант гипертонического ремоделирования сердца – КГЛЖ. У больных при ГЭ с ХСН преимущественно нарушается диастолическая функция ЛЖ, тогда как показатели систолической функции остаются в нормальных пределах, но имеют более низкие значения, чем у здоровых лиц.

Выраженность неврологических расстройств ассоциируется не только со стадией ГЭ, но также с наличием и стадией ХСН. Увеличение степени ХСН сопряжено с усугублением симптомов диффузного поражения вещества головного мозга в виде экстрапирамидного и псевдобульбарного синдромов.

Литература

1. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи. РМЖ 2000; 4: 21-5.
2. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. Серд недост 2003; 2: 107-10.
3. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Москва «Медицина» 1997; 287 с.
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. Москва «Медицина» 1987; 224 с.
5. Дзизинский А.А., Погодин К.В. Допплеровские особенности начальных стадий хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста. Кардиология 1999; 12: 26-31.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Москва 2001; 208с.

7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Серд недост 2003; 6: 276-97.
8. Оганов Р.Г. Проблемы контроля артериальной гипертензии среди населения. Кардиология 1994; 10: 4-7.
9. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность». Москва 2002.
10. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология 2001; 1: 5-7.
11. Трошин В.Д., Жулина Н.И. Сосудистые заболевания мозга и кардиальные дисфункции. Иркутск «Издательство Иркутского университета» 1991; 264 с.
12. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение. Тер архив 2002; 9: 50-6.
13. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва 2001.
14. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва 1993.
15. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Ж неврол психиат 1985; 9: 1281-8.
16. Devereux RB. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. JACC 1989; 13: 337-9.
17. Devereux RB. Therapeutic options in minimizing LVH. Am Heart J 2000; 139: 9-14.
18. Strauer BE, Motz B, Schwartzkopff B. The Heart in Hypertension. London: Blackwell Scientific Publication 1994; 21-3.

Поступила 24/10-2005

Нейросетевая модель диагностики ранних степеней артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления

В.Г. Вилков, Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова

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

Neuro-net model for early arterial hypertension diagnostics using 24-hour blood pressure monitoring data.

V.G. Vilkov, R.G. Oganov, S.A. Shalnova

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

Цель. Усовершенствовать диагностику артериальной гипертонии (АГ) ранних степеней.

Материал и методы. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнено у 34 практически здоровых людей и 72 больных АГ. У всех больных АГ отсутствовали объективные признаки поражений органов-мишеней; АД при традиционном измерении не превышало 159/94 мм рт.ст.

Результаты. С использованием программы-имитатора искусственных нейронных сетей разработана модель, позволяющая по данным СМАД более чем в 80% случаев правильно диагностировать АГ ранних степеней у лиц без явного повышения уровня АД.

Заключение. Применение нелинейного многомерного моделирования обеспечивает значительное улучшение диагностики АГ ранних степеней у лиц без явного повышения АД в покое.

Ключевые слова: Артериальное давление, артериальная гипертония, ранняя диагностика, моделирование.

Aim. To improve diagnostics of arterial hypertension (AH) at early stages.

Material and methods. In 34 relatively healthy individuals and 72 AH patients, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) was performed. In all hypertensive patients, no target organ damage was registered, office BP levels were below 159/94 mm Hg.

Results. Using the program imitating artificial neuronal nets, a model was developed that correctly diagnosed early AH stages, by 24-hour BPM data, in people without evident BP increase.

Conclusion. Non-linear multiple modeling substantially improved early AH diagnostics in people without evident BP increase at rest.

Key words: Blood pressure, arterial hypertension, early diagnostics, modeling.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее широко распространенных хронических неинфекционных заболеваний; ею страдает от 10% до 30% взрослого населения индустриальных стран [1-3]. Известно, что сосредоточение усилий на предупреждении АГ и контроле ее течения на ранних стадиях позволило в США за 20 лет снизить смертность от мозгового инсульта на 70% и от инфаркта миокарда на 50% [2].

У значительной части больных АГ протекает с длительной асимптомной стадией, не-

достаточная диагностика представляет собой одно из главных препятствий для успешной вторичной профилактики АГ [1,3,4].

Очевидно, что успех профилактики и лечения АГ в значительной степени зависит от своевременной диагностики заболевания.

У больных АГ без характерных поражений органов-мишеней (ПОМ) и явного повышения артериального давления (АД) обнаружить болезнь возможно при использовании различных провоцирующих действий, в частности функциональных проб, либо за счет много-

кратного определения гемодинамических параметров.

При сравнении диагностической эффективности ортостатической пробы, велоэргометрии и автоматического суточного неинвазивного мониторинга АД (СМАД) было показано, что у больных АГ ранних степеней последний метод обеспечивает наилучшие результаты [5].

Цель настоящей работы – усовершенствование модели диагностики ранних степеней АГ по данным СМАД.

Материал и методы

Обследованы 34 практически здоровых человека – 24 мужчины и 10 женщин в возрасте 17-64 лет и 72 больных АГ – 63 мужчины и 9 женщин в возрасте 15-62 года. Среди пациентов с АГ у 49 диагностировали протекающую с гипертензивным синдромом нейроциркуляторную дистонию, у 23 – гипертоническую болезнь I стадии [6]. У всех обследованных отсутствовали объективные проявления ПОМ – гипертрофия левого желудочка сердца и генерализованное или фокальное сужение сосудов сетчатой оболочки глаза по результатам электрокардиографии, эхокардиографии и офтальмоскопии. Систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) при традиционном измерении в состоянии относительного покоя не превышало 159/94 мм рт.ст. Лекарственных средств обследованные лица не получали.

СМАД проводили в течение суток с интервалом между измерениями 7,5 - 15 и 15 - 30 мин в дневной и ночной периоды, соответственно. Использовали Pressurometer IV Ambulatory Blood Pressure System фирмы Del Mar Avionics (США). Регистрировали САД, ДАД, частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Вычисляли среднесуточные, среднедневные и средненочные величины АД и ЧСС. Вариабельность (Var) показателя характеризовали величиной стандартного отклонения, а также амплитудой – разностью между максимумом и минимумом сглаженной методом скользящей средней кривой данного показателя [7] за соответствующий период – дневной, ночной и сутки в целом. Разграничение дневного и ночного периодов осуществлялось на основании записей в дневнике пациента.

Анализировали величины первого измерения САД и ДАД в присутствии врача и разности между ними и среднедневными величинами САД и ДАД ($\Delta\text{САД}_1$ и $\Delta\text{ДАД}_1$).

Обследованные лица были разделены на 2 группы – здоровых и больных АГ ранними степенями.

Задачу классификации решали посредством построения с использованием программы-имитатора (STATISTICA Neural Networks фирмы StatSoft) искусственной нейронной сети (ИНС) прямого распространения. Все имеющиеся наблюдения были случайным образом разделены на 3 выборки: обучающую, контрольную и тестовую – 53, 26 и 27 наблюдений, соответственно. Первую использовали для обучения ИНС, вторую – для контрольной кросс-проверки, третью – для проверки экстраполирующих возможностей нейросетевой модели после завершения обучения [8-10].

Эффективность диагностики характеризовали выраженными в % чувствительностью, специфичностью и долями правильных предсказаний [11]. Для сравнения

величин этих показателей пользовались таблицами доверительных пределов параметра p биномиального распределения [12].

Результаты и обсуждение

Для индивидуальной диагностики АГ по данным СМАД чаще всего используют средние величины АД за сутки, дневной и ночной периоды [13-14]. У исследованного в данной работе контингента больных без явного повышения АД вряд ли можно ожидать хороших результатов, основанных на подобных критериях диагностики.

Известны основанные на концепции «амплитудной гипертонии» критерии, при этом диагностика базируется на оценках VarAD [15-17]. Ранее было показано, что подобные критерии у больных АГ ранних степеней без явного повышения АД непригодны из-за очень низкой чувствительности [18].

Выбранный подход к решению задачи заключается в использовании многомерного моделирования. В 1997 и 2002 гг. были опубликованы результаты применения для этой цели множественной логистической регрессии для двоичного ответа. В модели использовались среднедневные САД и ЧСС, средненочное ДАД, амплитуда колебаний ДАД за ночной период и величина $\Delta\text{САД}_1$ [5,18]. Эта модель основана на линейных статистических методах, математический аппарат которых хорошо разработан. Однако известно, что для сложных живых систем более характерны нелинейные зависимости и ненормальные распределения [19].

В настоящей работе предпринята попытка усовершенствовать диагностическую модель за счет использования преимуществ нейросетевых технологий.

ИНС представляют собой класс относительно новых аналитических методов, построенных на сходных с функционированием мозга мыслящих существ принципах, они позволяют прогнозировать значения некоторых переменных в новых наблюдениях по результатам других наблюдений после так называемого обучения на имеющихся данных. ИНС позволяют достигнуть успеха в случаях, когда связи между предикторами и прогнозируемыми переменными имеют очень сложную природу и их трудно обнаружить обычными средствами регрессионного анализа [20]. Существует обширная литература по теории ИНС и их прикладному использованию [9,21,22].

Применительно к задаче, поставленной в настоящем исследовании, преимущества ИНС заключаются в том, что они:

- представляют собой исключительно мощный метод моделирования, позволяющий воспроизводить сложные зависимости;
- нелинейны по своей природе;
- лучше по сравнению с традиционными методами работают при большом числе переменных;
- обучаются на примерах, не требуя априорных знаний о характере связей между входными данными и исходным результатом [23].

В процессе поиска оптимальной модели использовали ИНС следующих архитектур: линейную, вероятностную, многослойный (трех- и четырехслойный) персептрон и сеть типа радиальной базисной функции. При отборе информативных входных составляющих использовали генетический алгоритм [8-10].

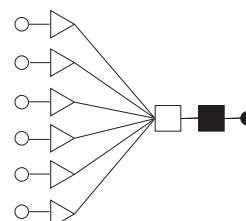
Всего было построено и обучено >30 тыс. ИНС. Сравнение их диагностической эффективности показало, что для поставленной задачи в большинстве случаев лучшие результаты дает использование трех- или четырехслойных персептронов. Это может свидетельствовать о весьма сложных зависимостях между выходной и входными переменными.

Исходный набор входных переменных включал пол, возраст, средние величины, амплитуды и стандартные отклонения САД, ДАД и ЧСС за дневной и ночной периоды, а также величину $\Delta\text{САД}_1$.

Для большинства из построенных и обеспечивающих хорошие результаты диагностики АГ сетей входными переменными были такие показатели, как средние величины АД, особенно ДАД за ночной период, и величина $\Delta\text{САД}_1$. Как правило, в модель входили также показатели ВарАД и/или ЧСС, при этом не было обнаружено явных преимуществ, основанных на оценке амплитуд характеристик в сравнении со стан-

дартными отклонениями. Это позволило при построении итоговой модели ориентироваться на использование показателей последнего типа, преимуществом которых является то, что они имеются в стандартных протоколах устройств для СМАД.

Выбранная в качестве оптимальной ИНС представляет собой трехслойный персептрон с 6 входами, 1 нейроном промежуточного (скрытого) слоя и 1 выходным элементом (рисунок 1). Входными переменными служат возраст, среднесуточное САД, средненочные САД и ДАД, ВарСАД за ночной период, рассчитанная как стандартное отклонение от среднего значения, и разность величин «первого измерения» САД и $\Delta\text{САД}_1$.



Примечание: светлые кружки – входные переменные, треугольники – нейроны входного слоя, светлый квадрат – нейрон промежуточного (скрытого) слоя, темный квадрат – выходной нейрон, темный кружок – значение выходной переменной после постпроцессирования, линии – связи между нейронами.

Рис. 1 Структура ИНС, реализующей модель диагностики АГ ранних степеней.

В модель вошли переменные, отражающие различные характеристики суточного профиля АД: средние величины, Вар, а также различие АД при традиционном и автоматическом измерении, отражающее влияние феномена «белого халата». Следовательно, в модели представлены основные, известные из современной литературы, группы показателей СМАД, отражены как дневной, так и ночной периоды.

При использовании описанной модели доля правильных предсказаний в обучающей, контрольной и тестовой выборках составила 81%, 85% и 82% соответственно. Таким обра-

Таблица 1

Эффективность выявления АГ ранних степеней по данным СМАД

Способ диагностики	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Доля правильных предсказаний (%)
Предлагаемый способ	81,9	82,4	82,1
Критерий Mancía G, et al., 1996 [14]	61,1*	70,6	64,2*
Критерий O'Brien ET, et al., 1991 [24]	22,2*	97,1	46,2*
Критерий Kario K, et al., 1996 [13]	44,4*	85,3	57,6*

Примечание: * - достоверные различия с предлагаемым способом диагностики ($p < 0,05$).

зом, модель демонстрирует близкие показатели диагностической эффективности в обучающей, контрольной и тестовой выборках. Это свидетельствует о ее хороших экстраполяционных возможностях.

В таблице 1 представлены показатели эффективности диагностики АГ ранних степеней, при этом обучающая, контрольная и тестовая выборки были объединены, и использовались все имеющиеся наблюдения. Эти данные свидетельствуют о том, что при применении предлагаемого способа для диагностики АГ ранних степеней у лиц без явного повышения АД в состоянии относительного покоя, чувствительность и доля правильных предсказаний достоверно выше по сравнению с известными из литературы способами.

В сравнении с более ранней модифицированной диагностической модели, построенной с использованием логистической регрессии для двоичного ответа [18, 5], преимуществами настоящей модели являются:

- применение нейросетевого классификатора, принципы функционирования которого значительно лучше соответствуют особенностям предметной области по сравнению с традиционными линейными методами;

Литература

1. Landry F, Jette M, Blumchen G. Exercise hypertension in the perspective of systemic arterial hypertension. *Herz* 1987; 12(2): 75-82.
2. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи. *РМЖ* 1997; 5(9): 571-6.
3. Небиеридзе Д.В. Мягкая артериальная гипертония. *РМЖ* 2003; 5(9): 566-70.
4. Bloom JR Hypertension control through the design of targeted delivery models. *Public Health Rep* 2003; 93: 35-40.
5. Вилков В.Г. Ранняя диагностика артериальной гипертонии функциональными методами. Москва «Издатель «Гайнуллин» 2002; 96 с.
6. World Health Organisation: Hypertension control. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organisation 1996; 104 p.
7. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. Москва «Медицина» 1989; 303 с.
8. Гайдышев И. Анализ и обработка данных: Специальный справочник. Санкт-Петербург «Питер» 2001; 751 с.
9. Круглов В.В., Борисов В.В. Искусственные нейронные сети: Теория и практика. Москва «Горячая линия - Телеком» 2001; 382 с.
10. Нейронные сети: STATISTICA Neural Networks. Москва «Горячая линия - Телеком» 2001; 182 с.
11. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. Москва «Мирл 1971; 282с.
12. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. Москва «Наука» 1983; 286 с.
13. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly

- более строгая проверка экстраполяционных возможностей модели на двух выборках – контрольной и независимой тестовой;
- учет возраста пациента;
- использование для характеристики ВарАД стандартного отклонения вместо амплитуды сглаженной суточной кривой, т.к. последняя не входит в число стандартно включаемых в протокол исследования показателей.

Выводы

- Построенная с использованием нейросетевых технологий многомерная нелинейная модель позволяет по данным СМАД диагностировать АГ ранних степеней у лиц без явного повышения АД в покое с чувствительностью и специфичностью > 80%.
- Модель обладает хорошими экстраполяционными возможностями – при тестировании на независимой выборке доля правильных предсказаний > 80%.
- Для применения предлагаемого способа диагностики не требуется модификации общепринятой процедуры амбулаторного СМАД, все необходимые показатели входят в стандартный протокол исследования или могут быть легко рассчитаны.

14. Mancia G, Gamba PL, Omboni S. Ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1996; 14: S61-8.
15. Caradente F, Ahlgren A, Halberg F. Mesor-hypertension: hints by chronobiologists. *Chronobiologia* 1984; 11(3): 189-203.
16. Рунихина Н.К., Рогоза А.Н., Вихерт О.А. и др. Суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при начальной стадии гипертонической болезни. *Тер архив* 2003; 67(9): 39-42.
17. Majahalme S, Turjanmaa V, Weder AB. Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. *Hypertension* 1996; 28(5): 725-31.
18. Vilkov VG. Determination of arterial hypertension in persons without an obvious increase in arterial pressure based on daily monitoring. *Human Physiology* 1997; 23(4): 440-3.
19. Максимов Г.К., Сеницын А.Н. Статистическое моделирование многомерных систем в медицине. Ленинград «Медицина» 1983; 144 с.
20. <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>
21. Уоссермен Ф. Нейрокомпьютерная техника. Москва «Мир» 1992; 237 с.
22. Горбань А.Н., Дунин-Барковский В.Л., Кирдин А.Н. Нейроинформатика. Новосибирск «Наука» 1997; 433 с.
23. Ежов А., Четкин В. Нейронные сети в медицине. Открытые системы 1997; 4.
24. O'Brien ET, Murphy J, Tyndall A. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991; 9: 355-60.

Поступила 11/03-2005

Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента спираприла, фозиноприла и эналаприла в комплексной терапии больных с сочетанием ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких и артериальной гипертензии

М.А. Попова, Н.Н. Терентьева

Сургутский государственный университет. Сургут, Россия

Comparative effectiveness of ACE inhibitors spirapril, fosinopril, and enalapril in complex therapy of patients with coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and arterial hypertension.

M.A. Popova, N.N. Terentyeva

Surgut State University. Surgut, Russia.

Цель. Изучить эффективность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при сочетании ишемической болезни сердца (ИБС), хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Обследованы 89 пациентов мужского пола с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ I-III степеней. С целью коррекции антигипертензивной терапии и вторичной профилактики сердечной недостаточности применялись ИАПФ спираприл, фозиноприл и эналаприл в комплексной терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция и м-холинолитиками. Продолжительность терапии – 12 недель. До назначения ИАПФ и в процессе лечения выполняли суточное мониторирование артериального давления, определяли среднее давление в легочной артерии (СДЛА) и показатели функции внешнего дыхания, исследовали состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазореактивности, показатели гемореологии, оценивали качество жизни (КЖ).

Результаты. У пациентов с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ продемонстрированы преимущества ИАПФ спираприла и фозиноприла, в большей степени, чем эналаприла, позитивно влияющих на вазореактивность и гемореологические показатели, что способствует снижению степени системной и легочной гипертензии и улучшению КЖ. Спираприл через 12 недель приема в среднем снижает СДЛА на 16,4%, фозиноприл на 6,5%, эналаприл на 2,8%. Уровень фибриногена и гематокрита после лечения спираприлом уменьшаются на 18,7% и 13,4% соответственно, фозиноприла – на 5,8% и 9,2%, эналаприла – на 4,1% и 4,8%, соответственно.

Заключение. В комплексной терапии антагонистами кальция и м-холиноблокаторами больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ наиболее эффективно назначение ИАПФ спираприла.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. To study effectiveness of ACE inhibitor therapy in coronary heart disease (CHD) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. In total, 89 males with CHD and COPD were examined. All participants had Stage I-II arterial hypertension (AH). For antihypertensive therapy correction and secondary prevention of heart failure, ACE inhibitors were administered (spirapril, fosinopril, and enalapril), combined with dihydropyridine calcium antagonists and M-cholinolytics. ACE inhibitor therapy lasted for 12 weeks. At baseline and during the treatment, 24-hour blood pressure monitoring was performed, mean pulmonary artery pressure (MPAP), lung function, endothelium-dependent and independent vasoreactivity, hemorheology parameters, and quality of life (QoL) were measured.

© Коллектив авторов, 2006
e-mail: m_a_popova@mail.ru

Results. In CHF and COPD patients, ACE inhibitors spirapril and fosinopril were more effective than enalapril. The first two agents demonstrated positive effects on vasoreactivity and hemorheology, facilitating facilitated decrease in systemic and pulmonary hypertension, as well as QoL improvement. After 12 weeks of the therapy, spirapril decreased MPAP by 16.4%, fosinopril - by 6.5%, enalapril – by 2.8%. Fibrinogen and hematocrit levels decreased by 18.7% and 13.4%, respectively, after spirapril therapy, by 5.8% and 9.2% after fosinopril therapy, and by 4.1% and 4.8%, respectively, after enalapril therapy.

Conclusion. In complex calcium antagonist and M-cholinoblocker therapy among CHD and COPD patients, an ACE inhibitor spirapril is the most effective agent.

Key words: Coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, ACE inhibitors.

В последние годы на фоне роста хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) отмечено увеличение сочетания ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) [1,2]. В связи с различными подходами к оценке данные о частоте сочетания ИБС, ХОБЛ и АГ характеризуются неоднородностью. По мнению разных авторов ИБС регистрируется у больных ХОБЛ в пределах 18,7-62,8% случаев [1,3-5], частота АГ у больных ХОБЛ отмечается в 6,8-76,3% [6]. Повышение системного артериального давления (АД) у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ может быть обусловлено как сопутствующей эссенциальной, так и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛГ) у больных ХОБЛ [2,7]. У данной категории пациентов АГ должна рассматриваться как синдром с классификацией только по степени повышения АД, поскольку у больных ИБС и у пациентов с ХОБЛ далеко не всегда представляется возможным установить является ли АГ первичной или вторичной по отношению к данным заболеваниям.

Сопутствующие ХОБЛ в значительной степени влияют на прогноз ИБС, уменьшая компенсаторные возможности миокарда и затрудняя эффективность вторичной профилактики сердечной недостаточности (СН) в связи с ограничением применения β -адреноблокаторов для лечения ИБС, а также β_2 -агонистов и метилксантинов в лечении ХОБЛ. В терапии больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ необходим тщательный подбор лекарственных средств, не оказывающих отрицательного влияния на течение данных заболеваний. В качестве антиангинальных и антигипертензивных препаратов у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ, АГ и ХОБЛ рекомендовано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) [7], которые, к сожалению, не улучшают прогноз в

плане развития СН. Кроме того, АК оказывают триггерное действие на симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-адреналовую системы [7,8,9]. Первый из этих эффектов обеспечивает бронходилатацию, второй, очевидно, может быть устранен назначением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). В целом получен положительный результат применения ИАПФ квинаприла у больных при сочетании АГ и ХОБЛ, зависимый от вида нарушений в микроциркуляторном русле [8].

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение ИАПФ спираприла, фозиноприла и эналаприла в комплексной терапии больных мужского пола с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: мужской пол, наличие у больных ИБС и документированной ХОБЛ средней тяжести по показателю объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) согласно Рекомендациям ЕРО (Европейского респираторного общества) (хронического обструктивного бронхита вне обострения). У всех больных зарегистрирована АГ I-III степеней тяжести, в той или иной степени скорректированная предшествующим применением АК.

Критерии исключения: сопутствующая бронхиальная астма, ХОБЛ тяжелой степени, СН III стадии, тяжелые сахарный диабет, заболевания печени, почек, крови.

Больные с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ были распределены случайным образом на три группы. Проведено сравнительное 12-недельное проспективное исследование влияния оригинальных ИАПФ спираприла (Квадроприл[®], ПЛИВА, Хорватия) – n=22; фозиноприла (Моноприл[®], Бристол-Майерс Сквипб, США) – n=24; эналаприла (Ренитек[®], Мерк Шарп и Доум, Швейцария) – n=43, в комплексной терапии 89 пациентов мужского пола (средний возраст $52,4 \pm 7,8$ лет) с сочетанием хронических форм ИБС и ХОБЛ средней степени тяжести (хронического обструктивного бронхита в стадии ремиссии), на систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), среднее давление в легочной артерии (СДЛА), состояние эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и эндотелий-независимой (ЭНЗВД) вазореактивности, параметры гемореологии – гематокрит, фибриноген, количество тромбоцитов, степень бронхиальной обструкции по

ОФВ₁ и качество жизни (КЖ). Показатели исследовали до и через 3 месяца применения ИАПФ. В исследование вошли больные, получавшие в качестве антиангинальных и антигипертензивных препаратов пролонгированные АК – нифедипин 20 мг/сут., ингаляционные м-холиноблокаторы – ипратропиум бромид до 160 мкг/сут., антиагреганты – 75-100 мг/сут. АК, м-холиноблокаторы и антиагреганты пациенты получали до начала лечения ИАПФ в течение ≥ 6 месяцев. В период наблюдения не использовали системные противовоспалительные и антимикробные препараты, что позволило оценить влияние ИАПФ на уровень фибриногена.

ИАПФ обследованным пациентам не назначали в течение ≥ 6 месяцев до начала обследования. Дозы сравниваемых ИАПФ, установленные в начале лечения, в процессе наблюдения не менялись.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью аппарата «Spacelabs Medical» (США) с определением средних показателей САД и ДАД.

Показатели центральной и легочной гемодинамики, в т.ч. СДЛА, а также ЭЗВД и ЭНЗВД определяли с помощью ультразвукового аппарата «Acuson Sequoia» (США). В исследовании ЭЗВД использовали окклюзионную пробу, предложенную Celermajer D, et al. 1997, доплерографическим методом [9]. Для оценки ЭНЗВД плечевой артерии применяли пробу с нитроглицерином [9].

Изучали функцию внешнего дыхания (ФВД), используя программы спирометрии диагностического комплекса «Jager Master Lab» (Германия) и спирограф «Fucuda» (Япония). Динамику степени обструкции оценивали по ОФВ₁.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) выполняли на системе холтеровского анализа ЭКГ «Astrocard R Holtersystem-2F».

Гемореологические показатели исследовали традиционными методами.

КЖ оценивали по методике Short Form (SF)-36, применяя опросник MOS SF-36 Health Survey Version 1.0 (2000). Анкетирование проводилось до начала лечения и через 12 недель после лечения ИАПФ. Полученные результаты обрабатывали по специальной компьютерной программе MAP-R for Windows.

Статистический анализ выполнен с помощью программ «Statistica 6.0». Динамику показателей внутри групп в процессе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для выявления достоверности между группами использовали критерий χ^2 , множественные сравнения проводили с помощью непараметрических критериев Ньюмена–Кейлса и Данна.

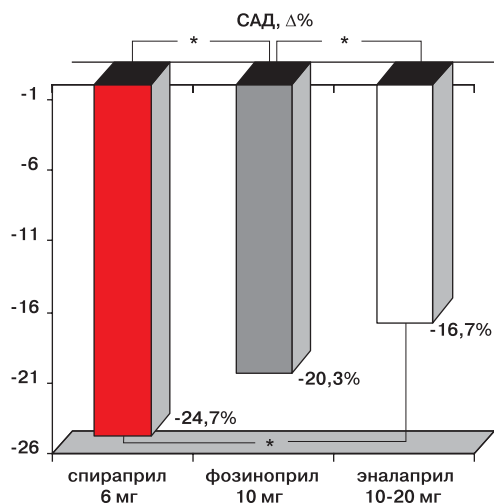
Результаты и обсуждение

Влияние ИАПФ спираприла, фозиноприла, эналаприла на системное АД у больных при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ

Сравнительная характеристика ИАПФ у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ показала, что спираприл и фозиноприл обладают преимуществами по сравнению с эналаприлом у данной категории больных в отношении влияния на САД (рисунок 1) и ДАД (рисунок 2).

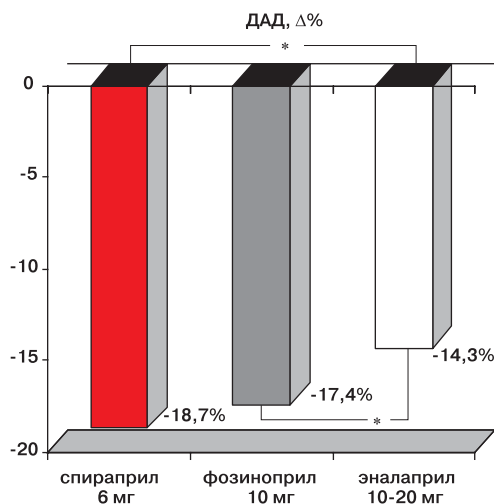
Отмечено снижение САД через 3 месяца применения спираприла на $24,7 \pm 1,6\%$, фозиноприла – на $20,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), эналаприла – на $16,7 \pm 0,9\%$ ($p < 0,01$).

Влияние спираприла на ДАД было сопоставимо с действием фозиноприла. Применение спираприла в течение 3 месяцев сопровождалось снижением ДАД на $18,7 \pm 1,1\%$, фозиноприла – на $17,4 \pm 0,9\%$ по сравнению с исходным уровнем. Среднетерапевтические дозы эналаприла снижали ДАД у больных с сочетанной патологией за этот же период времени на $14,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$).



Примечание: Δ – степень изменения показателя (%); * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Рис. 1 Влияние спираприла, фозиноприла и эналаприла на САД через 3 месяца применения у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.



Примечание: Δ – степень изменения показателя (%); * - $p < 0,05$.

Рис. 2 Влияние спираприла, фозиноприла и эналаприла на ДАД через 3 месяца применения у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.

Влияние спираприла, фозиноприла, эналаприла на СДЛА у больных при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ

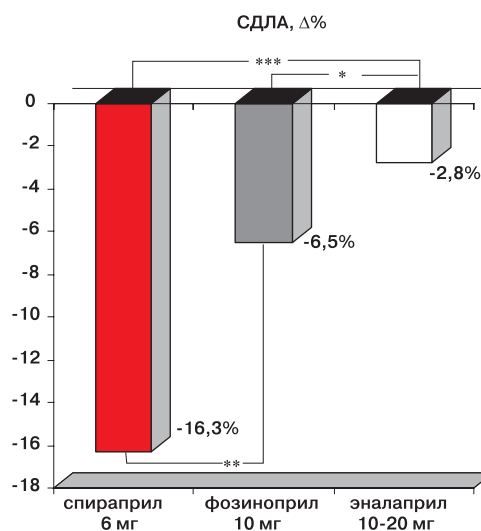
ЛГ встречается у 40% больных ХОБЛ и зависит от функциональных изменений респираторной системы. Основной причиной ЛГ при ХОБЛ является артериальная гипоксемия. Кроме того, в развитии и поддержании повышенного давления в малом круге кровообращения играют роль: гиперкапния и ацидоз, сопровождающиеся увеличением сердечного выброса; увеличение гематокрита и вязкости крови вследствие вторичной полицитемии; эндотелиальная дисфункция с нарушением продукции эндотелием эндогенных релаксирующих факторов: оксида азота (NO), простациклина (PGI₂) и простагландина (PGE₂) [5,6,10]. При сочетании ИБС и ХОБЛ в поддержание ЛГ вносит вклад диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), вызванная снижением релаксирующих свойств миокарда вследствие ишемической кардиомиопатии [5].

Проспективное исследование влияния ИАПФ на состояние легочной гемодинамики у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ показало, что спираприл в большей степени снижает СДЛА, чем фозиноприл и эналаприл. Через 3 месяца применения спираприла у данной категории пациентов отмечено уменьшение СДЛА на $16,3 \pm 0,9\%$, в то время как при лечении фозиноприлом за этот период времени уровень ДЛА упал на $6,5 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$), при лечении эналаприлом только на $2,8 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 3).

Влияние ИАПФ спираприла, фозиноприла и эналаприла на состояние вазореактивности плечевой артерии у больных при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ

Сравнительное параллельное исследование показало, что применение ИАПФ спираприла и фозиноприла в комплексной терапии больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ сопровождается улучшением ЭЗВД и ЭНЗВД (таблица 1).

Улучшение ЭЗВД у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ было выражено в большей степени при назначении спираприла и фозиноприла, чем эналаприла. Нитроглицерин-индуцированная ЭНЗВД увеличивалась в большей степени при лечении спираприлом, чем фозиноприлом и эналаприлом.



Примечание: Δ – степень изменения показателя (%); * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Рис. 3. Динамика СДЛА через 3 месяца применения спираприла, фозиноприла и эналаприла у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.

Влияние спираприла, фозиноприла и эналаприла на гемореологические показатели у больных при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ

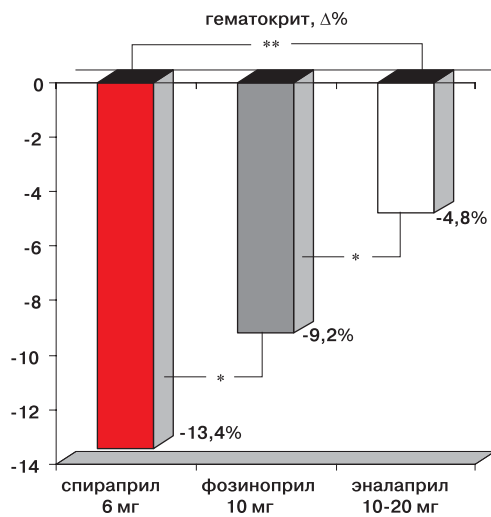
Альвеолярная гипоксия способствует повышению гематокрита вследствие вторичного эритроцитоза и тромбоцитоза с увеличением склонности к тромбообразованию. Высокая вязкость крови, способность к спонтанной

Таблица 1

Степень изменения (Δ%) диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии во время пробы Celermajer D и пробы с нитроглицерином через 3 месяца лечения спираприлом, фозиноприлом и эналаприлом больных ИБС с сочетанием ХОБЛ и АГ (M±SD)

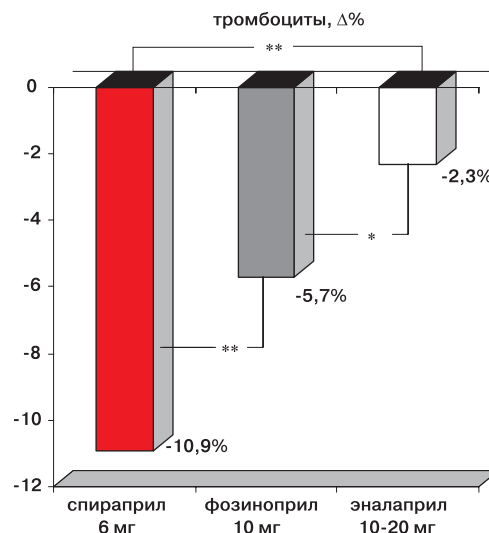
Показатель	Спиреприл (Квадроприл®) (n=22)	Фозиноприл (Моноприл®) (n=24)	Эналаприл (Ренитек®) (n=43)
ЭЗВД			
ΔD, %	10,7±2,3*	9,3±1,8*	6,9±1,1*^#
ЭНЗВД (ΔD), %	9,15±0,34*	7,62±0,34*^	5,92±0,51*^#
ЭЗВД ΔVvol, %	298±34*	236±53*^	197±39*^#
ЭНЗВД ΔVvol, %	73,6±25,6*	67,7±28,4*^	61,3±26,9*^

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения по критерию Вилкоксона; ^ - $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к спираприлу; # - $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к фозиноприлу.



Примечание: Δ – степень изменения показателя (%); * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Рис. 4 Динамика показателя гематокрита через 3 месяца применения спираприла, фозиноприла и эналаприла у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.



Примечание: Δ – степень изменения показателя (%); * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Рис. 5 Динамика показателя содержания тромбоцитов через 3 месяца лечения спираприлом, фозиноприлом и эналаприлом у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ

агрегации ухудшают кислород-транспортную функцию крови и сопровождаются повышением АД, поскольку требуют больших усилий по перемещению потока крови в кровеносном русле [11]. Среди ИАПФ дезагрегационная эффективность наиболее выражена у спираприла и превосходит таковую в четыре раза, установленную для эналаприла и каптоприла [12]. Фозиноприл также обладает хорошей дезагрегационной активностью, однако уступает в этом отношении спираприлу [12].

По данным настоящего исследования через 3 месяца применения спираприла отмечено снижение гематокрита на $13,4 \pm 0,5\%$, фозиноприла – на $9,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), эналаприла – на $4,8 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$) от исходного уровня (рисунок 4).

В отношении содержания тромбоцитов в периферической крови отмечена такая же тенденция. Наибольшее уменьшение количества тромбоцитов наблюдается при лечении спираприлом – $10,9 \pm 0,6\%$. Терапия фозиноприлом сопровождалась снижением тромбоцитов на $5,7 \pm 0,3\%$ ($p < 0,01$), эналаприлом – на $2,3 \pm 0,3\%$ ($p < 0,01$) через 3 месяца применения (рисунок 5).

Регресс образования эритроцитарных агрегатов под действием ИАПФ связывают в основном с двумя факторами: падением гид-

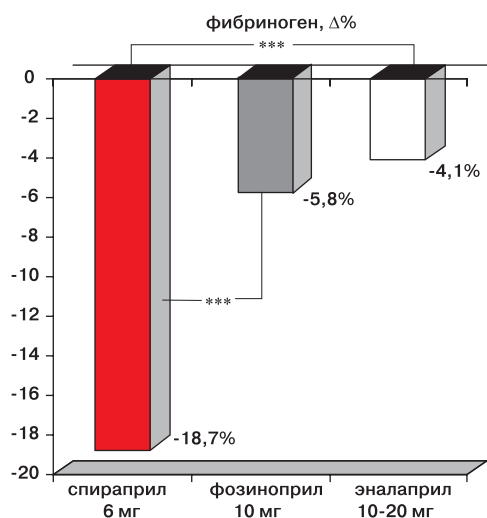
ростатического давления в микрососудах вследствие медикаментозной системной гипотензии и последующей гемодилюции, обусловленной усилением реабсорбции жидкости в почках; и с уменьшением в крови фибриногена, который фиксирует эритроцитарные агрегаты. Наиболее выраженное снижение фибриногена наблюдалось при лечении спираприлом [12].

Сравнительная характеристика ИАПФ в проведенном исследовании у больных при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ также показала отчетливые преимущества спираприла в плане снижения фибриногена (рисунок 6).

Через 3 месяца терапии спираприлом уровень фибриногена упал на $18,7 \pm 2,1\%$, фозиноприлом – на $5,8 \pm 0,3\%$ ($p < 0,01$), эналаприлом – на $4,1 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$).

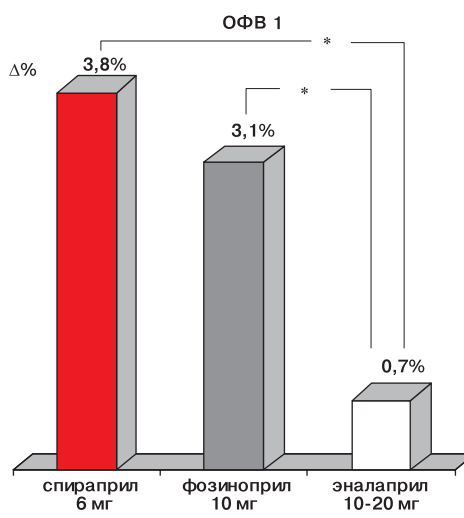
Показатели ФВД у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ при лечении ИАПФ спираприлом, фозиноприлом и эналаприлом

Назначение большинства ИАПФ больным при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ часто ограничено появлением таких побочных эффектов как кашель вследствие высвобождения брадикинина. Оценить эти побочные эффекты у больных с хронической бронхолегочной патологией достаточно сложно, поскольку данные симптомы являются прямыми клинически-



Примечание: Δ – степень изменения показателя (%); *** – $p < 0,001$.

Рис. 6 Динамика содержания фибриногена через 3 месяца лечения спираприлом, фозиноприлом и эналаприлом у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.



Примечание: Δ – степень изменения показателя (%); * – $p < 0,05$.

Рис. 7 Динамика степени изменения ОФВ₁ (Δ%) через 3 месяца применения спираприла, фозиноприла и эналаприла у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.

ми проявлениями хронической бронхолегочной инфекции, и определить, обусловлены они обострением заболевания или действием ИАПФ, не всегда представляется возможным.

Увеличение ОФВ₁ через 3 месяца комплексной терапии было выражено в большей степени у пациентов с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ, которые получали спираприл и фозиноприл в комплексном лечении, наряду с м-холинблокаторами и АК, чем при использовании эналаприла (рисунок 7).

Побочные эффекты при лечении ИАПФ спираприлом, фозиноприлом и эналаприлом больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ

В процессе лечения усиление кашля отмечено у 2 из 22, больных, принимавших спираприл, у 2 из 24 пациентов на фоне фозиноприла и у 8 из 43 больных ($p < 0,05$), лечившихся эналаприлом. Другие побочные эффекты при терапии ИАПФ больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ отсутствовали.

Показатели КЖ больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ при лечении ИАПФ спираприлом, фозиноприлом и эналаприлом

В группах больных, получавших спираприл и фозиноприл, отмечено достоверное улучшение показателей КЖ уже через 3 месяца применения. Особенно хорошие результаты получены при комплексной терапии ИАПФ

спираприлом (Квадроприлом®), применение которого в течение 3 месяцев сопровождалось достоверным улучшением показателей психического состояния (ΔMH) = $18,9 \pm 2,4\%$, физического (ΔRF) = $10,5 \pm 1,1\%$ и социального (ΔSF) = $5,4 \pm 0,4\%$ функционирования.

Комплексная терапия с использованием фозиноприла (Моноприла®) сопровождалась менее выраженным улучшением показателей, отражающих КЖ – ΔMH = $12,8 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$); ΔRF = $6,5 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$); ΔSF = $4,4 \pm 0,2\%$. Показатели физического и психического состояния, а также социального функционирования при назначении эналаприла (Ренитека®) за 12-недельный период применения улучшились незначительно: ΔRF = $3,6 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$); ΔMH = $6,4 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$); ΔSF = $2,3 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$).

Применение ИАПФ спираприла, фозиноприла и эналаприла в различной степени влияет на ЭЗВД и ЭНЗВД, легочную гемодинамику, показатели гемореологии и состояние бронхообструкции у пациентов с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ.

В комплексной терапии больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ спираприл обладает клиническими преимуществами перед фозиноприлом и эналаприлом, поскольку в большей степени снижает ДЛА, способс-

твует восстановлению функции эндотелия и ЭНЗ вазореактивности, уменьшает содержание фибриногена, гематокрита и тром-

боцитов, что улучшает КЖ этой категории пациентов уже через 3 месяца применения спираприла.

Литература

- 1 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: STT 2004; 606 с.
- 2 Задионченко В.С., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. и др. Артериальная гипертония у больных хроническими обструктивными болезнями легких: функциональные особенности, выбор терапии. Кардиоваск тер профил 2004; 4: 33-42.
- 3 Хамидов Н.Х., Розина А.А., Беккер О.М. Особенности атеросклероза при хронических неспецифических заболеваниях легких. Здравоохр Таджикистана 1981; 1: 51-4.
- 4 Гросу А.А., Штырбул А.А., Шевченко Н.М. Нарушения сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер архив 1988; 12: 133-6.
- 5 Попова М.А. Клиника, патогенетические особенности, диагностика и лечение инфаркта миокарда на фоне хронических заболеваний органов дыхания в условиях высоких широт. Автореф дисс докт мед наук. Томск 2003.
- 6 Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Ж серд недостат 2002; 3: 144-8.
- 7 Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. По общ. ред Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. Москва «Литерра» 2001; 41-52, 241, 305, 352-3.
- 8 Серебрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте. Коррекция выявленных нарушений. Санкт-Петербург 1998.
- 9 Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of symptomatic subject relates to coronary risk factors and their interaction. JACC 1994; 24: 1468-74.
- 10 Gossage JR, Christman BW. Mediators of acute and chronic pulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med 1994; 15: 453-62.
- 11 Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. Москва ЗАО «Изд-во БИНОМ» 2000; 512 с.
- 12 Якусевич В.В. Новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл: клинические исследования. Практик врач 2001; 20(2): 56-8.

Поступила 16/02-2006

Взаимосвязь психологических особенностей личности, некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и показателей гемодинамики головного мозга в зависимости от 10-летнего прогноза развития гипертонической болезни у молодых мужчин

В.В. Белов, В.С. Правило

Челябинская государственная медицинская академия. Челябинск, Россия

Psychological personality traits, some cardiovascular risk factors, and cerebral hemodynamics: their association in regard to 10-year risk of arterial hypertension in young men

V.V. Belov, V.S. Pravilo

Chelyabinsk State Medical Academy. Chelyabinsk, Russia

Цель. Изучить взаимосвязи между факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – повышенным индексом массы тела (ИМТ), гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), увеличенным общим холестерином (ОХС) сыворотки крови, злоупотреблением алкоголем, психологическими показателями и характеристиками гемодинамики головного мозга у здоровых мужчин 20-29 лет в зависимости от 10-летнего прогноза развития артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. В ходе 10-летнего наблюдения 886 изначально здоровых мужчин 20-29 лет АГ заболело 80 человек (9%). По тесту многостороннего исследования личности (СМИЛ) кластерным анализом получены 2 психологически разнородные группы. Влияние ФР, психологических особенностей на частоту развития АГ изучалось с использованием регрессионного анализа.

Результаты. По профилю СМИЛ группы отличались шкалами коррекции, пессимистичности, ригидности, тревожности, индивидуалистичности и интроверсии. На возникновение АГ влияли: наличие описанных черт личности, потребление алкоголя, ИМТ, ОХС, наследственность по ССЗ, ГЛЖ, дистония сосудов головного мозга и низкая физическая активность (НФА) вне работы. Со шкалами СМИЛ коррелировали потребление алкоголя, ИМТ и ОХС.

Заключение. Выявлены психологические особенности личности, которые можно рассматривать как ФР АГ у мужчин 20-29 лет. ФР ССЗ, параметры РЭГ можно разделить на сопряженные с психологическим реагированием – потребление алкоголя, ИМТ, ОХС, и независимые – наследственность по ССЗ, ГЛЖ, дистония сосудов головного мозга и НФА вне работы.

Ключевые слова: артериальная гипертония, психологические особенности, гемодинамика головного мозга, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Aim. To study associations among risk factors (RF) of cardiovascular disease (CVD) (increased body mass index, BMI; left ventricular hypertrophy, LVH; increased serum level of total cholesterol, TCH; alcohol abuse), psychological traits and cerebral hemodynamics parameters in healthy men aged 20-29 years, in regard to 10-year risk of arterial hypertension (AH) development.

Material and methods. During 10-year follow-up, among 886 initially healthy males aged 20-29 years, AH developed in 80 (9%). According to Multiphasic Personality Inventory (MPI), two psychologically different groups were identified. FR and psychological trait effects on AH incidence were studied in regression analysis.

Results. By MPI profile, two groups were different in scales of correction, pessimism, rigidity, anxiety, individualism, and introversion. AH incidence was affected by: personality traits mentioned above, alcohol intake, BMI, TCH, CVD in family anamnesis, LVH, cerebral vascular dystonia, low physical activity out of work. MPI scales correlated with alcohol intake, BMI, and TCH.

Conclusion. Identified psychological personality traits could be regarded as AH RF in men aged 20-29 years. CVD RF and rheoencephalography parameters might be divided into psychological reactivity-related (alcohol intake, BMI, TCH), and unrelated (CVD in family anamnesis, cerebrovascular dystonia, and low physical activity out of work).

Key words: Arterial hypertension, psychological traits, cerebral hemodynamics, risk factors of cardiovascular disease.

Заболевания сердца и сосудов в экономически развитых странах — самая частая причина смерти. Традиционно к соматическим факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относят неправильное питание, ожирение, курение и злоупотребление алкоголем, в которых, по мнению ряда авторов, отражаются особенности личности [1]. В настоящее время активно изучается взаимосвязь, существующая между изменениями мозгового кровотока и артериальной гипертензией (АГ) [2].

Целью настоящей работы стало исследование взаимосвязи между ФР ССЗ, психофизиологическими, психологическими показателями и параметрами гемодинамики головного мозга у здоровых мужчин 20-29 лет в зависимости от 10-летнего прогноза развития гипертонической болезни.

Материалы и методы

С 1988г проводится мониторинг 1256 мужчин 20-29 лет, признанных комиссией врачей здоровыми и годными к работе в структуре оперативных служб УВД. Исследование включало опрос, физикальное, биохимическое и инструментальное обследования, а также тестирование методом многостороннего исследования личности (СМИЛ) [3]. Оценивались следующие ФР ССЗ: индекс курения (ВОЗ, 1999), низкая физическая активность (НФА) на работе и вне работы [4], избыточное потребление соли, алкоголя, отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца (ИБС) и/или АГ (ДАГ I); измерялось артериальное давление (АД), определялись концентрации общего холестерина (ОХС) сыворотки крови по методу Иса ST-Dodica C-Joanovici Z [5]. При анализе электрокардиограммы (ЭКГ) гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) считали диагностированной при наличии одного из критериев Sokolow M и Lyon Th 1988 (рассчитывали по формуле: $SN1 + RV6$), Корнельский вольтажный индекс (рассчитывали по формуле: $RAVL + SV3$) З.И.Янушкевичуса и З.И.Шилинсайте 1999. Психофизиологическое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями [6] и предусматривало изучение переключения внимания с использованием двухцветной цифровой таблицы Шульге-Платонова; учитывалось количество сделанных ошибок. Уровень интеллектуального развития оценивали по прогрессивным матрицам Равена. Изучали тип реакции АД на физическую нагрузку (ФН) [7]. Лица, у которых по данным СМИЛ значения шкал > 70 Т баллов, были исключены из анализа. Реоэнцефалографию (РЭГ) выполняли по общепринятой методике [8]. Скорость кровотока и эластичность стенки сосуда определяли по времени восходящей части реографической волны (α). Пульсовое кровенаполнение сосудов (ПКС) головного мозга оценивали по реографическому индексу. Тонус сосудов головного мозга (ТСМ, в %) определяли как отношение амплитуды второй систолической волны к амплитуде первой.

В результате промежуточного скрининга, проводившегося через 10 лет, полные сведения удалось получить о

886 мужчинах (70,5%). За указанный промежуток времени АГ заболело 80 человек (9%).

Для изучения роли психологического фактора в развитии АГ все обследуемые были разделены на две группы, отличающиеся по профилям СМИЛ. Результаты кластерного анализа (метод К-средних) представлены в таблицах 1, 2. Для выяснения особенности влияния ФР хронических заболеваний, психофизиологических и реоэнцефалографических показателей на развитие АГ, в зависимости от психологического фактора, в выделенных кластерах был применен метод логистической регрессии (таблица 3). Для анализа взаимосвязей влияющей переменной с комплексом показателей применяли канонический анализ и рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. При сравнении средних показателей двух выборок использовали критерий Манна-Уитни. Все значения представлены в виде: среднее и 95% доверительный интервал (ДИ). Все вычисления были выполнены с помощью программы «Statistica v5.5».

Таблица 1

Частота возникновения АГ в кластерах, полученных в результате кластерного анализа

	Заболевшие АГ, n (%)	Оставшиеся здоровыми, n (%)	Всего
I кластер	55 (12,44%)	387 (87,56%)	442
II кластер	25 (5,26%)	450 (94,74%)	475
Всего	80	837	917

Результаты

В I группе («АГ»), выделенной в результате кластерного анализа, АГ была распространена достоверно чаще; большинство оставшихся здоровыми попали во 2 группу («Здоровые») ($\chi^2=14,82$; $p=0,0001$). Относительный риск АГ в течение 10-летнего периода при наличии психологических факторов I группы составил 2,36 (1,5; 3,73), популяционный атрибутивный риск — 39,7% (22,9; 50,3).

Показатели СМИЛ в выделенных группах представлены в таблице 2. Значения шкал в полученных профилях не достигали уровня акцентуации и психопатии, что позволило рассматривать каждую личность в обоих кластерах в рамках психологической нормы.

Из сопоставления профилей СМИЛ следует, что заболевшие АГ, относящиеся к I кластеру, имели достоверное и клинически значимое преобладание шкал гипостенического типа реагирования в сочетании с ригидностью, по сравнению с незаболевшими; у заболевших АГ в структуре II кластера наблюдался смешанный тип реагирования.

В комплекс значимых факторов вошли (таблица 3) показатели липидного обмена, данные РЭГ, физическая активность, ГЛЖ,

Таблица 2

Средние показатели шкал СМЛ в изучаемых нозологиях

шкала	кластер	Здоровые + АГ			Здоровые			АГ		
		М	95% ДИ		М	95% ДИ		М	95% ДИ	
SL	1	49,88	49,22	50,55	49,95	49,24	50,66	49,40	47,50	51,30
	2	49,00	48,34	49,67	48,85	48,17	49,53	51,56	48,53	54,59
SF	1	49,33	48,53	50,12	48,60 ⁴	47,76	49,44	54,44 ³	52,30	56,58
	2	49,07	48,32	49,83	49,30 ⁵	48,52	50,08	45,36	42,25	48,47
SK	1	53,61	52,88	54,33	54,01	53,24	54,77	50,80 ³	48,61	52,99
	2	53,87	53,14	54,60	53,74	52,98	54,51	56,04	53,76	58,32
S1	1	49,75	49,28	50,22	49,64	49,14	50,14	50,51	48,99	52,03
	2	49,51	49,01	50,01	49,48	48,97	49,99	50,00	47,52	52,48
S2	1	52,24 ¹	51,64	52,83	52,02	51,39	52,65	53,76 ³	52,00	55,53
	2	150,63	50,05	51,22	50,79	50,19	51,39	48,00	45,53	50,47
S3	1	49,11	48,59	49,64	48,96	48,40	49,53	50,16	48,74	51,58
	2	49,75	49,15	50,34	49,82	49,21	50,43	48,48	45,99	50,97
S4	1	51,01	50,40	51,62	50,73	50,10	51,36	53,00	50,99	55,01
	2	51,76	51,11	52,40	51,83	51,17	52,49	50,48	47,56	53,40
S5	1	48,87	48,14	49,60	48,47 ^{2,4}	47,67	49,26	51,69	49,99	53,39
	2	50,16	49,36	50,96	50,20	49,37	51,02	49,56	46,37	52,75
S6	1	50,36	49,67	51,06	49,77 ^{2,4}	49,05	50,49	54,55 ³	52,24	56,85
	2	51,51	50,83	52,19	51,83 ⁵	51,13	52,53	46,08	43,43	48,73
S7	1	56,20	55,56	56,84	55,33 ⁴	54,67	56,00	62,29 ³	60,62	63,97
	2	55,38	54,83	55,93	55,51	54,94	56,08	53,20	50,96	55,44
S8	1	52,06	51,40	52,72	51,72 ⁴	51,02	52,41	54,49 ³	52,40	56,58
	2	52,31	51,69	52,93	52,49	51,86	53,12	49,36	46,37	52,35
S9	1	56,42	55,81	57,03	56,30	55,65	56,95	57,25	55,56	58,95
	2	56,75	56,16	57,34	56,50 ⁵	55,89	57,11	60,88	58,38	63,38
S0	1	44,67	43,98	45,37	44,23 ⁴	43,49	44,98	47,76 ³	45,84	49,68
	2	43,50	42,86	44,14	43,71 ⁵	43,05	44,37	40,00	37,50	42,50

Примечание: ¹ – достоверная разница ($p < 0,05$) между I и II кластерами в группе «Здоровые+АГ»; ² – I и II кластерами в группе «Здоровые»; ³ – I и II кластерами в группе «АГ»; ⁴ – между группами «Здоровые» и «АГ» в I кластере; ⁵ – «Здоровые» и «АГ» во II кластере.

употребление алкоголя, отягощенная наследственность по ССЗ и положительная гипертензионная проба на ФН. В число наиболее значимых факторов в обоих кластерах вошли показатели РЭГ, наследственность по ССЗ и ОХС.

Отличия по составу влияющих факторов на развитие АГ наблюдались только по индексу массы тела (ИМТ), который имел значение в кластере с большей частотой АГ. Достоверная связь ИМТ со шкалами СМЛ (6, 8 и К) была обнаружена только среди заболевших АГ I кластера: $\text{canonical } R = 0,62$ ($p = 0,0433$). Таким образом, можно сделать вывод о психологической ассоциации изменения ИМТ у более подверженных АГ.

В обоих кластерах наибольшее значение в развитии АГ имели особенности мозговой гемодинамики – параметры РЭГ: ТСМ и ПКС. Эти характеристики кровоснабжения головного мозга имели противоположное прогностическое влияние: увеличение ТСМ ассо-

циировалось с появлением АГ, в то время как повышенное ПКС оказалось фактором антириска АГ.

При сравнении интеркорреляционных связей характеристик РЭГ были получены результаты, показывающие принципиальное отличие мозговой гемодинамики при двух прогнозах здоровья. Среди заболевших АГ в обоих кластерах имелись одинаковые достоверные интеркорреляционные связи: $\alpha\text{-ТСМ} - R = -0,77$ ($p = 0,002$) и $-0,86$ ($p = 0,0012$) соответственно; $\alpha\text{-ПКС} - R = 0,69$ ($p = 0,004$) и $0,67$ ($p = 0,0003$). Среди оставшихся здоровыми эти взаимосвязи были иные: $\alpha\text{-ТСМ} - R = 0,27$ ($p = 0,002$) и $0,18$ ($p = 0,004$) соответственно; $\alpha\text{-ПКС} - R = 0,36$ ($p = 0,0023$) и $0,35$ ($p = 0,0045$), ПКС-ТСМ – $R = 0,47$ ($p = 0,0044$) и $0,46$ ($p = 0,0001$).

В обоих кластерах по результатам логической регрессии существенную роль в развитии АГ играл исходный уровень ОХС. При каноническом анализе у заболевших АГ из I кластера была получена достоверная корр-

Оценки параметров логистической регрессии в прогнозировании АГ

I кластер (R ² =84,0%)						
	B	χ^2 Wald	p	ОШ	95% ДИ	
ТСМ (РЭГ)	0,86	28,66	0,000000	2,36	2,01	2,77
Употребление алкоголя	-2,76	22,00	0,000003	0,06	0,03	0,11
ПКС (РЭГ)	-2,51	17,38	0,000031	0,08	0,04	0,15
ОХС	0,75	16,50	0,000049	2,11	1,76	2,54
Наследственность по ССЗ	1,18	11,64	0,000646	3,25	2,30	4,60
Физ. активность на работе	0,30	11,49	0,000700	1,36	1,24	1,48
Физ. активность дома	-1,08	10,09	0,001491	0,34	0,24	0,48
ИМТ	0,42	9,49	0,002069	1,52	1,32	1,73
Тип реакции АД на физ.нагр.	1,49	5,60	0,017992	4,44	2,36	8,34
ГЛЖ (ЭКГ)	1,49	5,00	0,025380	4,44	2,28	8,65
Constant	-50,91	27,03	0,000000			
II кластер (R ² =83,1%)						
	B	χ^2 Wald	p	ОШ	95% ДИ	
Наследственность по ССЗ	1,41	9,54	0,002009	4,11	2,60	6,51
ПКС (РЭГ)	-4,39	9,27	0,002330	0,01	0,00	0,05
ТСМ (РЭГ)	0,37	8,84	0,002940	1,44	1,27	1,63
Тип реакции АД на физ.нагр.	3,53	8,46	0,003626	34,22	10,16	115,28
ОХС	2,25	7,20	0,007304	9,52	4,11	22,06
Употребление алкоголя	-3,08	3,80	0,051293	0,05	0,01	0,22
Физ. активность на работе	0,28	3,33	0,068157	1,33	1,14	1,55
Физ. активность дома	-0,87	3,05	0,080635	0,42	0,26	0,69
ГЛЖ (ЭКГ)	1,65	2,75	0,097289	5,22	1,93	14,15
Constant	-24,80	9,33	0,002260			

Примечание: ОШ – отношение шансов.

ляция ОХС со шкалами 7, 4 и К теста СМИЛ и тестом Равена – canonical R=0,74 (p=0,037). Шкалы СМИЛ имели значимые канонические веса – 0,79; 0,69 и 0,54 соответственно, тест Равена – 0,59. У оставшихся здоровыми из I кластера с уровнем ОХС наибольшую связь имела только шкала 7 (вес – 0,4), canonical R=0,42 (p=0,00001). Для заболевших из II кластера canonical R ОХС и психофизиологическими показателями составил 0,92 (p=0,049). Значимыми весами обладали: тест Равена (2,48), ошибки при исследовании внимания (-1,02); шкала 6 (1,22); шкала 7 (1,0); шкала 8 (-0,89). Среди оставшихся здоровыми во II кластере наиболее тесно была связана шкала 3 (вес – 0,6), canonical R=0,32 (p=0,046).

Употребление алкоголя оказалось отрицательным прогностическим фактором АГ в обоих кластерах. В I кластере среди заболевших коэффициент канонической корреляции количества потребляемого алкоголя со шкалой 8 (вес – 0,62) и ошибками при исследовании внимания (вес – 0,62) составил 0,77 (p=0,012). Во II кластере у заболевших АГ количество алкоголя коррелировало со шкалами 7 (вес 0,72) и 0 (0,72) – canonical R=0,97 (p=0,031). Таким

образом, выраженность черт индивидуальности, тревожности и экстравертированности, степень переключения внимания положительно коррелирует с потреблением алкоголя и отрицательно с риском заболеть АГ.

Сильное положительное влияние на вероятность заболеть АГ в обоих кластерах оказали отягощенная наследственность по ССЗ и ГЛЖ. Оба показателя не были достоверно связаны с другими изучаемыми факторами.

Антагонистическую пару в 10-летнем прогнозе развития АГ составили условия высокой физической активности. Большая интенсивность домашних работ ассоциировалась с низким риском АГ, в то время как на работе – с высоким. Оба показателя не были достоверно связаны с другими исследуемыми факторами.

Обсуждение

С помощью кластерного анализа был выделен комплекс психологических черт, при котором существует высокая вероятность заболеть АГ. Следуя данным таблицы 1 в профиле заболевших из I кластера имеется достоверное и клинически значимое преобладание шкал гипостенического типа реагирования в соче-

тании с ригидностью. Находят клиническую значимость для заболевших АГ таких предикторов, как пессимизм, сниженная самооценка и высокий уровень тревожности [9]. У людей с транзиторной АГ отмечают выраженную тревожность и ригидность аффекта [10].

Среди лиц II кластера частота АГ была меньше, чем в I. У заболевших АГ этого кластера наблюдался смешанный тип реагирования – сочетание гипо- и гиперстенического реагирования. По соотношению шкал профиль был наиболее близок к психастеническому, но по абсолютным значениям не достигал уровня акцентуации. Смешанный тип психологического реагирования у заболевших АГ наблюдали другие исследователи [11].

Повышенный уровень ригидности, гипостении и психастении у заболевших АГ в обеих группах выражается тенденцией к повышенной устойчивости аффективно окрашенных переживаний и неуверенности в себе. В поведении это проявляется выраженным стремлением к повышению собственной значимости [3]. Исследования [12,13] показали, что проблемы, связанные с вопросом социальной иерархии, выступают в качестве психоэмоциональных стрессовых факторов, приводящих к развитию АГ. Была описана модель профессиональной нагрузки «требования-контроль» («Job strain model»). Согласно этой модели, у лиц, которым предъявляются повышенные требования, присутствует 3-кратное повышение риска АГ [14].

Среди заболевших АГ I кластера была найдена корреляция ИМТ с ригидностью, индивидуальностью и стремлением к коррекции. В поведении это проявляется в выраженном стремлении к повышению собственной значимости [3]. В то же время у больных с ожирением имеет место стремление к поддержанию избыточной МТ как средства защиты от глубокого чувства недостаточности: будучи массивным и внушительным, человек кажется себе более сильным и защищенным.

Изменения концентрации ОХС были тесно связаны с психофизиологическими показателями во всех группах, но имелись качественные отличия. Если у оставшихся здоровыми обоих кластеров уровень ОХС коррелировал с одной шкалой СМЛ, то для заболевших эта связь была более многообразна. У заболевших АГ отмечена корреляция как со шкалами гиперстенического, так и гипостенического реа-

гирования, а также связь с уровнем интеллекта и памятью.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у лиц с АГ имеется более богатый набор связей психофизиологических реакций и содержания ОХС. Нашла подтверждение взаимосвязь стресса и процесса атерогенеза [16]. Полученные данные согласуются с тем, что «гиперхолестеринемия является метаболическим выражением стресса» [17].

Потребление алкоголя коррелировало с психофизиологическими параметрами и показателями СМЛ только среди лиц I кластера. Для заболевших АГ степень потребления алкоголя ассоциировалась с индивидуальностью и количеством ошибок при исследовании памяти, а среди оставшихся здоровыми – с социальной интроверсией и уровнем тревожности. Подобную ассоциацию употребления алкоголя и личностных особенностей по чертам индивидуальности и тревожности подтвердили другие авторы [18].

У оставшихся здоровыми, в отличие от заболевших АГ, в обоих кластерах все показатели тонуса, наполнения и эластичности сосудов были содружественны. На основании того, что показатели РЭГ не коррелировали достоверно со шкалами СМЛ можно судить об отсутствии взаимосвязи психологических особенностей и гемодинамики головного мозга в молодом возрасте.

ГЛЖ имела самостоятельное весомое значение в прогнозе АГ. Наличие ГЛЖ у лиц мужского пола обеспечивает высокую вероятность верного прогнозирования АГ [8]. ГЛЖ может быть следствием гиперсимпатикотонии и не ассоциироваться в первое время со стойким повышением АД [19]. При рассмотрении вопроса о соотношении АГ и ГЛЖ некоторые авторы приходят к выводу, что «речь идет о едином заболевании, при котором на передний план могут выходить различные проявления: либо АГ, либо ГЛЖ, либо сочетание этих двух симптомокомплексов» [20].

Повышение риска АГ при высокой физической активности на работе можно связать с характером труда сотрудников УВД, у которых повышенная физическая активность сочетается с выраженным психологическим напряжением, что, по данным ряда работ [21,22], является весомым фактором возникновения АГ.

Таким образом, из проведенного анализа следует, что имеет место определенная связь психологических особенностей личности с возникновением АГ. При различных личностных профилях наблюдается различная частота заболевания, по-видимому, это связано с разным уровнем воздействия стресса. Эмоциональный стресс как и аффективная сфера в целом, выполняет функцию основного моста, переброшенного между сомой и психикой, т.к. при эмоциях неизбежно происходят центральные и периферические вегетативные реакции [22].

Выводы

Определенные психологические особенности личности являются ФР АГ у мужчин 20-29 лет.

Литература

1. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. Москва «ГЭОТАР МЕДИЦИНА» 1999; 126 с.
2. Лебедева В. Д. Центральная гемодинамика по данным реоэнцефалографии при повышении артериального давления у человека. Ж эволюц биохим физиол 1994; 5: 714-6.
3. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения). Обнинск «Принтер» 1999; 175 с.
4. Марченко Е.Н., Кандор И.С., Розанов Л.С. Критерии классификации труда по степени тяжести и напряженности. Гиг труда проф забол 1972; 3: 4-12.
5. Ica ST, Dodica C, Joanovici Z. Einfache kontinierverfahren zur bestimmung der gesamtlipid des beta-lipoproteincholesterols, der beta-lipoprotein und des cholesterols. Z ges inn Med 1964; 7: 323-4.
6. Варламов В.А. Зубрилова И.С. Методические рекомендации по проведению психофизиологического обследования кандидатов на должность оперуполномоченных уголовного розыска. Москва 1986; 64 с.
7. Брудная Э.Н., Остапчук И.Ф. Методы функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы. Киев 1968; 176 с.
8. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография. Москва «Медицина» 1983; 276 с.
9. Гарганеева Н. П., Тетенев Ф. Ф., Семке В. Я., Леонов В. П. Артериальная гипертония как психосоматическая проблема. Клиническая медицина 2004; 1: 35-41.
10. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний. РМЖ 1998; 2: 43-9.
11. Пашерняк С.А. Стресс. Вегетозы. Психосоматика. Санкт-Петербург «А.В.К.» 2002; 38-63.
12. Kaplan GA, Keil JE: Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of literature. Circulation 1993; 88: 1973-98.
13. Siegrist J, Peter R, Junge A, et al. Low status control, high effort at work and ischemic heart disease: prospective evidence from blue collar men. Soc Sci Med 1990; 31: 1127-32.
14. Karasck RA, Baker D, Marsler F, et al. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. Am J Publ Hcarith 1981; 75: 696-705.
15. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматический больной на приеме у врача. Санкт-Петербург «Изд науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В.М.Бехтерева» 1994.
16. Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. BMJ 1997; 314: 553-7.
17. Горизонтов П.Л. Стресс и болезни. Гомеостаз. под ред. Горизонтова П.Л. Москва 1987; 428-58.
18. Ustun TE, Sartorius N. Public health aspects of anxiety and depressive disorders. Int Clin Psychopharmacol 1993; 8(15): 20.
19. Palatini P. Sympathetic Overactivity in Hypertension: A Risk Factor for Cardiovascular Disease. Curr Hypertens Reports 2001; 3(Suppl. 1): 53-9.
20. Tamargo J, Delpon E, Valenzuela C. Treatment of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Eur Heart J 1993; 14: 102-6.
21. Pickering TG, Devereux RB, James GD, et al. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. J Hypertension 1996; 14(Suppl. 5): 179-83.
22. Березанцев А.Ю. Психосоматические и соматоформные расстройства. Росс психиатр ж 2001; 3: 61-9; 4: 51-63.

Поступила 26 /10-2005

Результаты клинико-ангиографического сопоставления у пациентов с факторами риска коронарного атеросклероза

А. И. Коряков

Свердловская областная клиническая больница № 1. Екатеринбург, Россия

Clinico-angiographic parallels in patients with coronary atherosclerosis risk factors

A.I. Koryakov

Sverdlovsk Regional clinical hospital No. 1. Yekaterinburg, russia.

Цель. Сопоставить клинико-коронароангиографические результаты у пациентов с факторами риска (ФР) коронарного атеросклероза.

Материал и методы. В исследование отобрали 124 пациента с ФР коронарного атеросклероза; они были распределены в четыре клинические группы. I группа состояла из 66 пациентов с отрицательными результатами максимальных нагрузочных тестов (НТ). II группа объединила 10 мужчин с явной изолированной безболевогой ишемией миокарда (ИББИМ). В III клиническую группу вошли 14 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) с маломанифестной стабильной стенокардией напряжения (ССН). IV группу составили 34 больных ИБС с ярко выраженным стенокардическим синдромом. Всем пациентам проведена селективная коронароангиография (КАГ).

Результаты. У 42,4% пациентов с отрицательными результатами НТ обнаружено гемодинамически значимое (не < 75% диаметра) сужение, по крайней мере, одной из магистральных коронарных артерий (КА). У всех больных ИБС при КАГ обнаружены гемодинамически значимые изменения КА, при этом у пациентов с ИББИМ преобладало поражение одной магистральной КА, у больных с маломанифестной ССН доминировало 2-сосудистое поражение, а большинство пациентов с ярко выраженным стенокардическим синдромом имело значимое сужение всех трех магистральных КА.

Заключение. Продемонстрирована четкая зависимость клинических проявлений хронической ИБС от выраженности обструктивного процесса в КА. ИББИМ и ССН – два последовательных клинических этапа в развитии стенозирующего коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, изолированная безболевогой ишемия миокарда, коронароангиография.

Aim. To compare clinical and coronaroangiography results in patients with coronary atherosclerosis risk factors (RF).

Material and methods. The study included 124 patients with coronary atherosclerosis RF. All participants were divided into four clinical groups. Group I included 66 patients with negative maximal stress tests (ST). Group II included 10 males with overt isolated painless myocardial ischemia (IPMI). Group III consisted of 14 patients with coronary heart disease (CHD), with mildly manifested stable effort angina (SEA). Group IV included 34 CHD patients with overt angina syndrome. All participants underwent selective coronaroangiography (CAG).

Results. In 42.2% of patients with negative ST results, hemodynamically significant (at least, 75%) stenosis of one or more main coronary arteries (CA) was observed. According to CAG data, all CHD patients had hemodynamically significant CA pathology. In IPMI individuals, one main CA lesion was most prevalent; two-vessel pathology was typical for patients with mildly manifested SEA, and three-vessel pathology was prevalent in participants with overt angina syndrome.

Conclusion. There was a clear link between chronic CHD clinics and CA obstruction severity. IPMI and SEA were two consequent stages in stenosing coronary atherosclerosis progression.

Key words: Coronary heart disease, stable effort angina, isolated painless myocardial ischemia, coronaroangiography.

© Коряков А.И., 2006

Тел.: (3432) 19-62-84, 40-35-34

Факс: (3432) 40-44-16

e-mail: knn@okb1.ru

По мнению ряда авторов, для развития ишемической болезни сердца (ИБС) в форме стабильной стенокардии напряжения (ССН) необходимо атеросклеротическое сужение хотя бы одной из крупных коронарных артерий (КА) не менее 70-75% диаметра [1-5]. Но некоторые исследователи сообщают о возможности неизменных и малоизмененных КА у пациентов с ИБС в форме ССН [6,7]. По данным одних авторов, стеноз ствола левой КА или 3-сосудистое поражение коронарного русла при изолированной безболевого ишемии миокарда (ИББИМ) встречаются чаще, чем у больных стенокардией [8]. По мнению других авторов, суммарное обструкционное поражение КА у пациентов с ИБС в форме стенокардии напряжения является достоверно более выраженным, чем у больных с ИББИМ [9].

Целью исследования было клинико-коронароангиографическое сопоставление у пациентов с факторами риска (ФР) коронарного атеросклероза.

Материалы и методы

На первом этапе в исследование были включены 520 пациентов с ФР коронарного атеросклероза, не имеющих: противопоказаний к проведению нагрузочного теста (НТ) и плановой коронароангиографии (КАГ) [3,10]; пороков сердца, кардиомиопатий, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) с нарушениями реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя; нарушений внутрижелудочковой проводимости; синдрома WPW; имплантированного электрокардиостимулятора.

Второй этап исследования предусматривал проведение максимального ЭКГ НТ на безмедикаментозном фоне. Использована стресс-система, включающая велоэргометр EM 840, осциллоскоп Sicard 460 S и электрокардиограф Sicard 460 (Siemens, Германия). Если при опросе пациенты жаловались на болевые приступы (приступы дискомфорта), НТ выполняли в такое время суток, которое характеризовалось наиболее частым возникновением болевых приступов. Применяли непрерывную ступенчатообразно возрастающую физическую нагрузку (ФН). Запись ЭКГ во время НТ осуществляли по Небу. Выраженность болевого синдрома, возникающего при ФН, оценивали по 4-уровневой шкале Allred EN, et al. 1989 [11]. Пользовались критериями прекращения НТ, рекомендованными Fletcher GF, et al. 2001 [12]. По результатам НТ проводили окончательный отбор пациентов с формированием следующих клинических групп:

- I группа, отрицательных НТ (n=66) – 59 мужчин и 7 женщин, средний возраст $49,8 \pm 1,9$ года, без болевого синдрома или с нетипичным для стенокардии болевым синдромом, достигшие во время НТ субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), завершившие НТ из-за крайней степени усталости и/или достижения максимальной ЧСС, но

без каких-либо клинических или ЭКГ признаков ишемии миокарда;

- II группа больных ИБС с явной ИББИМ (n=10), все мужчины, средний возраст $52,2 \pm 6,1$ года, без болевого синдрома или с нетипичным для стенокардии болевым синдромом, завершившие НТ из-за крайней степени усталости и/или достижения максимальной ЧСС, имеющие на пике ФН депрессию сегмента ST не < 200 мкВ;
- III группа больных ИБС с маломанифестной ССН (n=14), все мужчины, средний возраст $51,6 \pm 4,8$ года, отметившие появление во время ФН дискомфорта (боли) выраженностью 1-2 балла по шкале Allred EN, et al. для типичного болевого синдрома и 3-4 балла для атипичного болевого синдрома, имеющие на пике ФН депрессию сегмента ST не < 200 мкВ, прекратившие НТ из-за крайней степени усталости и/или достижения максимальной ЧСС при типичной ССН, а также из-за интенсивной ангинозной боли при атипичной ССН;
- IV группа больных ИБС с ярко выраженной ССН (n=34), 32 мужчины и 2 женщины, средний возраст $56,5 \pm 2,9$ года с типичным болевым синдромом, имеющие на пике ФН депрессию сегмента ST не < 200 мкВ, прекратившие НТ из-за интенсивной ангинозной боли.

Q-образующий инфаркт миокарда (Q-ИМ) в прошлом перенесли: 34,9% пациентов I группы; 60% – II; 21,4% – III и 50% больных IV группы.

На третьем этапе исследования всем 124 пациентам проведена селективная КАГ по методике Judkins M на аппарате Coroscor-Nicor Siemens (Германия), не позднее чем через 30 суток после НТ. Оценивали степень облитерации просвета сосуда в процентах и отмечали локализацию стеноза относительно сегментов трех магистральных КА системы кровоснабжения миокарда. При наличии гемодинамически значимого стенозирующего процесса больных классифицировали по количеству пораженных магистральных КА.

На четвертом этапе исследования сопоставляли результаты клинико-функционального обследования и данные КАГ. Для анализа достоверности различий применяли точный метод Фишера [13]. Проблему множественных сравнений решали с помощью поправки Бонферрони [14]; различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,015$. Генеральное среднее количественных признаков представлены в виде $M \pm 2S$, где M – среднее арифметическое значение выборки, а S – величина стандартной ошибки M.

Результаты

Для каждой клинической группы использованы два варианта представления результатов КАГ, соответствующих двум критериям значимости стеноза – 50% и 75% диаметра КА (таблица 1). Наименьшая частота (42,4-54,5%) патологических изменений венечного русла обнаружена в группе пациентов с отрицательными результатами максимальных НТ, при этом в большинстве случаев гемодинамически значимое стенозирование ограничивалось одной

Таблица 1

Состояние магистральных КА по данным КАГ в различных клинических группах

Признаки	Критерии значимости стенозов КА	Клинические группы пациентов			
		I n=66	II n=10	III n=14	IV n=34
Относительная частота пациентов с нормальными КА, %	50 % 75 %	27,3 27,3	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
Относительная частота пациентов с малоизмененными КА, %	50 % 75 %	18,2 30,3	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
Относительная частота пациентов с гемодинамически значимым поражением одной магистральной КА, %	50 % 75 %	30,3 30,3	40,0 70,0	14,2 28,6	11,8 35,3
Относительная частота пациентов с гемодинамически значимым поражением двух магистральных КА, %	50 % 75 %	16,6 10,6	60,0 30,0	42,9 57,1	26,4 23,5
Относительная частота пациентов с гемодинамически значимым поражением трех магистральных КА, %	50 % 75 %	7,6 1,5	0,0 0,0	42,9 14,3	61,8 41,2
Относительная частота пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарного русла, %	50 % 75 %	54,5 42,4	100 100	100 100	100 100

Примечание: относительные частоты даны в % от общего количества пациентов соответствующей клинической группы; критерии значимости стенозов: 50% стеноз считается значимым при сужении магистральной КА не < 50% диаметра; 75% стеноз считается значимым при сужении магистральной КА не < 75% диаметра.

магистральной КА. Обструктивные изменения в КА наиболее часто (69,6–87,0%) встречались у лиц с ИМ в анамнезе. Среди пациентов без перенесенного в прошлом ИМ значимая облитерация КА наблюдалась в 27,9-37,2% случаев, при этом поражение всегда ограничивалось одним-двумя магистральными КА. Ни у одного пациента I группы не обнаружено значимого стеноза ствола левой КА (СЛКА).

В группе явной ИББИМ у всех больных выявлено выраженное (не < 75% диаметра) сужение одной или двух магистральных КА. Различия с I группой по частоте обнаружения гемодинамически значимых изменений коронарного русла статистически достоверны (таблица 2). Ни у одного пациента с явной

ИББИМ не обнаружено стеноза СЛКА ≥ 50% диаметра.

В группе ИБС с маловыраженным стенокардиальным синдромом у всех пациентов также диагностирована облитерация магистральных КА не < 75% диаметра. Но если во II группе преобладает поражение одной КА, то в III группе большинство пациентов имели 2-сосудистое поражение; у 2 (14,3%) больных маломанифестной ССН зафиксирован стеноз СЛКА > 50% диаметра. Превосходство III группы над II в выраженности обструктивного коронарного атеросклероза статистически достоверно при использовании 75% критерия гемодинамической значимости стеноза (таблица 2).

Таблица 2

Итоги анализа достоверности межгрупповых различий в состоянии КА (односторонний критерий Фишера)

Клинические группы	1	2	3	4
1		p=3,2•10 ^{-5**}	p=1,3•10 ^{-8**}	p=2,7•10 ^{-15**}
2	p=4,7•10 ^{-5*}		p=0,01021**	p=0,00273**
3	p=9,2•10 ^{-7*}	p=0,02227*		p=0,02694**
4	p=5,5•10 ^{-13*}	p=0,00046*	p=0,12489*	

Примечание: * – критерий значимости стеноза – не < 50% диаметра магистральной КА; ** – критерий значимости стеноза не < 75% диаметра магистральной КА.

У всех пациентов с ярко выраженным стенокардическим синдромом обнаружена значительная (не < 75% диаметра) облитерация КА. Но если в III группе большинство пациентов классифицировано в разряд 2-сосудистых поражений, то в IV группе доминирует гемодинамически значимое сужение сразу трех магистральных КА. У больных выраженной ССН наблюдалась наибольшая частота гемодинамически значимого (не < 50% диаметра) стеноза СЛКА (20,6%). Превосходство IV группы над III в выраженности обструктивного коронарного атеросклероза не является статистически достоверным (таблица 2).

Обсуждение

Отличительной особенностью настоящей работы является тщательный отбор пациентов: для исключения ИБС в форме ССН применялся максимальный уровень ФН; для подтверждения ишемии миокарда использованы высокоспецифичные ЭКГ критерии. Это позволяет надеяться на достоверность полученных результатов.

Выполненное исследование демонстрирует четкую связь клинических проявлений хронической ИБС с выраженностью обструктивного процесса в КА. Это разрешает говорить о существовании своеобразных клинических этапов в развитии стенозирующего коронар-

ного атеросклероза. Начальные атеросклеротические изменения протекают бессимптомно либо обуславливают так называемую скрытую ишемию миокарда, которая не сопровождается нарушением электрических свойств кардиомиоцитов. На следующем этапе развития коронарной обструкции формируется явная ИББИМ, проявляющаяся диагностически значимой депрессией сегмента ST во время ФН. В процессе дальнейшего прогрессирования стенозирующего коронарного атеросклероза появляется ангинозный дискомфорт, который вначале может быть маловыразительным, но по мере усугубления коронарной обструкции трансформируется в яркий болевой синдром, существенно лимитирующий выполнение ФН.

Таким образом, исследование продемонстрировало четкую зависимость клинических проявлений хронической ИБС от выраженности обструктивного процесса в КА. ИББИМ и ССН – два последовательных клинических этапа в развитии стенозирующего коронарного атеросклероза. Больные типичной ССН, у которых НТ лимитированы интенсивным ангинозным приступом в сочетании с депрессией сегмента ST не < 200 мкВ, в большинстве случаев имеют прогностически неблагоприятное поражение коронарного русла – стеноз СЛКА или гемодинамически значимое сужение всех трех магистральных КА.

Литература

1. Костюк Ф.Ф. Стенокардия. 2-е изд. Красноярск «ПИК Офсет» 1995; 144 с.
2. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. Москва «Видар» 1996; 352 с.
3. Козлов К.Л., Шанин В.Ю. Ишемическая болезнь сердца (Клиническая физиология, фармакотерапия, хирургическое лечение). Санкт-Петербург «ЭЛБИ-СПб» 2002; 351 с.
4. Ламбич И.С., Стожинич С.П. (Lambic IS, Stozinic SP). Стенокардия. Пер. с сербско-хорват. Москва «Медицина» 1990; 432 с.
5. Гоулдман Л. (Goldman L). Боли в грудной клетке атипичные. В кн: Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. В 2 т. Т. 1: Пер. с англ. 2-е изд., стереотип. Москва «Медицина» 1992; 126-42.
6. Иофина Е.А., Крохина В.А., Бабич Н.Н. Клинико-коронарографические параллели при ИБС и нормальных и малоизмененных коронарных артериях. Урал кардиолог ж 2000; 1: 26-8.
7. Кулешова Э.В., Тихоненко В.М., Медведев М.М., Гордеев М.Л. Стенокардия. Справочное пособие. Санкт-Петербург «ИНКАРТ» 2000; 80 с.
8. Вежиньска Б., Токарева Е.А., Ярошевская Ф.М. и др. Значение суточного холтеровского мониторирования ЭКГ в оценке безболевого эпизода снижения сегмента ST у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1990; 4: 57-60.
9. Бузиашвили Ю.И., Кабулова Р.И., Ханашвили Е.М. и др. Особенности поражения коронарного русла у больных с безболевым ишемией миокарда. Кардиология 2004; 2: 4-7.
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 296 с.
11. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. N Engl J Med 1989; 321: 1426-32.
12. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 1694-740.
13. Гланц С.А. (Glantz SA). Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва «Практика» 1999; 459 с.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва «Медиа Сфера» 2002; 312 с.

Поступила 11/01-2006

Влияние пропафенона на инотропную функцию миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий

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

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

Propafenone effect on inotropic myocardial function in patients with recurrent atrial fibrillation

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A.V. Vetluzhsky

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

Цель. Изучить влияние антиаритмической терапии пропафеноном в дозе 450 мг/сут. на инотропную функцию миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) через 3 месяца лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 18 (100%) больных, в возрасте 39-59 лет (средний возраст $51,7 \pm 6,7$), которые в течение 3 месяцев для профилактики пароксизмов ФП получали пропафенон в дозе 450 мг/сут. Для оценки влияния антиаритмической терапии на инотропную функцию миокарда всем больным выполнена равновесная радионуклидная вентрикулография до начала терапии пропафеноном, повторно проводилась всем пациентам, сохранившим синусовый ритм через 3 месяца лечения.

Результаты. В первые 3 суток после восстановления синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП были диагностированы изменения диастолической функции сердца, которые проявлялись значимым снижением наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения. При контрольном исследовании через 3 месяца терапии пропафеноном отмечено достоверное увеличение показателей наполнения за 1/3 диастолы левого желудочка (ЛЖ) ($p < 0,05$) и максимальной скорости наполнения ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) ($p < 0,05$). Фракция выброса, систолические и объемные показатели ЛЖ и ПЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не изменились. У больных с рецидивирующей формой ФП после 3 месяцев лечения пропафеноном было обнаружено достоверное и значимое увеличение показателей участия предсердия в диастоле ЛЖ с $17,1 \pm 5,7\%$ до $22,1 \pm 6,5\%$ и ПЖ с $17,3 \pm 5,1\%$ до $21,1 \pm 6,2\%$ ($p < 0,05$).

Заключение. Лечение пропафеноном в дозе 450 мг/сут позволяет удерживать синусовый ритм в течение 3 месяцев у 77% больных с рецидивирующей формой ФП. Терапия пропафеноном в дозе 450 мг/сут для профилактики рецидивов ФП не ухудшает показатели инотропной функции миокарда ЛЖ и ПЖ. Сохранение синусового ритма в течение 3 месяцев способствует восстановлению сократимости предсердий и улучшению диастолической функции миокарда желудочков.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропафенон, инотропная функция сердца, ремоделирование предсердий.

Aim. To study the effects of three-month propafenone antiarrhythmic therapy (daily dose 450 mg) on inotropic myocardial function in patients with recurrent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 18 (100%) patients aged 39-59 years (mean age 51.7 ± 6.7 years), receiving propafenone (450 mg/d) for 3 months, to prevent recurrent AF. To assess antiarrhythmic therapy effects on inotropic myocardial function, all participants underwent balanced radionuclide ventriculography at baseline; in patients with maintained sinus rhythm, it was repeated after 3 months of treatment.

Results. In first 3 days after restoring sinus rhythm in recurrent AF patients, diastolic function dynamics was observed: significant reduction in 1/3 diastole filling and peak filling velocity. After 3 months of propafenone treatment, left ventricular (LV) 1/3 diastole filling ($p < 0.05$), as well as LV and right ventricular (RV) filling peak velocity ($p < 0.05$), significantly increased. Ejection fraction, systolic and volumic parameters of LV and RV stayed within the normal range and did not change significantly. After 3-month propafenone therapy, recurrent AF patients demonstrated significant increase in atrial input into LV diastole – from $17.1 \pm 5.7\%$ to $22.1 \pm 6.5\%$, and RV diastole – from $17.3 \pm 5.1\%$ to $21.1 \pm 6.2\%$ ($p < 0.05$).

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 245-45-32
e-mail: a.vetluzhskiy@rambler.ru

Conclusion. Propafenone therapy (450 mg/d) facilitated 3-month sinus rhythm maintenance in 77% patients with recurrent AF. The therapy did not affect LF and RV inotropic myocardial function. Maintaining sinus rhythm for 3 months facilitated normalization of atrial contractility and ventricular diastolic dysfunction improvement.

Key words: Atrial fibrillation, propafenone, heart inotropic function, atrial remodeling.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) составляет 0,4% среди взрослого населения в общей популяции, и частота ее появления увеличивается с возрастом [1]. По данным многоцентровых исследований распространенность ФП увеличивается по мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), что сопровождается ухудшением качества жизни (КЖ) и уменьшением ожидаемой продолжительности жизни [6].

Одним из неблагоприятных условий прогрессирования симптомов ХСН у больных с ФП является назначение антиаритмических препаратов, обладающих отрицательным инотропным действием, для контроля ритма или частоты желудочковых сокращений (ЧЖС). Результаты многоцентровых исследований AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management 2002) и RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation 2002) не выявили достоверного различия в прогрессировании ХСН при сравнении тактики контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) [10,11]. Основная цель антиаритмической терапии состоит в уменьшении количества рецидивов и увеличении времени между пароксизмами ФП, что сочетается с улучшением гемодинамических параметров сердца. Недостатками этой тактики лечения являются высокая частота побочных эффектов антиаритмических препаратов и их низкая эффективность [10,11]. К преимуществам тактики контроля ЧЖС относят ее хорошую переносимость и безопасность, но показатели сократительной функции миокарда остаются сниженными.

Большинство пациентов с ФП нуждается в профилактическом лечении антиаритмическими препаратами для предупреждения развития нового эпизода аритмии. Целью поддерживающей терапии служит подавление симптоматики пароксизмов ФП и профилактика аритмогенной кардиомиопатии. Неизвестно, способствует ли поддержание синусового ритма профилактике тромбоэмболических осложнений, СН или смерти [8]. Однако уменьшение эпизодов аритмии значительно улучшает КЖ пациентов с рецидивирующей формой ФП [5].

Выбор препарата для профилактики рецидива аритмии определяется наличием органического поражения сердца, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), тяжестью клинической картины во время пароксизма, соотношением пользы лечения и риска развития побочных реакций.

В последние годы была установлена относительно высокая эффективность пропafenона для профилактики пароксизмов ФП. В исследовании [4] через 15 месяцев наблюдения ФП рецидивировала у 39% больных, получавших пропafenон в сравнении с 65% в группе плацебо. При сравнении эффективности и безопасности низких доз пропafenона и амиодарона в поддержании синусового ритма рецидив ФП был зарегистрирован в среднем через 9,8 месяцев у 34,7% больных, получавших амиодарон и у 44,6% пациентов, лечившихся пропafenоном. Побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, наблюдались у 16,6% и 2,7% пациентов, соответственно [7]. Пропafenон обеспечивает сохранение синусового ритма у большего числа больных и лучше переносится при длительном лечении, чем хинидин [3].

Известно, что антиаритмические препараты I C класса обладают отрицательными кардиотропными эффектами. Принято считать, что пропafenон не следует назначать больным ИБС и с ХСН вследствие его отрицательного инотропного действия [2]. Однако практически нет работ по изучению влияния длительного приема пропafenона для профилактики пароксизмов ФП на инотропную функцию миокарда.

Актуальным вопросом остается изучение параметров сократительной функции сердца при поддерживающей терапии антиаритмическими препаратами. До настоящего времени не ясно, предотвращает ли поддерживающая антиаритмическая терапия развитие и прогрессирование инотропной дисфункции миокарда.

Цель исследования – изучить влияние антиаритмической терапии пропafenоном в дозе 450 мг/сут. на инотропную функцию миокарда у больных с рецидивирующей формой ФП через 3 месяца лечения.

Материал и методы

В исследование были включены 18 (100%) больных, в возрасте 39-59 лет (средний возраст 51,7±6,7). Среди них были 10 (55%) мужчин и 8 (45%) женщин. У 14 (78%) пациентов причиной ФП служила артериальная гипертензия (АГ), у 4 (22%) диагностирована идиопатическая форма ФП. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных	
Клиническая характеристика	n, (%)
Средний возраст, лет	51,7±6,7
Мужчины	10 (55%)
Женщины	8 (45%)
Длительность ФП, годы	5,55±3,5
Частота возникновения пароксизмов, приступы/месяц	2,7±2,0
Продолжительность последнего пароксизма, часы	12±6
АГ	14 (78%)
Идиопатическая форма ФП	4 (22%)

Критерием включения пациентов в исследование было наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не > 48 часов, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ по Холтеру.

Критерии исключения служили синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада II-III степеней; синдромы длинного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной СН II-III стадий по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко, IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА)); ИБС; воспалительные заболевания сердца – эндокардиты, перикардиты, миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; хронические обструктивные заболевания легких; тяжелая патология почек, печени; анемии; ожирение III степени; любые нарушения функции щитовидной железы и онкологические заболевания.

Таким образом, у большинства больных, включенных в исследование, была диагностирована АГ. Всем пациентам синусовый ритм был восстановлен в течение первых суток приемом нагрузочной дозы пропафенона 300-600 мг per os (Пропанорм®), ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о., Чешская республика). Продолжительность последнего пароксизма находилась в пределах 4-22 часов (в среднем 12±6 часов).

В течение последующих 3 месяцев 18 (100%) пациентов для профилактики пароксизмов ФП получали пропафенон в дозе 450 мг/сут. Все пациенты вели дневник, в котором отмечали жалобы, ЧСС и артериальное давление (АД). Каждые 14 дней больные проходили общее клиническое обследование, которое включало сбор жалоб, оценку объективного статуса больного и ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Эффективность антиаритмической терапии оценивалась при 48-часовом мониторингировании ЭКГ через 7 дней, 1 месяц и 3 месяца от начала лечения.

Синусовый ритм через 3 месяца лечения сохранили 14 (78%) пациентов; у 4 (23%) в течение 3 месяцев наблюдения был зарегистрирован рецидив ФП, они были исключены из исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для оценки инотропной функции миокарда всем больным выполняли равновесную радионуклидную вентрикулографию (РРВГ). Первичное исследование было проведено 18 (100%) больным в первые 3 суток после восстановления синусового ритма до начала терапии пропафеноном, повторное исследование – 14 (78%) пациентам, сохранившим синусовый ритм, через 3 месяца лечения. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», ФРГ) и отечественной системы сбора и обработки данных фирмы «Рада Голд+».

Для изучения основных характеристик систолической и диастолической функций левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) оценивались следующие показатели: фракция выброса (ФВ), наполнение за 1/3 диастолы, выброс за 1/3 систолы, максимальная скорость изгнания, средняя скорость изгнания, максимальная скорость наполнения, конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО), вклад предсердия, а также определялись зоны гипо-, акинезии, асинхронии с графическим изображением скинтиграмм.

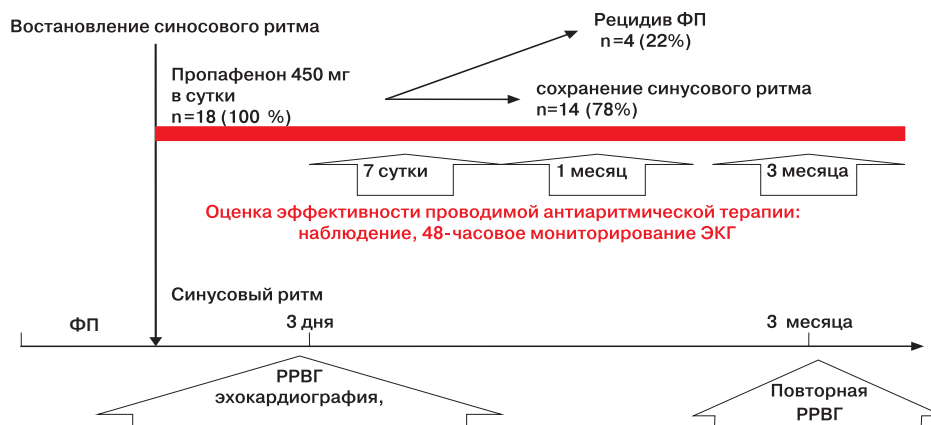


Рис. 1 Дизайн исследования.

Для статистической обработки результатов использовали персональный компьютер с помощью программы Statistica 6.0 и стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывали применяя среднюю арифметическую M и ее средне-квадратическое $\pm \sigma$. При статистическом анализе пользовались критерием Стьюдента. Достоверными рассматривали результаты статистической обработки при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критерию, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

При повторной РРВГ отмечены различия параметров инотропной функции ЛЖ и ПЖ сердца у больных с рецидивирующей формой ФП после лечения пропafenоном (таблица 2).

ФВ ЛЖ и ПЖ до и через 3 месяца после лечения пропafenоном оставалась нормальной. Отмечено недостоверное увеличение ФВ ЛЖ с $61,5 \pm 7,9\%$ до $66,5 \pm 8,7\%$, ФВ ПЖ с $54,5 \pm 9,3\%$ до $56,3 \pm 8,6\%$.

В первые 3 суток после восстановления синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП были диагностированы изменения диастолической функции сердца, которые проявлялись значимым снижением наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения. При контрольном исследовании через 3 месяца терапии пропafenоном у больных с рецидивирующей формой ФП произошло достоверное увеличение показателей наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ ($p < 0,05$), незначительное увеличение аналогичного показателя ПЖ (рисунок 2).

Одновременно наблюдалось достоверное увеличение максимальной скорости наполне-

ния ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП через 3 месяца лечения пропafenоном (рисунок 3).

Систолические и объемные показатели ЛЖ и ПЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не изменились.

Таким образом, после 3 месяцев лечения пропafenоном у больных с рецидивирующей формой ФП наблюдалось достоверное улучшение диастолической функции миокарда.

Для выявления изменений инотропной функции предсердий помимо изучения скоростных и объемных показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с ФП были оценены изменения вклада предсердия в диастолу ЛЖ и ПЖ после 3 месяцев лечения пропafenоном (таблица 3).

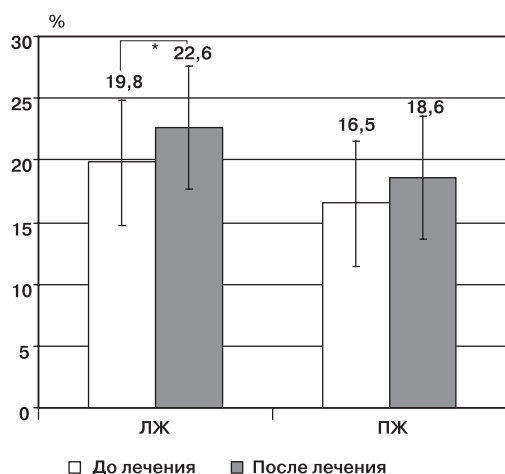
У больных с рецидивирующей формой ФП после 3 месяцев лечения пропafenоном обнаружено достоверное и значимое увеличение вклада предсердия в диастолу ЛЖ с $17,1 \pm 5,7\%$ до $22,1 \pm 6,5\%$ и ПЖ с $17,3 \pm 5,1\%$ до $21,1 \pm 6,2\%$ ($p < 0,05$). Отмечалось достижение нормальных значений показателя при сохранении синусового ритма на протяжении 3 месяцев (рисунок 4).

Таким образом, у больных с рецидивирующей формой ФП сохранение синусового ритма в течение 3 месяцев на фоне терапии пропafenоном достоверно увеличивает диастолическую функцию желудочков и сократимость предсердий ($p < 0,05$). Следовательно, постоянное пероральное лечение пропafenоном в дозе 450 мг/сут не оказывает отрицательного инотропного эффекта на миокард.

Таблица 2

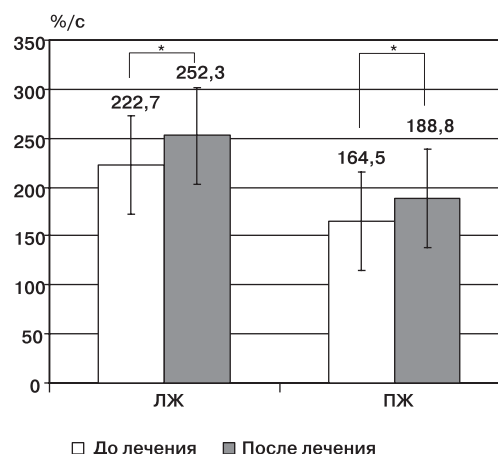
Динамика показателей инотропной функции миокарда ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после лечения пропafenоном

Показатели	ЛЖ			ПЖ		
	Исходно	После лечения	p	Исходно	После лечения	P
ЧСС, уд/мин	72,3±12,5	71,1±11,3	нд	72,3±12,5	71,1±11,3	нд
ФВ, %	61,5±7,9	66,5±8,7	Нд	54,5±9,3	56,3±8,6	Нд
Наполнение за 1/3 диастолы, %	19,8±5,6	22,6±5,7	0,04	16,5±5,4	18,6±7,4	Нд
Выброс за 1/3 систолы, %	19,4±8,1	21,4±8,0	Нд	16,7±9,2	18,1±8,9	Нд
Максимальная скорость наполнения, %/с	222,7±55,9	252,3±43,2	0,03	164,5±24,5	188,8±33,9	0,04
Максимальная скорость изгнания, %/с	301,9±47,2	324,5±88,1	0,04	262,3±37,2	274,5±36,9	Нд
Средняя скорость изгнания, %/с	180,8±31,2	183,1±39,2	Нд	160,1±33,3	160,8±40,3	Нд
КДО, мл	136,5±28,8	133,2±23,1	Нд	151,7±32,3	144,4±32,7	Нд
КСО, мл	50,3±16,1	44,4±15,3	Нд	67,7±21,8	62,9±24,0	Нд
УО, мл	85,7±19,7	88,4±18,9	Нд	83,9±23,1	80,3±18,2	Нд



* p<0,05.

Рис. 2 Динамика показателей наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропафеноном.



* p<0,05.

Рис. 3 Динамика показателей максимальной скорости наполнения ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропафеноном.

Обсуждение

Одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии остается изучение параметров сократительной функции миокарда при профилактическом приеме антиаритмических препаратов. Лечение пропафеноном в суточной дозе 450 мг/сут. рег ос для профилактики пароксизмов ФП продемонстрировало высокую эффективность у больных с рецидивирующей формой ФП. Через 3 месяца терапии пропафеноном у 14 (77%) из 18 (100%) больных с рецидивирующей формой ФП сохранялся синусовый ритм.

Аналогичные результаты были получены в работах других авторов, которые исследовали профилактическую эффективность пропафенона в сохранении синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что через 6 месяцев после кардиоверсии синусовый ритм сохранялся у 72% больных, лечившихся пропафеноном в дозе 450 мг/сут., по сравнению с 35% больных, получавших плацебо [2]. На фоне терапии пропафеноном синусовый ритм сохранялся в течение 15 месяцев у 61% пациентов [5].

Таким образом, терапия пропафеноном в дозе 450 мг/сут. позволяет удерживать синусовый ритм в течение 3 месяцев у 77% больных с рецидивирующей формой ФП.

Основная цель поддерживающей антиаритмической терапии состоит в уменьшении частоты рецидивов ФП и увеличении времени между пароксизмами, что улучшает сердечную гемодинамику.

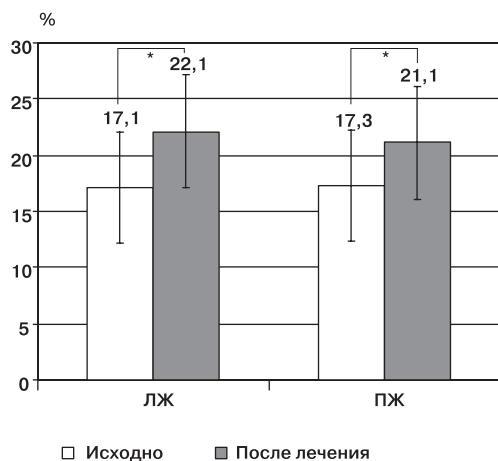
Через 3 месяца сохранения синусового ритма на фоне лечения пропафеноном в дозе 450 мг/сут. перорально у больных с рецидивирующей формой ФП достоверно увеличивались показатели наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения; наблюдалось достоверное увеличение вклада предсердий в диастолу ЛЖ и ПЖ, что свидетельствует о повышении сократительной способности предсердий.

Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов – антиаритмического препарата I С класса. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную скорость быстрой

Таблица 3

Динамика показателей вклада предсердия в диастолу ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропафеноном

	ЛЖ			ПЖ		
	Исходно	После лечения	p	Исходно	После лечения	p
Вклад предсердия в диастолу желудочков, %	17,1±5,7	22,1±6,5	0,04	17,3±5,1	21,1±6,2	0,03



* $p < 0,05$.

Рис. 3 Динамика показателей вклада предсердия в диастолу ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП до и после терапии пропafenоном.

деполяризации потенциала действия клеток миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье. Вызываемая пропafenоном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани [2]. Пропafenон обладает β -адреноблолирующим эффектом и прямым отрицательным инотропным действием, однако у больных с ФВ > 50% препарат не оказывал влияния на сократительную функцию миокарда.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что терапия пропafenоном в дозе 450 мг/сут. не ухудшает инотропную функцию миокарда.

Литература

- Аржакова Г.С., Фомина И.Г., Ветлужский А.В. Современные принципы лечения мерцательной аритмии с позиции классификации «Сицилианский гамбит». Кардиоваск тер профил 2002; 1: 68-75.
- Миллер О.Н., Пономаренко С.В. Диагностика и лечение наджелудочковых тахикардий. Пропафенон: основы клинической фармакологии и опыт применения при фибрилляции предсердий. Учебное пособие для врачей. Новосибирск 2003; 31 с.
- Татарский Б.А. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РКЖ 2004; 1: 45-53.
- Dogan A, Ergene O, Nazli C, et al. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. Acta Cardiol 2004; 59(3): 255-61.
- Falk RH. Atrial fibrillation. In book: Girdiac Arrhythmia. Ed. Podnd PJ, Kowey PR. Williams&Wilkins. Baltimore 1995; 803-28.
- Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J 2005; 149(1): 112-20.
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. Chest 2004; 125(2): 377-83.
- Miller JM, Zipes DP. Management of the patient with cardiac arrhythmias. In: Brounwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. Philadelphia WB Saunders 2001; 659-700.
- Quiniou G, Chevalier JM, Barbou F, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy, unusual and reversible cause of left ventricular dysfunction: report of 9 cases. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2000; 49(5): 301-8.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
- Wyse DG. The AFFIRM trial: main trial and substudies – what can we expect? J Inter Cardiac Electrophys 2000; 4: 171-6.

Поступила 15/03-2005

Изменение инотропной функции миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий

Н.Е. Гайдамакина, Л.М. Куннова¹, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский, И.Г. Фомина.

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова на базе ГКБ № 61, ¹Консультативно-диагностическая поликлиника Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии. Москва, Россия

Inotropic myocardial function dynamics in patients with recurrent atrial fibrillation

N.E. Gaidamakina, L.M. Kunnova¹, A.I. Tarzimanova, A.V. Vetluzhsky, I.G. Fomina.

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61, ¹Consultative Diagnostics Out-Patient Clinic, Research and Clinical Center for Interventional Cardioangiology. Moscow, Russia.

Цель. Изучить состояние инотропной функции миокарда левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) сердца у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии (РРВГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 72 больных, из них 30 ишемической болезнью сердца (ИБС) с рецидивирующей формой ФП (I группа) и 42 – ИБС без нарушений сердечного ритма (II группа), в возрасте 39-79 лет (средний возраст 60,3±2,5). Для оценки систолической и диастолической функции ЛЖ и ПЖ всем больным выполнена РРВГ.

Результаты. Фракция выброса ЛЖ и ПЖ у всех больных находилась в пределах нормы. При исследовании скоростных показателей обнаружено достоверное снижение максимальной скорости наполнения ЛЖ у больных с рецидивирующей формой ФП, по сравнению с больными без нарушений ритма ($p < 0,05$). Конечный диастолический объем ЛЖ у больных I группы был достоверно выше, чем во II группе ($p < 0,05$). При эхокардиографии у больных с рецидивирующей формой ФП обнаружено увеличение размеров левого и правого предсердий.

Заключение. Ремоделирование сердца у больных с рецидивирующей формой ФП проявляется нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ и увеличением размеров предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инотропная функция, аритмогенное ремоделирование, дилатация предсердий.

Aim. To study inotropic myocardial function of left and right ventriculum (LV, RV) in patients with recurrent atrial fibrillation (AF), according to balanced radionuclide ventriculography (BRVG) data.

Material and methods. The study included 72 patients: 30 individuals with coronary heart disease (CHD) and recurrent AF (Group I), as well as 42 CHD patients without cardiac arrhythmias (Group II). Participants' age varied from 39 to 79 years (mean age 60.3±2.5 years). To assess systolic and diastolic LV and RV function, all participants underwent BRVG.

Results. LV and RV ejection fraction was normal in all subjects. LV peak filling velocity was significantly reduced in patients with recurrent AF, comparing to arrhythmia-free individuals ($p < 0.05$). LV end-diastolic volume in Group I was substantially lower than in Group II ($p < 0.05$). At echocardiography, left and right atrium sizes were increased in patients with recurrent AF.

Conclusion. Heart remodeling in patients with recurrent AF manifested by diastolic LV and RV dysfunction, combined with atrium size increase.

Key words: Atrial fibrillation, inotropic function, arrhythmogenic remodeling, atrial dilatation.

Фибрилляция предсердий (ФП) наиболее распространенное нарушение ритма сердца [5,9]. Частота ФП в популяции составляет 0,4% [4] и увеличивается с возрастом пациентов [1,8]. По данным Фремингемского исследования за 30-летний период наблюдения число случаев ФП в структуре общей заболеваемости населения увеличивается с каждым годом [18].

Появление ФП ухудшает качество жизни (КЖ), увеличивает заболеваемость, уменьшает ожидаемую продолжительность жизни и приводит к росту смертности. ФП сопровождается тромбоэмболическими осложнениями; частота развития ишемического инсульта (ИМИ) у пациентов с ФП в среднем в 5 раз выше, чем при отсутствии ФП [8], при этом каждый шестой МИ происходит у больного с ФП [9]. Известно, что частота ФП у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) значительно выше и увеличивается по мере прогрессирования ХСН [2,11].

В соответствии с рекомендациями ACC/ANA/ESC 2001 рецидивирующая форма ФП приводит к быстро прогрессирующим изменениям миокарда и развитию электрического ремоделирования предсердий [7,21], которые способствуют возникновению и продолжению нового пароксизма ФП [19]. Таким образом, «фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий» [3].

Исследования последних лет дают основания предполагать, что развитие ФП сопровождается структурными изменениями миокарда желудочков и сократительной функции сердца. При гистологическом исследовании миокарда у больных с ФП можно обнаружить участки фиброза и жировой инфильтрации, которые могут быть следствием воспаления или дегенерации тканей [19]. При электронной микроскопии кардиомиоцитов наблюдаются нарушения целостности саркоплазматического ретикулула и изменения размеров митохондрий [6]. Ausma J, et al 1997 отметили появление подобных изменений при исследовании кардиомиоцитов гибернирующего миокарда.

Известно, что после кардиоверсии в первые дни восстановления синусового ритма у больных с ФП сократительная функция миокарда остается значительно сниженной [10,12]. Необходимо время для нормализации инотропной функции миокарда [13-15].

Возникновение нового пароксизма ФП сопровождается вновь снижением инотропной функции, которая ведет к быстрой дилатации левого желудочка (ЛЖ) и прогрессированию ХСН, что можно объяснить развитием кардиомиопатии вследствие нарушений сердечного ритма, однако механизмы этого процесса и состояние правого желудочка (ПЖ) до настоящего времени остаются малоизученными [20].

Цель настоящего исследования – изучить инотропную функцию миокарда ЛЖ и ПЖ у больных с рецидивирующей формой ФП по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии (РРВГ).

Материал и методы

В исследование включены 72 больных, из них 30 ишемической болезнью сердца (ИБС) с рецидивирующей формой ФП (I группа) в возрасте 39-79 лет (средний возраст $60,3 \pm 2,5$); среди них 15 мужчин и 15 женщин. Группу сравнения (II группа) составили 42 больных ИБС без нарушений сердечного ритма в возрасте 37-74 лет (средний возраст $60,1 \pm 1,31$); среди них 22 мужчины и 20 женщин.

Критерием включения пациентов в исследование служило наличие пароксизма ФП продолжительностью не > 48 часов, подтвержденного при электрокардиографическом (ЭКГ) исследовании. Среди них были 3 пациента с впервые выявленной ФП, 27 имели аритмический анамнез продолжительностью 1-20 лет. Длительность ФП в среднем составила $5 \pm 2,4$ года.

Критериями исключения были: редкая частота желудочковых сокращений при ФП < 50 ударов в минуту; синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада I-III степеней; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT; наличие декомпенсированной ХСН IIБ-III стадий по классификации Стражеско Н.Д., Василенко В.Д. 1935, IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA); инфекционный эндокардит, острый перикардит или миокардит; выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Всем больным, наряду с общепринятыми клиническими обследованиями, выполняли суточное мониторирование (СМ) ЭКГ по Холтеру для регистрации пароксизмов ФП, проба с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле в период сохранения синусового ритма, эхокардиография (ЭхоКГ). Клинические характеристики изучаемых групп представлены в таблице 1.

Обе группы больных были сравнимы по всем клиническим показателям.

Для оценки систолической и диастолической функций ЛЖ и ПЖ в утренние часы использовали РРВГ по стандартной методике гамма-камерой BAZICAM (фирма Simens) с автоматическим сегментарным и фазовым анализом гистограмм системой «Голд-Рада+». Исследование проводилось на 3-5 день после восстановления синусового ритма. Изучали исходные показатели внутрисердечной гемодинамики и их динамику в условиях острой лекарственной пробы с нитроглицерином.

Таблица 1

Клинические характеристики исследуемых групп больных

Клиническая характеристика	I группа (больные с ФП)	II группа (больные без нарушений ритма)
Количество пациентов (n)	30	42
Средний возраст	60,3±2,5	60,1±1,3
Мужчины	15 (50%)	22 (52,4%)
Женщины	15 (50%)	20 (47,6%)
ИБС	30 (100%)	42 (100%)
Стенокардия напряжения I ФК	2 (6%)	2 (5%)
Стенокардия напряжения II ФК	15 (50%)	20 (47,5%)
Стенокардия напряжения III ФК	12 (44%)	20 (47,5%)
в т.ч. инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе	8 (27%)	11 (26%)
Артериальная гипертензия (АГ) I ст.	2 (6%)	1 (2%)
АГ II ст.	10 (33%)	15 (36%)
АГ III ст.	6 (20%)	15 (36%)
ХСН (NYHA)	1 (3,3%)	2 (5%)
I ФК	17 (56,7%)	22 (52,4%)
II ФК		
III ФК	12 (40%)	18 (42,6%)

Для определения систолической функции оценивались фракция выброса (ФВ), максимальная и средняя скорости изгнания, выброс за 1/3 систолы, конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО), а для оценки диастолической функции – максимальная скорость наполнения, наполнение за 1/3 диастолы, конечный диастолический объем (КДО).

Результаты

При РРВГ установлено, что показатели ФВ ЛЖ и ФВ ПЖ были в пределах нормальных величин у всех пациентов. Отмечалось небольшое снижение ФВ в I группе больных с ФП, однако достоверного отличия не получено (рисунок 1).

При изучении диастолической функции отмечено достоверное снижение максималь-

ной скорости наполнения ЛЖ у больных с ФП ($p < 0,05$); показатели средней и максимальной скоростей изгнания не отличались между собой (рисунок 2).

При сравнении скоростных показателей ПЖ также зафиксировано уменьшение максимальной скорости наполнения и максимальной скорости изгнания у больных с ФП, однако эти различия были недостоверны (рисунок 3).

При исследовании КДО ЛЖ обнаружено достоверное его увеличение у больных с ФП ($p < 0,05$); показатели КСО и УО ЛЖ у больных обеих групп достоверно не отличались (рисунок 4). Объемные показатели ПЖ также не различались (рисунок 5).

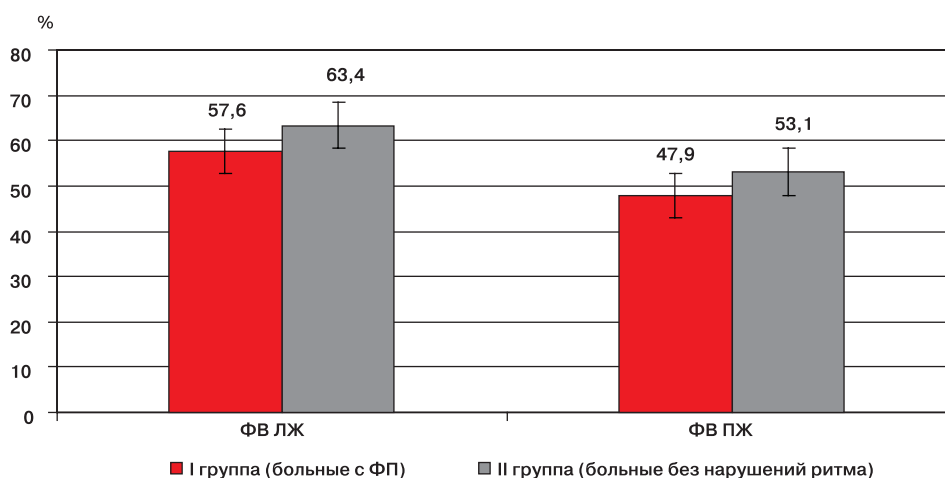


Рис. 1 ФВ ЛЖ и ПЖ в I и II группах больных.

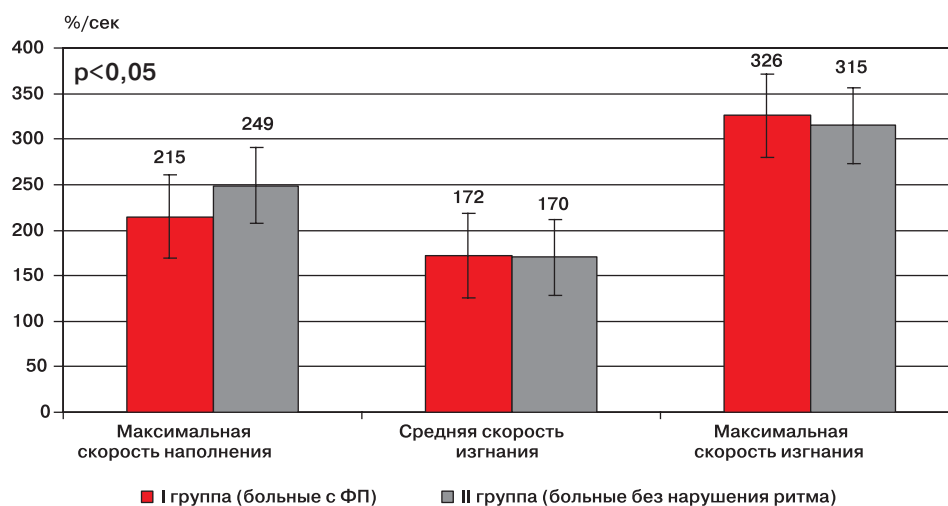


Рис. 2 Скоростные показатели ЛЖ у больных I и II групп.

Результаты, полученные при РРВГ, свидетельствуют о наличии диастолической дисфункции миокарда у больных с ФП. У пациентов I группы достоверное уменьшение максимальной скорости наполнения и увеличение КДО отражают раннее проявление ХСН. Принимая во внимание тот факт, что исследование назначалось только при синусовом ритме, изменения диастолических показателей у больных с ФП характеризуют нарушение инотропной функции ЛЖ.

Оценка размеров полостей предсердий при ЭхоКГ показала, что размеры левого предсердия (ЛП) у пациентов с ФП были в пределах 3,6-5,5 см (в среднем $4,2 \pm 0,3$), размер правого предсердия (ПП) 3,2-6,0 см. Таким образом, величина предсердий у большей части больных с ФП превосходила нормальные показате-

тели, в то время как размеры полостей ЛЖ и ПЖ находились в пределах нормальных величин (таблица 2).

Обсуждение

По данным многоцентровых исследований ФП встречается значительно чаще у больных с ХСН, приводя к быстрой декомпенсации и росту смертности в этой группе пациентов [1]. Наиболее тяжелым для больного является сочетание постоянной формы ФП и ХСН [16]. ФП сопровождается увеличением полостей предсердий с изменением возбудимости и проводимости миокарда [11,17]. При достижении определенного критического размера предсердий увеличиваются продолжительность и частота возникновения пароксизмов ФП [4], возрастает вероятность рецидивов, снижается

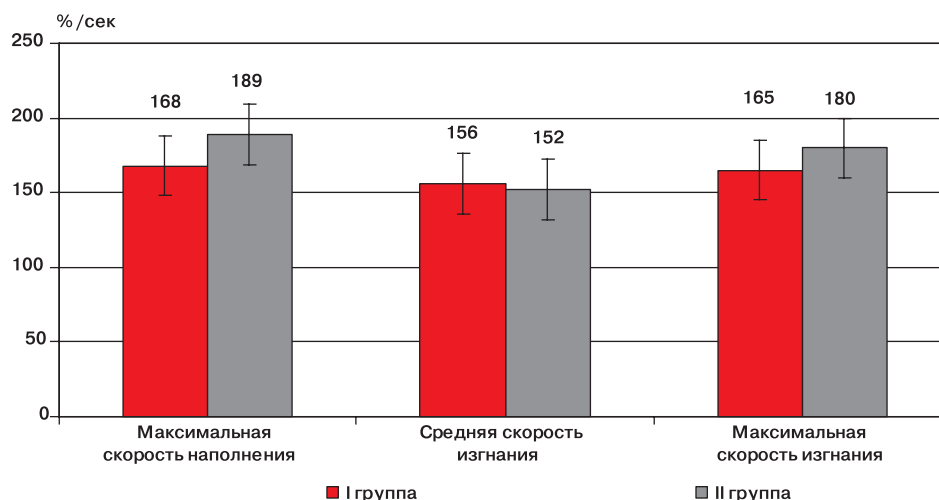


Рис. 3 Скоростные показатели ПЖ у больных I и II групп.

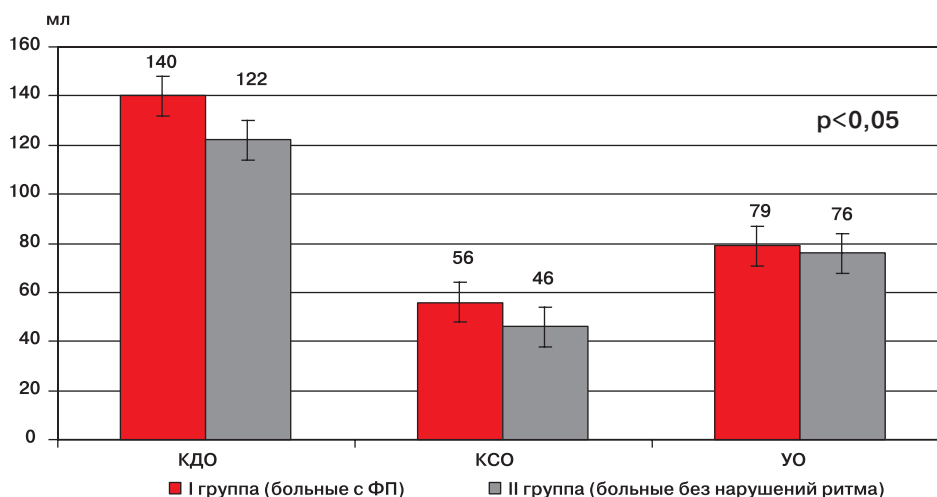


Рис. 4 Объемные показатели ЛЖ у больных I и II групп.

эффективность фармакологической и электрической кардиоверсии [21], а подбор антиаритмической терапии на этом этапе становится наиболее сложным [5].

Рецидивирующая форма ФП часто не сопровождается изменениями сократительной функции миокарда желудочков, но возникновение пароксизмов ФП значительно снижает КЖ пациентов [17,21]. Большинство больных в группе с пароксизмальной формой ФП охарактеризовали влияние аритмии на повседневную жизнь «разрушительным» вследствие внезапности и непредсказуемости возникновения приступа, однако их ощущения не коррелировали ни с частотой приступов, ни с их длительностью [8].

Результаты настоящего исследования свидетельствовали о появлении диастолической

дисфункции миокарда ЛЖ у больных с рецидивирующей формой ФП, что отражает возникновение на более ранней стадии ХСН. Быстрое прогрессирования ХСН возможно вызвано как ишемическими изменениями миокарда желудочков, так и структурными нарушениями кардиомиоцитов, возникающими вследствие повторных пароксизмов ФП [13,14].

Таким образом, несмотря на отсутствие клинической симптоматики ХСН и сохранение систолической функции миокарда на фоне восстановления синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП диагностируются нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ, а также увеличение размеров ЛП и особенно ПП, что отражает процесс ремоделирования сердца и изменение его инотропной функции.

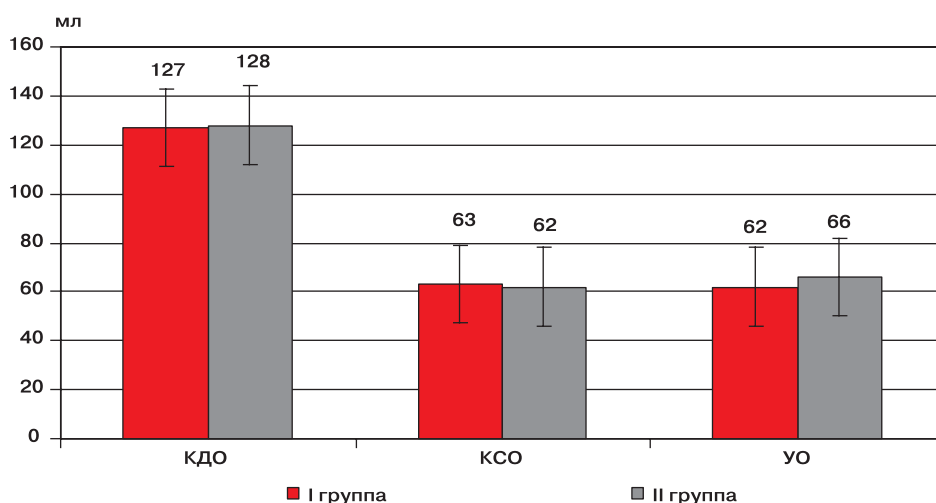


Рис. 5 Объемные показатели ПЖ у больных I и II групп.

ЭхоКГ параметры размеров камер сердца в группе больных с ФП

	Средние показатели	Норма
Просвет корня аорты	3,2±0,3 см	до 3,8 см
Размер полости ЛП	4,2±0,3 см	до 4 см
Размер полости ПП	5,3±0,3 см	до 4,9 см
Диастолический размер ЛЖ	5,2±0,6 см	4,9-5,5 см
Систолический размер ЛЖ	3,5±0,6 см	3,3-4,0 см
ФВ ЛЖ	58,03±11,8%	>40%
Размер полости ПЖ	2,6±0,5 см	до 3,0 см

Выводы

У больных с рецидивирующей формой ФП обнаружены нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ со снижением максимальной скорости наполнения и увеличением КДО.

Размеры ПП при ЭхоКГ превышают нор-

мальные показатели и размеры ЛП у больных с рецидивирующей формой ФП.

Ремоделирование сердца при рецидивирующей форме ФП проявляется нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ и увеличением размеров предсердий.

Литература

- Аржакова Г.С., Фомина И.Г., Ветлужский А.В. Современные принципы лечения мерцательной аритмии с позиции классификации «Сицилианский гамбит». Кардиоваск тер профил 2002; 1(1): 68-75.
- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. Санкт-Петербург. ИКФ «Фолиант» 1999; 176 с.
- Мазур Н.А. Фибрилляция предсердий. Клини фармакол тер 2003; 12(3): 1-4.
- Фомина И.Г., Ветлужский А.В. Существует ли оптимальная стратегия лечения рецидивирующей мерцательной аритмии. Кардиоваск тер профил 2003; 3: 78-90.
- Хамицаева Е.О., Джанашия П.Х., Богданова Е.А. Прием внутрь нагрузочных доз антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма при мерцании предсердий. РКЖ 2003; 3(41): 65-8.
- Ausma J, Wijffels M, Thone F. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in goat. Circulation 1997; 96: 3157-63.
- Brookes CI, White PA, Staples PA et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. Circulation 1998; 98: 1762-8.
- 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.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, 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.
- Grogan M, Smith HC, Gersh BJ Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 69: 1570-3.
- Gronefeld GC, Hohnloser SH. Heart failure complicated by atrial fibrillation: mechanistic, prognostic, and therapeutic implications. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2003; 8(2): 107-13.
- 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.
- Manning WJ, Silverman DI, Kats SE. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. JACC 1994; 23: 1535-40.
- Mitusch R, Garber M, Schmucker G. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of non valvular atrial fibrillation. Am J Cardiol 1995; 75: 994-7.
- Morillo CA, Klein GJ, Jones DL. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. Circulation 1995; 91: 1588-95.
- Nagahama Y, Schick EC, Gaasch WH. Interval-dependent potentiation of left ventricular contractility is preserved in patients with atrial fibrillation and depressed ejection fraction. Am J Cardiol 2001; 87(3): 342-6.
- Packer DL, Bardy GH, Worley SJ. Thachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1986; 57: 563-70.
- Saksena S, Domanski MJ, Benjamin EJ, et al. Report of the NASPE/NHLBI Round Table on Future Research Directions in Atrial Fibrillation. PACE 2001; 24: 1435-51.
- Sanders P, Morton JB, Davidson NC. Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure: Electrophysiological and Electroanatomic Mapping in Humans. Circulation 2003; 108(12): 1461-8.
- Shibane JS, Wood MA, Jensen DN. Thachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. JACC 1997; 29: 709-15.
- Takagaki M, McCarthy PM, Chung M. Preload-adjusted maximal power: a novel index of left ventricular contractility in atrial fibrillation. Heart 2002; 88(2): 170-6.

Поступила 03/02-2004

Состояние некоторых гормональных систем у мужчин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

А.Н. Бритов, А.М. Инарокова¹, М.А. Уметов¹

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия. ¹Кабардино-Балкарский государственный университет. Нальчик, Россия

Some hormonal systems in males with arterial hypertension and metabolic syndrome

A.N. Britov, A.M. Inarokova¹, M.A. Umetov¹

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia. ¹Kabardino-Balkar State University. Nal'chik, Russia

Цель. Изучить углеводные, гормональные и липидные показатели у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) с компонентами метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. Обследованы 265 мужчин (средний возраст $53,4 \pm 4,2$ лет) с мягкой и умеренной АГ и компонентами МС. 27 мужчин с избыточной массой тела (МТ) без АГ и нарушений углеводного обмена составили группу сравнения, 20 здоровых мужчин с нормальной МТ – контрольную группу. У всех мужчин измеряли офисное АД, антропометрические показатели, тест на толерантность к глюкозе, определяли липидограмму, уровни инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, лептина, гормонов щитовидной железы, кортизола, тиреотропного гормона и аденокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ).

Результаты. У 59% больных изолированной АГ и 52% мужчин с избыточной МТ без АГ, имела место базальная гиперинсулинемия. У 93% нормотензивных мужчин с избыточной МТ наблюдалась гиперлептинемия, тогда как признаки инсулинорезистентности (ИР) имели место у 52%. Мужчины с АГ и МС достоверно чаще имели признаки субклинического гипотиреоза (76%), повышенные уровни инсулина, лептина, АКТГ и кортизола. У мужчин с ожирением отмечена положительная корреляция содержания лептина с МТ, уровнями тиреотропного гормона, АКТГ, кортизола, инсулина и триглицеридов в крови.

Заключение. У пациентов с АГ и избыточной МТ повышение продукции кортизола, АКТГ, инсулина и лептина зависит от степени ожирения и сопровождается субклиническим снижением функции щитовидной железы. В свою очередь, хронически повышенные концентрации кортизола и лептина могут способствовать ИР и изменению состава тела в сторону увеличения процента жировой ткани.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, лептин, гормоны щитовидной железы.

Aim. To study carbohydrate, hormonal, and lipid parameters in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) components.

Material and methods. In total, 265 males (mean age 53.4 ± 4.2 years) with mild to moderate AH and MS components were examined. Comparison group included 27 males with excess body mass (BM) without AH and carbohydrate metabolism disturbances, control group – 20 healthy males with normal BM. All participants underwent office blood pressure (BP) measurement, anthropometry, glucose tolerance test; lipid profile, levels of fasting and post-glucose load insulin, leptin, thyroid hormones, cortisol, thyrotropic (TTH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were measured.

Results. Basal hyperinsulinemia was observed in 59% patients with isolated AH, and 52% of normotensive males with excess BM. In 93% of normotensive males with excess BM, hyperleptinemia was registered; insulin resistance (IR) was observed only in 52%. In AH and MS men, subclinical hypothyrosis (76%), increased levels of insulin, leptin, ACTH and cortisol were observed more often than in men with isolated AH or healthy participants. In obese individuals, there was a positive correlation of leptin level with BM, TTH, ACTH, cortisol, insulin, and triglycerides.

Conclusion. In patients with AH and MS, increased cortisol, ACTH, insulin, and leptin production was linked

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 921-00-93; (8662) 49-75-58
Факс: (8662) 42-19-57
e-mail: umetovma@yandex.ru

to obesity severity, and was associated with subclinical hypothyroidism. In its turn, chronic increase in cortisol and insulin levels could facilitate IR and fat tissue percentage increase.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, leptin, thyroid hormones.

В настоящее время важной междисциплинарной медицинской проблемой является метаболический синдром (МС) – комплекс тесно связанных между собой нарушений, характеризующихся наличием у больных избыточной массы тела (МТ), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии (ДЛП) и инсулинорезистентности (ИР). Не вызывает сомнений, что МС ассоциируется с ускоренным развитием атеросклероза и ранним возникновением у больных ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и сахарного диабета 2 типа (СД-2) [2,3,10]. Вместе с тем, недостаточно изучена роль гормонов жировой ткани и щитовидной железы в развитии МС. Требуется уточнения их взаимосвязь с параметрами углеводного и липидного обменов.

В связи с вышесказанным представляется актуальным изучить состояние ряда факторов гормонального, углеводного и липидного обменов у мужчин больных АГ с МС.

Материалы и методы

На базе МСЧ автотранспортных предприятий и поликлиник г. Нальчика обследованы 265 мужчин в возрасте 30-59 лет (средний возраст $53,4 \pm 4,2$), страдающих АГ I и II степеней по критериям ВОЗ/МОАГ 1999 [5]. Продолжительность АГ составила 1-16 лет, в среднем $10,2 \pm 3,2$ года. В качестве группы сравнения были обследованы 27 мужчин с избыточной МТ без АГ и нарушений метаболизма углеводов (группа сравнения); 20 мужчин с нормальной МТ включены в группу контроля.

Критериями включения в исследование служили: наличие АГ по данным анамнеза, измерения артериального давления (АД), электрокардиографии, офтальмоскопии и др. у больных без антигипертензивной терапии в течение последних 4 недель.

Критерии исключения – наличие симптоматической АГ; хирургические вмешательства менее чем за 1 месяц до исследования; острые воспалительные процессы; системные заболевания соединительной ткани; инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; хронические сердечная, почечная или печеночная недостаточности; алкоголизм; СД; прием гиполлипидемических препаратов.

Использованы следующие критерии диагностики МС (NCEP ATR III, 2001):

- абдоминальное ожирение (АО) – окружность талии (ОТ) > 102 см;
- уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови > 150 мг/дл ($1,69$ ммоль/л);

- снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 40 мг/дл ($1,04$ ммоль/л);
- систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.;
- уровень глюкозы натощак в капиллярной крови ≥ 110 мг/дл ($6,1$ ммоль/л).

О наличии МС судили, если у пациента имели место хотя бы 3 из вышеизложенных 5 признаков [13].

Все участники исследования были поделены на группы. В I группу ($n=29$) были включены лица с наличием изолированной АГ (ИАГ) без метаболических нарушений с индексом МТ (ИМТ) < 25 кг/м²; во II группу ($n=45$) вошли больные АГ с ИМТ $25-26,9$ кг/м²; III группа ($n=63$) состояла из пациентов с АГ и ИМТ $27-29,9$ кг/м²; IV группу ($n=26$) составили больные АГ с ИМТ > 30 кг/м²; в V группу ($n=71$) включены больные АГ в сочетании с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ); к VI группе ($n=31$) были отнесены пациенты с сочетанием АГ, ожирения и инсулин-независимого СД (ИНСД); VII группу (сравнения) составили 27 мужчин с избыточной МТ (ИМТ= $25-29,9$ кг/м²) без АГ, нарушений углеводного и липидного обменов; в VIII (контрольную) группу включены 20 практически здоровых лиц с нормальной МТ, без АГ, СД и ИБС в семейном анамнезе.

АД измеряли на правой руке ртутным сфигмоманометром, учитывали среднее арифметическое двух измерений. Для исключения вторичных АГ, диагноз был верифицирован на основании поэтапного обследования с использованием диагностических критериев, разработанных в КНЦ РАМН 1988. У всех мужчин проводились антропометрические измерения: рост, вес, ИМТ, ОТ, окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ. Критерием избыточной МТ являлся ИМТ ≥ 25 кг/м² (рекомендации Европейского общества по атеросклерозу и Европейского общества по гипертензии, 1994).

Тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) выполняли глюкозо-оксидазным методом, рекомендованным экспертами ВОЗ 1985. Пользуясь ферментативным методом, определяли содержание общего холестерина (ОХС), ТГ и ХС ЛВП. Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) рассчитывали по формуле Friedewald W, et al. 1972: $ХС\ ЛНП = ХС - ТГ / 2,2 - ХС\ ЛВП$ (ммоль/л); $ХС\ ЛОНП = ТГ / 2,2$.

Оценивали содержание инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, лептина, гормонов щитовидной железы – T_3 -общий, T_4 -свободный, кортизола, тиреотропного гормона и адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ). Использовались диагностические наборы для ИФА фирмы «DRG instruments», «DSL diagnostics», «Алкор-Био».

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики. При параметрическом анализе использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Ман-

на-Уитни. Для выяснения взаимосвязей между показателями пользовались методом корреляционного анализа по Спирмену. Данные в тексте и таблицах представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения $M \pm s$, а при непараметрическом характере распределения величин – в виде медианы с указанием 25-го и 75-го квартилей [медиана (25й – 75й – квартиль)]. Для всех показателей различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Усредненные инсулин-глюкозные показатели у больных ИАГ и здоровых мужчин не имели статистически значимых отличий (таблица 1). Однако при анализе индивидуальных значений обнаружено, что у 17 (59%) больных ИАГ были нарушения инсулинового обмена. У мужчин с нормальными величинами АД, но с избыточной МТ средние концентрации глюкозы, инсулина натощак и на фоне ТТГ достоверно не отличались от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$). Вместе с тем, среди данной категории гиперинсулинемия (ГИ) встречалась у 14 (52%) мужчин.

Таким образом, более чем у половины больных ИАГ и у мужчин с избыточной МТ без АГ, обнаружена базальная ГИ. При сравнении показателей гликемии выявлено (таблица 1), что в группах мужчин с АГ, но без нарушений углеводного обмена (I-IV), наблюдалась тенденция к росту как базальных уровней глюкозы, так и значений, измеренных через 2 ч после ТТГ, достигших максимума в группе больных с ИМТ > 30 кг/м² (IV группа). Однако гликемия как натощак, так и после ТТГ находилась в референтных пределах нормы.

При оценке показателей инсулина и С-пептида у больных АГ с повышенной МТ (II-IV группы) обнаружены статистически значимые отличия от значений в контрольной группе как по базальным уровням инсулина, так и по значениям инсулина и С-пептида через 2 часа после ТТГ ($p < 0,05$). Выявлена достоверная тенденция к росту значений инсулинемии по мере увеличения избыточной МТ от I к IV группе; наиболее выраженные различия изучаемых показателей наблюдались между I группой больных АГ с нормальной МТ и больными IV группы с ИМТ > 30 кг/м² ($p < 0,001$). Важно отметить, что количество пациентов без нарушений секреции инсулина прогрессивно уменьшалось по мере роста избыточной МТ и составило: 15 (33,3%) во II группе, 18 (28,6%) в III и 5 (19,2%) в IV.

В группах больных АГ и нарушениями углеводного обмена (V и VI) гликемия значительно превышала соответствующие параметры как в контрольной, так и в остальных группах (I-IV). Примечательно, что ИМТ у больных в V и VI группах значительно превосходил нормальные показатели – в среднем $29,23 \pm 0,21$ кг/м² и $31,82 \pm 0,23$ кг/м², соответственно. Показатели инсулинемии и уровни С-пептида у этих больных также достоверно ($p < 0,05-0,001$) превышали соответствующие в I-III группах.

Статистически значимые различия при сравнении базальных концентраций инсулина у больных с ИМТ > 30 кг/м² (IV группа) и больных с нарушениями углеводного обмена (V-VI группы) отсутствовали. При этом уровни инсулина после ТТГ были сравнимы

Таблица 1

Характеристика показателей углеводного обмена в группах больных АГ с метаболическими нарушениями

Группы	Глюкоза натощак Ммоль/л ($M \pm m$)	Глюкоза через 2 ч, Ммоль/л ($M \pm m$)	Инсулин натощак, МкЕд/мл [медиана (25%-75% квартиль)]	Инсулин через 2 ч, МкЕд/мл [медиана (25%-75% квартиль)]
I (n=29)	4,5±0,2	4,9±0,1	11,8 (7,6-15,3)	22,7 (13,4-28,8)
II (n=45)	4,6±0,3	4,8±0,3	14,4 (9,5-19,7)*	35,4 (23,7-39,4)*
III (n=63)	5,3±0,3*	5,7±0,3	17,2 (12,6-25,2)**	39,8 (26,4-47,8)**
IV (n=26)	5,1±0,2*	6,7±0,2**	17,8 (14,3-27,9)**	58,3 (41,5-65,1)**
V (n=71)	6,5±0,2**	9,2±0,3**	19,7 (13,4-29,5)**	67,3 (51,7-73,2)**
VI (n=31)	7,1±0,2**	14,2±0,4**	19,4 (12,9-29,2)**	46,3 (34,6-55,8)**
VII (n=27)	4,4±0,3	5,1±0,5	12,4 (8,3-15,9)	25,8 (16,7-31,6)
VIII (n=20)	4,2±0,4	5,2±0,3	7,8 (6,6-10,4)	22,3 (11,6-27,5)

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной VIII группой.

между собой у мужчин V (АГ+НТГ), IV групп (АГ+ИМТ \geq 30 кг/м²) и были достоверно выше, чем у пациентов в VI группе (АГ+ИНСД) ($p_{4-5}>0,05$, $p_{4-6}<0,05$, $p_{5-6}<0,05$). Такой результат можно объяснить истощением возможностей β -клеток поджелудочной железы, которая у больных ИНСД не способна адекватно реагировать на гипергликемию.

Содержание лептина в исследуемых группах больных АГ с метаболическими нарушениями представлено в таблице 2.

Следует отметить, что во всех группах больных АГ с избыточной МТ (II-IV) концентрация лептина достоверно превышала значения в контрольной группе ($p<0,05-0,001$); наблюдались статистически значимые отличия между I группой пациентов с ИАГ и больными остальными групп с АГ и увеличенной МТ (II-VI), независимо от наличия нарушений углеводного обмена.

При анализе результатов исследования отмечена положительная корреляционная связь между уровнем лептина и показателями ОТ, ОТ/ОБ – $r=0,62$; $p<0,001$ и $r=0,53$; $p<0,005$, соответственно и с ИМТ – $r=0,34$; $p<0,05$.

Выявлена тенденция к нарастанию уровня лептина от II к IV группе по мере увеличения ИМТ, что, можно объяснить ростом количества жировых клеток, продуцирующих данный гормон. Анализ корреляционных взаимосвязей концентрации лептина с параметрами углеводного обмена показал наличие сильной положительной зависимости между лептином и содержанием инсулина натощак и после ТТГ – $r=0,56$ и $r=0,52$ соответственно ($p<0,05-0,01$).

Необходимо отметить, что количество пациентов с нормальными значениями инсули-

на прогрессивно уменьшалось по мере роста избыточной МТ и составило: 15 (33,3%) во II группе, 18 (28,6%) в III и 5 (19,2%) в IV. Количество больных с нормальным содержанием лептина среди больных АГ с избыточной МТ было еще меньшим: 4 (9%) во II группе, 1 (2%) в III, и они отсутствовали в IV, V и VI группах.

Основываясь на этих данных, можно предположить первичность нарушений обмена лептина у обследованных мужчин, вслед за которыми, возможно происходит прогрессирование ИР. В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что у большинства обследованных больных АГ с нарушениями углеводного обмена (72%) анамнестически отмечалось более раннее по времени возникновение избыточной МТ, затем следовало развитие АГ, и, в последнюю очередь, появлялись нарушения углеводного обмена. Причем у 93% обследованных нормотензивных мужчин с избыточной МТ наблюдалась гиперлептинемия, тогда как признаки ИР имели место лишь у 52%.

Тезис о первичности нарушений обмена лептина при формировании ИР при МС подтверждает тот факт, что средние уровни лептина в группе нормотензивных мужчин с избыточной МТ достоверно превышали как контрольные показатели, так и значения у больных ИАГ ($p<0,001$), тогда как инсулин-глюкозные параметры в этих группах достоверно не различались ($p>0,05$).

В настоящем исследовании изучалась роль щитовидной железы в развитии МС (таблица 3). У большинства (76%) обследованных пациентов с АГ и метаболическими нарушениями обнаружен преимущественно первый вариант синдрома эутиреоидной патологии (СЭП-1) с нормальным содержанием T_4 и сниженным

Таблица 2

Содержание лептина у больных АГ с метаболическими нарушениями [медиана (25%-75% квартиль)]

Группы	Концентрация лептина, нг/мл	Достоверность различий между группами (P №-№)
I (n=29)	7,12 (4,25-14,46)	$P_{8-1}<0,05$
II (n=45)	14,23 (8,49-21,67)	$P_{8-2}<0,05$, $P_{1-2}<0,05$
III (n=63)	23,85 (16,25-32,46)	$P_{7-3}<0,001$, $P_{1-3}<0,001$, $P_{2-3}<0,001$
IV (n=26)	56,34 (43,52-61,34)	$P_{7-4}<0,001$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{2-4}<0,001$, $P_{3-4}<0,001$
V (n=71)	54,42 (38,27-59,41)	$P_{7-5}<0,001$, $P_{1-5}<0,001$, $P_{2-5}<0,001$, $P_{3-5}<0,001$, $P_{4-5}>0,05$
VI (n=31)	55,82 (34,45-58,64)	$P_{7-6}<0,001$, $P_{1-6}<0,001$, $P_{2-6}<0,001$, $P_{3-6}<0,001$, $P_{4-6}>0,05$, $P_{5-6}>0,05$
VII (n=27)	25,37 (14,41-35,63)	$P_{8-7}<0,001$, $P_{1-7}<0,001$, $P_{2-7}<0,05$, $P_{3-7}>0,05$, $P_{4-7}<0,001$, $P_{5-7}<0,001$, $P_{6-7}<0,001$
VIII (n=20)	6,63 (3,25-12,46)	

Таблица 3

Показатели функции щитовидной железы у больных АГ с метаболическими нарушениями (M±m)

Группы	ТТГ (мМЕ/л)	T ₃ -общий (пмоль/л)	T ₃ -свободный (пмоль/л)	T ₄ -общий (нмоль/л)	T ₄ -свободный (пмоль/л)
I (n=27)	1,54±0,42	1,89±0,24	4,29±0,45	101,86±5,43	21,46±3,16
II (n=44)	2,39±0,54	1,85±0,37	3,85±0,47*	105,89±4,63	21,89±3,23
III (n=62)	2,67±0,48*	1,41±0,42	3,71±0,38*	113,11±6,44	23,31±2,94
IV (n=24)	3,27±0,38*	1,45±0,32	3,62±0,52*	103,75±5,86	20,75±3,18
V (n=69)	4,31±0,39*	0,98±0,21*	2,13±0,41*	112,63±5,15	22,43±4,15
VI (n=30)	4,93±0,52*	0,92±0,26*	2,09±0,34*	106,81±4,37	20,61±3,57
VII (n=24)	2,64±0,45*	1,43±0,41	3,76±0,33*	112,35±6,53	23,58±2,97
VIII (n=19)	1,47±0,31	1,84±0,33	4,93±0,32	105,16±5,68	21,12±2,78

Примечание: * - p<0,05, в сравнении с контрольной VIII группой; ТТГ – тиреотропный гормон.

уровнем T₃ (синдром низкого T₃). Подобный вариант СЭП наиболее часто встречается при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [4,7,14]. Причем, была выявлена достоверная тенденция к повышению тиреотропного гормона от I группы к VI, достигая максимума у больных ИНСД.

Снижение продукции T₃, по-видимому, происходит в результате торможения периферического 5-монодейодирования T₄, которое тем выраженнее, чем больше нарушены обменны углеводов и лептина [1,6].

В ходе исследования обнаружены прямые корреляционные связи между концентрациями лептина и тиреотропного гормона, обратные между лептином, T₃-общим и T₃-свободным, что может указывать на тесную взаимосвязь лептинорезистентности и нарушения тканевого превращения тироксина (сT₄) в его биологически более активный метаболит – трийодтиронин (сT₃) у больных АГ по мере накопления у них метаболических факторов риска (ФР).

Гиперсекреция лептина в условиях МС на начальном этапе, по-видимому, оказывает стимулирующий эффект на функцию щитовидной железы, что проявляется необходимым для организма увеличением катаболических процессов. Однако со временем на фоне гиперсекреции лептина происходит истощение функции щитовидной железы, о чем свидетельствуют обнаруженные признаки субклинического гипотиреоза у больных с МС. Данный факт можно объяснить еще и тем, что выявленная у больных АГ с компонентами МС гиперкортизолемиа нарушает тканевое превращение сT₄ в его биологически более активный метаболит –

сT₃, способствуя развитию субклинического гипотиреоза [2].

Таким образом, изменения функции щитовидной железы в процессе развития МС носят, по-видимому, вторичный характер и по мере накопления компонентов МС сдвигаются в сторону субклинического гипотиреоза. В свою очередь, данное состояние оказывает негативное влияние на углеводный и липидный обмены за счет снижения интенсивности энергетического метаболизма в тканях [9].

Для оценки состояния оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников были изучены показатели АКТГ гипофиза и кортизола надпочечников (таблица 4).

Медианы концентраций АКТГ и кортизола во всех исследуемых группах не превышали референтные пределы нормы – 5,0–25,0 пмоль/л и 2,5–25,0 мкг/дл, соответственно. Однако значения АКТГ у больных IV–VI групп достоверно превышали показатели мужчин в контрольной группе (p<0,01). Аналогично значениям АКТГ, медиана уровней кортизола достоверно превышала контрольные показатели у пациентов III–VII групп (p<0,01), причем наиболее выраженные изменения как по АКТГ, так и по кортизолу, наблюдались в IV группе (p<0,01).

Известно, что в норме лептин оказывает регулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, тормозя АКТГ-стимулированную секрецию кортизола у крыс и человека [8,15]. Однако при ожирении, по-видимому, происходит снижение чувствительности гипоталамических центров к тормозящему влиянию лептина на продукцию кортизола. Кроме того, хронический избыток кортизола может быть связан с возрастным повышением актив-

Таблица 4

Уровни АКТГ и кортизола у больных АГ с компонентами МС [Медиана (25%-75% квартиль)]

Группы	АКТГ (пмоль/л)	Кортизол (мкг/дл)
I (n=29)	14,41 (11,23-17,45)	13,34 (8,24-16,75)
II (n=45)	16,05 (12,72-19,28)	15,59 (10,16-19,28)
III (n=63)	17,48 (11,56-21,37)	19,81 (15,57-24,63)*
IV (n=26)	21,79 (17,89-25,85)**	23,43 (18,28-27,56)**
V (n=71)	19,64 (15,26-23,62)*	22,51 (16,82-27,78)**
VI (n=31)	19,97 (16,48-24,91)*	23,74 (17,95-25,47)**
VII (n=27)	18,82 (12,53-22,75)	19,67 (15,68-25,69)*
VIII (n=20)	13,54 (9,34-16,16)	13,18 (9,84-16,23)

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ в сравнении с контрольной VIII группой.

ности гипоталамуса, проявляющимся снижением чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола [2,12].

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязей между гормонами гипофизарно-надпочечниковой оси, лептином, гормонами щитовидной железы и маркерами ИР. В ходе его была выявлена положительная корреляция между концентрациями АКТГ и лептина – $r=0,36-0,38$ ($p < 0,05$); кортизола и лептина – $r=0,34$ ($p < 0,05$) у пациентов с ИМТ > 25 кг/м². У больных I группы такие зависимости отсутствовали. Между уровнями кортизола, АКТГ и параметрами углеводного обмена достоверных коррелятивных связей не обнаружено.

Имели место прямые коррелятивные связи между уровнями кортизола, с одной стороны, и содержанием тиреотропного гормона с другой – $r=0,38-0,44$ ($p < 0,05$); обратные связи с уровнем Т₃-свободного – $r=-0,44-0,62$ ($p < 0,05$). Данный факт возможно объяснить

тем, что гиперкортизолемия нарушает тканевое превращение сТ₄ в его биологически более активный метаболит – сТ₃, способствуя развитию субклинического гипотиреоза у больных АГ с компонентами МС. В свою очередь, снижение функции щитовидной железы неизбежно ведет к сокращению энергетического обмена в тканях, способствуя сохранению избыточной МТ и прогрессированию ДЛП.

Исследование липидного профиля (ЛП) у больных АГ с компонентами МС показало, что по мере роста избыточной МТ, параллельно наблюдалось ухудшение параметров ЛП, достигающее максимума в группе больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² (таблица 5). Установлено наличие умеренной позитивной связи между концентрацией лептина и показателем ОХС/ХС ЛВП – $r=0,32$ ($p < 0,001$); между лептином и ТГ – $r=0,37$ ($p < 0,05$), а также слабой отрицательной связи с ХС ЛВП – $r=-0,22$ ($p < 0,05$).

Таблица 5

Характеристика показателей ЛП в исследуемых группах

Группы	Показатели липидного обмена (M±m)				
	ОХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ОХС/ХС ЛВП, у.е.
1 (n=29)	5,12±0,17	2,13±0,15	1,56±0,12	1,18±0,11	3,28±0,16
2 (n=45)	5,62±0,14*	2,15±0,23	1,44±0,17	1,52±0,14	3,90±0,14*
3 (n=63)	5,58±0,17*	2,37±0,22	1,42±0,15	1,38±0,12	3,93±0,21*
4 (n=26)	6,14±0,18**	2,87±0,12**	1,28±0,22*	1,93±0,16**	4,79±0,18**
5 (n=71)	6,53±0,23**	3,12±0,21**	1,27±0,14*	2,33±0,22**	5,14±0,23**
6 (n=31)	6,68±0,22**	3,46±0,23**	1,22±0,15*	2,83±0,23**	5,48±0,15**
7 (n=27)	5,46±0,19*	2,25±0,24	1,38±0,19	1,43±0,16	3,96±0,16*
К(n=20)	4,82±0,15	2,11±0,22	1,62±0,13	1,12±0,24	2,98±0,13

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ в сравнении с контрольной VIII группой.

Среди больных АГ концентрация в крови ОХС, ТГ, соотношение ОХС/ХС ЛВП имели сильную позитивную корреляцию с содержанием инсулина натощак и после ТТГ – $r=0,24$ и $r=0,22$ соответственно ($p<0,05$).

Эти результаты полностью согласуются с данными других авторов об отрицательном влиянии ожирения на состояние липидного обмена [2,11].

Несмотря на выявленные позитивные корреляционные связи лептина с такими параметрами ЛП, как ТГ, ХС ЛВП и ОХС/ХС ЛВП, гормоны жировой ткани оказывают на липидный обмен лишь косвенное влияние. Наиболее вероятно под влиянием этих гормонов изменяется чувствительность периферических тканей к инсулину. Далее, в условиях ИР, вследствие снижения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛНП и снижение концентрации ХС ЛВП в плазме. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень способствует усилению синтеза ТГ и секреции ЛОНП и аполипопротеина В [3,11].

Литература

1. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. Нейроиммуноэндокринология жировой ткани. Успехи физиолог наук 2002; 33(2): 3-16.
2. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. РМЖ 2001; 9(2): 67-71.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ 2001; 9(2): 56-60.
4. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз. Пробл эндокрин 2002; 48(2): 13-22.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). РМЖ 2000; 8: 318-46.
6. Терещенко И.В. Лептин и его роль в организме. Пробл эндокрин 2001; 47(4): 40-6.
7. Терещенко И.В., Цепелев В.В., Иванова Э.С. О субклиническом гипотиреозе у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1993; 11: 45-7.
8. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, et al. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: Leptin inhibits cortisol release directly. Diabetes 1997; 46: 1235-8.

Заключение

У пациентов с АГ и избыточной МТ наблюдается целый ряд тенденций, образующих своего рода замкнутый круг: повышение продукции кортизола и АКТГ происходит параллельно с увеличением содержания лептина и зависит от степени ожирения. При этом кортизол, нарушая способность лептина регулировать аппетит, а также вместе с лептином подавляя функцию щитовидной железы, снижает скорость обмена веществ и расщепления жира. Жировая ткань стимулирует выработку кортизола, а тот в свою очередь – секрецию АКТГ. В результате, клетки коры надпочечников, выделяющих кортизол, находятся в состоянии постоянной повышенной активности. В свою очередь, хронически повышенные уровни кортизола и лептина ведут к ИР и изменению состава тела в сторону увеличения процента жировой ткани. В пользу последнего предположения свидетельствуют как данные настоящего исследования, так и литературные публикации, в которых лептин уменьшал секрецию инсулина и способствовал развитию ИР [16]. Замыкающим этот порочный круг звеном является ИР, ведущая к прогрессированию таких клинических признаков МС, как АГ, ДЛП и ИНСД.

9. Danese MD, Laderson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2993-3001.
10. Haffner SM. Obesity and metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. Br J Nutr 2000; 83(1): 67-70.
11. Hennes M, Dua A, Kisselbah A. Effects of free fatty acid and glucose on splanchnic insulin dynamics. Diabetes 1997; 46: 57-62.
12. Fernandez-Real J, Richard W, Casamitjana R. Lower Cortisol level after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. Clin Endocrinol 1997; 47: 583-8.
13. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287(3): 356-9.
14. Mariotti S, Franceschi C, Cosarizza A, Pincyrera A. The aging thyroid. Endocr rev 1995; 16(6): 686-715.
15. Pralong FP, Roduit R, Waeber G, et al. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. Endocrinology 1998; 139: 4264-8.
16. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. Nat Med 1996; 2(5): 589-93.

Поступила 13/02-2006

Физические тренировки в коррекции артериального давления и метаболических нарушений у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией I степени

Н.П. Лямина, А.В. Шевченко, В.Н. Сенчихин

ФГУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава. Саратов, Россия

Physical training in blood pressure and metabolic disturbances correction in young patients with Stage I arterial hypertension

N.P. Lyamina, A.V. Shevchenko, V.N. Senchikhin

Saratov Research Institute of cardiology, Federal Agency for Health and Social Development. Saratov, Russia

Цель. Оценить влияние длительных, контролируемых физических тренировок (КФТ) умеренной интенсивности на уровень артериального давления (АД) и метаболические нарушения (МН) у мужчин молодого возраста с артериальной гипертонией (АГ) I степени.

Материал и методы. В исследование включены 49 мужчин с АГ I степени, имеющих МН, в возрасте 18–45 лет, соблюдавших рекомендации по немедикаментозной коррекции образа жизни, а 23 пациента дополнительно выполняли длительные КФТ умеренной интенсивности продолжительностью ≥ 6 месяцев. Каждые 3 месяца проводилось обследование, включающее: суточное мониторирование АД, доплероэхокардиографию, тредмил-тест, антропометрическое исследование с вычислением индекса массы тела, определялись показатели липидного спектра крови и углеводного обмена.

Результаты. Курс систематических КФТ умеренной интенсивности продолжительностью не менее 3 месяцев способствовал снижению систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, а длительные (не менее 6 месяцев) КФТ умеренной интенсивности приводят к достоверному снижению САД и ДАД, нормализации вариабельности САД и ДАД, восстановлению суточного профиля АД, а также способствуют позитивным изменениям липидного и углеводного обменов.

Заключение. Длительные систематические КФТ умеренной интенсивности у лиц молодого возраста с АГ I степени, обладают антигипертензивным, антиатерогенным и метаболически нейтральными действиями.

Ключевые слова: физические тренировки, артериальная гипертония, молодой возраст.

Aim. To study effects of long-term, moderate-intensity controlled physical training (CPT) on blood pressure (BP) level and metabolic disturbances (MD) in young men with Stage I arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 49 men aged 18–45 years, with I Stage AH and MD, adhering to non-pharmaceutical lifestyle modification recommendations. Twenty-three patients additionally underwent long-term, moderate-intensity CPT for at least 6 months. Every 3 months, 24-hour BP monitoring, Doppler echocardiography (EchoCG), treadmill test, anthropometry with body mass index (BMI) calculation, lipid and carbohydrate profile assessment were performed.

Results. Systematic moderate-intensity CPT course lasting for at least 3 months promoted decrease in systolic and diastolic BP (SBP, DBP). Long-term (6 months or longer) moderate-intensity CPT significantly reduced SBP and DBP levels, normalized SBP and DBP variability, restored circadian BP profile, beneficially influenced lipid and carbohydrate metabolism.

Conclusion. Long-term, systematic moderate-intensity CPT in young men with Stage I AH demonstrated antihypertensive, anti-atherogenic, and metabolically neutral effects.

Key words: Physical training, arterial hypertension, young age.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире. По данным исследования ЭПОХА

(Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России) в России распространенность АГ в молодом возрасте достаточно высока; обращает внимание большая

заболеваемость АГ среди мужчин в молодом возрасте, чем среди женщин [1]. Известно, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни в первую очередь за счет увеличения риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта [2].

Распространенность метаболических нарушений (МН) среди населения в настоящее время увеличивается; по данным ВОЗ 2002г ~ 30% больных с повышенным артериальным давлением (АД) имеют избыточную массу тела (МТ), что значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ. Своевременная диагностика повышенного АД и МН существенно снижает частоту развития ССО, а эффективная их коррекция улучшает прогноз жизни больных АГ [3]. Согласно «Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ 2001» немедикаментозные методы рассматриваются как обязательный компонент лечебных и профилактических программ при АГ. Наиболее эффективными из которых являются дозированные физические тренировки (ФТ) [5]. До настоящего времени интенсивность и длительность ФТ являются важными проблемами для больных АГ с МН.

Цель исследования – оценить влияние длительных, контролируемых ФТ (КФТ) умеренной интенсивности на уровень АД и МН – дислипидемию (ДЛП), инсулинорезистентность (ИР), избыточную МТ у мужчин молодого возраста с АГ I степени (ст.).

Материалы и методы

В исследование были включены 49 мужчин с АГ I ст., ведущих малоподвижный образ жизни и имеющих МН – ДЛП, ИР, избыточную МТ, в возрасте 18-45 лет (средний возраст 31 ± 5).

В исследовании не участвовали: пациенты с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, индексом МТ (ИМТ) >30 кг/м² и сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

После скрининга все пациенты были рандомизированы в 2 группы: основную (n=23) и контрольную (n=26). Группы были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, величине АД, ИМТ, показателям углеводного и липидного обменов (таблица 1).

Всем пациентам, вошедшим в исследование, согласно алгоритму врачебной тактики «Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ 2001» были рекомендованы динамическое наблюдение с мониторингом АД в течение 3-6 месяцев и немедикаментозная коррекция образа жизни – низкосолевая диета, комплексное изменение режима питания, отказ от вредных привычек, снижение МТ, увеличение физичес-

ких нагрузок (ФН), а пациентам основной группы были дополнительно рекомендованы систематические КФТ умеренной интенсивности.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых		
Показатели	Контрольная группа (n=26)	Основная группа (n=23)
Средний возраст (лет)	32 ± 5	33 ± 5
Длительность АГ (лет)	$3,5 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,5$
САД (мм рт.ст.)	$153,7 \pm 9,1$	$151,1 \pm 7,1$
ДАД (мм рт.ст.)	$93,9 \pm 5,8$	$95,6 \pm 3,8$
ИМТ (кг/м ²)	$28,51 \pm 0,90$	$29,06 \pm 0,80$
Глюкоза натощак (ммоль/л)	$5,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,8$
Глюкоза/инсулин натощак	$0,33 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$
ЛНП (мг/дл)	$131,9 \pm 6,8$	$131,4 \pm 7,1$
ЛВП (мг/дл)	$31,4 \pm 2,1$	$32,4 \pm 2,3$

КФТ пациенты основной группы проводили в течение 6 месяцев в интервальном динамическом режиме на велотренажере (Ketler, Германия) с частотой 3-5 раз в неделю. Тренирующая ФН у больных основной группы рассчитывалась как 60% (умеренной интенсивности) от индивидуальной пороговой толерантности к ФН (ТФН), с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС)-тренирующей, которая была определена в начале исследования по тредмил-тесту (Hellige 2000 Германия), выполненному по протоколу Bruce.

Курс ФТ состоял из 2 периодов: подготовительного и основного. В подготовительном периоде ставилась задача подготовить больных к усвоению ФН основного периода, обучить методам самоконтроля. Основной период, в свою очередь был разделен на три этапа: вводный – 10-12 занятий по 30-40 минут (мин.); базовый – 25 занятий по 45-50 мин.; поддерживающий – продолжительность занятий по 50-55 мин. до окончания курса КФТ.

Всем участникам в начале исследования, через 3 и 6 месяцев были проведены общеклинические, инструментальные, биохимические методы обследования, антропометрическое исследование с вычислением ИМТ.

При суточном мониторинговании АД (СМАД) использовалась автоматическая амбулаторная система мониторингования ТМ 2421/ТМ 2021 AND (Япония) в течение 24 часов. Измерения начинали в 9 часов утра. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин. днем и 60 мин. ночью. По результатам СМАД выполнен анализ усредненных, максимальных и минимальных значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в целом за сутки, отдельно днем и ночью, суточный профиль (СП) АД, вариабельность (Var) АД. Программирование регистратора и расшифровку данных осуществляли с помощью прилагаемого компьютерного аналитического программного обеспечения.

Допплер-эхокардиография (Д-ЭхоКГ) выполняли на ультразвуковом сканере «Hewlett Packard» (США), согласно рекомендациям американского общества ЭхоКГ для оценки структурных и функциональных изменений в сердце.

Липидный спектр крови: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности ЛВП, липопротеиды низкой плотности ЛНП, определяли на автоанализаторе FB-901 (Финляндия) с помощью набора реагентов «DDC» (Германия). Тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) выполняли с использованием 75 г глюкозы, забор крови осуществляли натощак и через 2 часа после нагрузки (по рекомендациям ВОЗ). Уровень глюкозы определяли на автоанализаторе FB-901 (Финляндия) с помощью набора реагентов «FS» (Германия). Для определения инсулина использовался метод иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-fax» (США) с помощью ферментативных наборов ELISA (Германия) натощак и через 2 часа после ТТГ. ИР оценивалась по индексу Саго F = глюкоза крови (ммоль/л) / инсулин (мкЕд/мл). ИР диагностировали при значении индекса < 0,33 [5].

Статистическая обработка производилась с помощью программы Microsoft Excel XP. Средние значения исследуемых показателей представлены с их стандартными ошибками ($M \pm m$). Достоверность различий средних значений параметров в группах анализировали с помощью t критерия Стьюдента.

Результаты

В течение 6 месяцев у пациентов основной и контрольной групп выполняли постоянный мониторинг АД, ИМТ. Каждые 3 месяца проводили клинико-инструментальное и биохимическое обследования.

Через 3 месяца умеренных КФТ пациентами основной группы, в среднем по группе САДср снизилось на $14,9 \pm 1,1$ мм рт.ст., ДАДср на $8,6 \pm 1,8$ мм рт.ст., наблюдалось также уменьшение САД и ДАД в дневное время суток: на $15,7 \pm 1,6$ мм рт.ст. и $9,1 \pm 2,3$ мм рт.ст. соответственно, и в ночное время – на $14,0 \pm 0,9$ мм рт.ст. и $8,2 \pm 1,3$ мм рт.ст. соответственно. Через 6 месяцев у пациентов основной группы отмечено более выраженное снижение АД: САДср снизилось на $18,4 \pm 0,9$ мм рт.ст., ДАДср на $12,6 \pm 2,1$ мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем; в дневные часы САДд снизилось на $18,7 \pm 0,6$ мм рт.ст., ДАДд на $13,1 \pm 2,1$ мм рт.ст.; в ночные часы произошло снижение САДн на $18,1 \pm 1,2$ мм рт.ст., ДАДн на $12,1 \pm 2,1$ мм рт.ст.

В результате, целевой уровень АД через 3 месяца в основной группе был достигнут у 45,6% пациентов; у 30,4% пациентов АД было < 150/90 мм рт.ст., но > 140/90 мм рт.ст. и у 24,0% пациентов АД не изменилось, что потребовало дополнительного назначения медикаментозной антигипертензивной терапии. При продолжении курса КФТ умеренной интенсивности до 6 месяцев у пациентов основной группы целевой уровень АД регистрировался у 59,9% пациентов, и только 4 пациента были переведены на медикаментозную терапию. В контрольной группе снижение САД и ДАД через 3 месяца наблюдения составило в среднем в 2-3 раза меньше, чем в основной группе: САДср снизилось на $6,6 \pm 1,6$ мм рт.ст., ДАДср – на $2,6 \pm 0,1$ мм рт.ст.; в дневные часы и ночные часы САД уменьшилось на $7,2 \pm 1,9$ мм рт.ст. и $6,0 \pm 1,3$ мм рт.ст., соответственно, ДАД на $2,2 \pm 0,1$ мм рт.ст. и $3,0 \pm 0,1$ мм рт.ст. соответственно. Через 6 месяцев у больных контрольной группы сохранилась слабая тенденция по снижению АД относительно исходного (таблица 2).

У пациентов контрольной группы через 3 месяца наблюдения целевой уровень АД был достигнут только у 26,9% пациентов; более чем у трети больных (38,5%), величина АД не изменилась, и им была назначена медикаментозная терапия; у 34,6% отмечена тенденция к снижению АД, что потребовало дальнейшего мониторинга. Соблюдение немедикаментозных мероприятий по коррекции образа жизни пациентами контрольной группы до 6 месяцев не привело к значительному снижению АД (таблица 2). В итоге целевой уровень АД имел место у 30,0% пациентов, а более 2/3 больных через 6 месяцев уже использовали медикаментозное лечение.

При анализе результатов СМАД обращало внимание, что при снижении АД наблюдалась положительная динамика по Вар АД, наиболее

Таблица 2

Показатели СМАД у больных АГ I ст. в течение 6 месяцев

Показатели (мм рт.ст.)	Контрольная группа (n=26)			Основная группа (n=23)		
	исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
САДср	153,7±9,1	147,1±7,5	146,9± 7,3	151,1±7,2	136,2±6,1	132,7±5,0
САДд	155,3±8,1	148,1±6,2	148,0±6,0	154,5±8,2	138,8±6,6	135,8±5,1
САДн	152,1±10,1	146,1±8,8	145,9±8,7	147,7±6,1	133,7±5,2	129,6±4,9
ДАДср	93,9±5,8	91,3± 5,7	90,0±5,1	95,6± 3,8	86,7± 3,1	83,4±1,9
ДАДд	94,4±6,2	92,2±6,1	91,5 ± 5,8	96,2±5,3	87,1± 3,3	83,1± 3,2
ДАДн	93,4± 5,4	90,4± 5,3	88,5± 4,5	94,4±4,6	86,2± 3,4	82,3±2,5

выраженная в основной группе. Через 3 месяца, более чем у половины (55,8%) больных основной группы Вар АД нормализовалась, из них у 27,4% уменьшилась Вар САД и ДАД, у 17,6% пациентов произошла нормализация Вар ДАД, и у 10,8% только САД. При выполнении курса систематических КФТ умеренной интенсивности в течение 6 месяцев нормализация Вар САД и ДАД имела место уже у 69,5% пациентов.

В контрольной группе нормализация показателей Вар через 3 месяца отмечена только у (24,3%), у остальных Вар САД и ДАД выходила за пределы нормы; через 6 месяцев значительные позитивные сдвиги по показателям Вар отсутствовали. В итоге у 69,3% больных контрольной группы Вар АД не изменилась.

Курс систематических КФТ умеренной интенсивности, проводимый на фоне немедикаментозных методов коррекции образа жизни привел к положительной динамике не только по уровню АД и Вар АД, но и к восстановлению СП АД. В начале исследования у большей половины пациентов основной группы определялось нарушение СП АД: у 26% больных – «non-dipper», у 30,4% – «over-dipper». Выполнение в течение 3 КФТ умеренной интенсивности пациентами молодого возраста с АГ I ст. способствовало нормализации СП АД у половины пациентов. В результате «non-dipper» наблюдали у 3 больных, «over-dipper» – 4 больных, а через 6 месяцев КФТ умеренной интенсивности СП АД «dipper» имел место уже у 95,6% пациентов, и только у 1 пациента – «non-dipper».

У пациентов в контрольной группе, в начале исследования нарушение СП АД определялось в 53,8% случаев: у 19,2% больных – «non-dipper», у 34,6% – «over-dipper», но ни через 3 месяца, ни через 6 месяцев у пациентов контрольной группы значимых изменений в СП АД не наступило; только у 1 больного СП АД «non-dipper» перешел в «dipper»; у остальных изменения СП отсутствовали.

Таким образом, немедикаментозная коррекция образа жизни способствует снижению АД у молодых лиц с АГ I ст., а длительные КФТ умеренной интенсивности приводят у них не только к снижению АД и нормализации Вар САД и ДАД, но и к восстановлению СП АД.

При анализе антропометрических данных в основной и контрольной группах все

больные имели избыточную МТ: $30 \text{ кг/м}^2 > \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$; в контрольной группе в среднем ИМТ составил $28,51 \pm 0,90 \text{ кг/м}^2$, в основной $29,06 \pm 0,80 \text{ кг/м}^2$. На фоне выполнения курса КФТ умеренной интенсивности у больных основной группы прослеживалась тенденция к снижению ИМТ и через 3 месяца он составил $27,89 \pm 0,61 \text{ кг/м}^2$, что соответствовало снижению на 4,06% от исходного, а через 6 месяцев в среднем по группе ИМТ составил $26,72 \pm 0,32 \text{ кг/м}^2$. У пациентов в контрольной группе ИМТ через 3 месяца не изменился, а через 6 месяцев ИМТ уменьшился только на $0,51 \pm 0,17$ и соответствовал $28,00 \pm 0,73 \text{ кг/м}^2$.

При анализе МН в начале исследования у 80,7% обследуемых регистрировалась ДЛП: у 10 (38,4%) больных в контрольной группе, у 11 (42,3%) – в основной; у 69,3% пациентов определялась ИР, из них: в контрольной группе у 9 (34,6%) больных и у 8 (34,7%) в основной.

Мониторинг показателей липидного спектра крови через 3 месяца не выявил достоверных изменений как у пациентов основной, так и контрольной групп (таблица 3). У больных основной группы через 3 месяца проявилась тенденция к снижению содержания ОХС на $10,3 \pm 0,6 \text{ мг/дл}$, ТГ на $4,5 \pm 1,1 \text{ мг/дл}$, ЛНП на $8,4 \pm 3,3 \text{ мг/дл}$ и к увеличению ЛВП на $2,7 \pm 1,1 \text{ мг/дл}$.

Более выраженные изменения показателей липидного спектра крови у пациентов основной группы обозначились уже через 6 месяцев: концентрация ОХС снизилась на $17,3 \pm 0,5 \text{ мг/дл}$, ТГ на $6,3 \pm 2,3 \text{ мг/дл}$, ЛНП на $9,7 \pm 4,3 \text{ мг/дл}$, уровень ЛВП увеличился на $4,3 \pm 2,3 \text{ мг/дл}$ (таблица 3). У пациентов контрольной группы динамика показателей липидного спектра крови была менее выражена через 3 и через 6 месяцев наблюдения, имела место тенденция к снижению уровня ОХС на $5,1 \pm 0,9 \text{ мг/дл}$ и на $6,4 \pm 1,3 \text{ мг/дл}$ соответственно (таблица 3).

При анализе показателей углеводного обмена через 3 месяца динамики в уровнях глюкозы и инсулина натощак и после ТТГ у обследуемых не обнаружено. В контрольной группе, несмотря на то, что пациенты соблюдали в течение 6 месяцев немедикаментозные рекомендации по коррекции образа жизни, в среднем по группе увеличилось содержание инсулина, в результате чего дополнительно еще у 6 (23%) больных была диагностирована

Показатели липидного спектра крови у больных АГ I ст. молодого возраста

Показатели	Контрольная группа (n=26)			Основная группа (n=23)		
	Исх.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Исх.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ОХС, мг/дл	215,6±2,3	210,5±1,4	209,2±1,0	216,4±2,6	206,1±2,0	199,1±2,1
ТГ, мг/дл	174,1±5,6	175,1±4,3	174,9±3,9	175,6±5,1	171,1±4,0	169,3±2,8
ЛВП, мг/дл	31,4±2,1	31,4±2,0	31,1±2,3	32,4±2,3	35,1±3,4	36,7±4,6
ЛНП, мг/дл	131,9±6,8	128,9±6,2	128,4±5,9	131,4±7,1	123,0±3,8	121,7±2,8

ИР, в итоге она имела место у 57,60%. У пациентов основной группы, прошедших курс систематических КФТ умеренной интенсивности, в течение 6 месяцев произошло снижение уровня инсулина у 5 (21,7%) больных, в итоге через 6 месяцев ИР определялась только у 3 (13%) больных из 23, т.е. у большей половины пациентов основной группы углеводный обмен нормализовался.

Следовательно, только длительные – не менее 6 месяцев, систематические КФТ умеренной интенсивности на фоне немедикаментозной коррекции образа жизни способствуют позитивным изменениям в липидном спектре крови и углеводном обмене.

Обсуждение

В связи с ростом распространенности факторов риска (ФР) ССЗ, особенно у лиц молодого возраста, проблемы коррекции ФР – АГ, ДЛП, ожирения, и профилактики острых и хронических ССЗ в настоящее время являются особо важными. Эффективная коррекция уже на начальных этапах развития патологического процесса с использованием доступных, безопасных, физиологически обоснованных методов может служить одной из необходимых основ первичной профилактики ССЗ и их ФР у лиц молодого возраста. Нередко, уже в молодом возрасте, у пациентов налицо сочетание нескольких ФР, поэтому применение эффективных профилактических и лечебных методов, воздействующих на несколько ФР сразу, является обоснованным и перспективным.

В результате экспериментальных и клинических исследований было продемонстрировано многоплановое влияние длительных КФТ на сердечно-сосудистую систему при АГ [6]. Показано, что использование КФТ положительно влияет на гемодинамику, они обладают антиатерогенным действием у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [7]. Основываясь на клинических и эксперименталь-

ных данных, с целью коррекции ФР ССЗ были использованы умеренные КФТ у пациентов молодого возраста с АГ I ст., имеющих МН: ДЛП, ИР.

Соблюдение пациентами согласно «Национальных рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению АГ» врачебных, немедикаментозных рекомендаций по коррекции образа жизни способствовало незначительному снижению АД: целевой уровень АД был достигнут через 3 месяца у 26,9% больных, а через 6 месяцев только у 30,0%. Выполнение больными на фоне соблюдения немедикаментозных рекомендаций по коррекции образа жизни курса КФТ умеренной интенсивности привело к достоверному снижению как величины, так и Вар АД в 2-3 раза больше, чем у пациентов, выполняющих только рекомендации по немедикаментозной коррекции образа жизни, и достижению целевого уровня АД у 59,9%, что можно объяснить дополнительным позитивным влиянием КФТ на регуляцию сосудистого тонуса, АД и на патогенетические звенья АГ – нейрогуморальную регуляцию и снижение активности симпатического звена вегетативной нервной системы [8].

Известно, что распространенность АГ находится в прямой зависимости от МТ в любой возрастной категории [9]. Поэтому снижение ИМТ является важным аргументом для пациентов в молодом возрасте. В настоящем исследовании через 6 месяцев произошло уменьшение ИМТ на 6,3% на фоне умеренных КФТ, тогда как у пациентов, не выполняющих КФТ умеренной интенсивности, ИМТ за этот период значимо не изменился. В практическом отношении это важный факт, т.к. уменьшение МТ на 1 кг приводит к снижению САД на 2,7 ммрт.ст. и ДАД на 1,8 ммрт.ст.; этот дополнительный антигипертензивный эффект связывают с падением сердечного выброса, которое, вероятно, можно объяснить падением симпатической активности. Следовательно, снижение АД у больных АГ

I ст. при выполнении динамических КФТ умеренной интенсивности можно обосновать многокомпонентным влиянием.

Избыточная МТ и абдоминальное ожирение почти всегда сопровождаются изменением липидного профиля плазмы крови, что выражается увеличением уровня свободных жирных кислот, ТГ, появлением в крови большого количества ЛНП и снижением содержания ЛВП, развитием ИР [10].

У больных АГ I ст. молодого возраста с избыточной МТ только после 6-месячного курса систематических КФТ умеренной интенсивности на фоне соблюдения рекомендаций по немедикаментозной коррекции образа жизни получены значимые позитивные изменения в липидном спектре крови. Однако есть работы, где уже после 4-недельной программы КФТ у пациентов ИБС среднего возраста с повышенным АД, были обнаружены достоверные метаболические изменения, и в первую очередь, со стороны липидного обмена [11].

Появлению позитивных изменений в липид-транспортной системе крови при выполнении длительных, в течение 6 месяцев КФТ умеренной интенсивности способствовало экономичное потребление кислорода тканями организма, позволяющее выполнять физическую работу без «кислородного долга» и тем самым обеспечить аэробные условия для окисления липидов. Нагрузки $\leq 60\%$ от максимальной оказывают хорошее тренирующее влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС), снижают уровень атерогенных липидов в крови и активируют систему обратного транспорта ХС [12]. В то время как нагрузки высокой интенсивности, $>70\%$ от максимальной, провоцируют развитие атерогенных изменений в липид-транспортной системе

крови даже у здоровых лиц и тем самым оказывают проатерогенный эффект [12].

В настоящее время акцентирование внимания на метаболическом синдроме (МС) и МН имеет большое клиническое значение, т.к. эти факторы служат дополнительными причинами развития грозных ССО и смертности при ССЗ.

Сочетание АГ и ИР является крайне неблагоприятным фактором в отношении развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и лежит в основе формирования МС, который нередко называют синдромом современного образа жизни. Только 6-месячный курс КФТ умеренной интенсивности приводил к позитивным изменениям в углеводном обмене и у большей половины (87%) больных АГ I ст. молодого возраста, имеющих ИР, нормализовался углеводный обмен, что, вероятно, связано с улучшением чувствительности ткани к инсулину. КФТ умеренной интенсивности и соблюдение мероприятий по немедикаментозной коррекции образа жизни снижают гиперсимпатикотонию, способствуют улучшению усвоения глюкозы, уменьшению потребности организма в инсулине в связи с повышением чувствительности к инсулину [13-15].

Заключение

Таким образом, систематические КФТ умеренной интенсивности у лиц молодого возраста с АГ I ст., проводимые на фоне соблюдения мероприятий по немедикаментозной коррекции образа жизни продолжительностью не < 3 месяцев, способствуют снижению САД и ДАД, а длительные (не < 6 месяцев) систематические КФТ умеренной интенсивности приводят к достоверному снижению САД и ДАД, нормализации Вар САД и ДАД, восстановлению СП АД, а также к позитивным изменениям липидного и углеводного обменов.

Литература

1. 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.
2. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития ГБ. Кардиология 1996; 7: 41-6.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
4. Paul D, Thompson MD. Exercise in Treating Hypertension The physician and sportmedicine 2002; 3: 1-5.
5. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. Москва 2004; 244 с.
6. Wallace JP. Exercise in Hypertension. Sports Med 2003; 33(6): 585-98.
7. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе. Кардиология 1998; 8: 69-80.
8. Fagard RH. Exercise characteristics and blood pressure response to dynamic physical training. Med Sci Sport Exerc 2001; 33(6): 484-92.
9. Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение. Consil prov 2002; 5: 18-21.

10. Вебер В.Р., Бритов А.Н. Профилактика и лечение АГ. Москва 2002; 244 с.
11. Бородина Л.М. Эффективность физических тренировок во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. Автореф дисс докт мед наук. Новосибирск 2000; 54 с.
12. Бубнова М.Г., Д.М. Аронов, Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию. Кардиология 2003; 3: 43-9.
13. Wasserman D. Regulation of glucose fluxes during exercise in the postabsorbtive state. Ann Rev Physiol 1995; 57: 191-218.
14. Lehmann R, Spinas GA. Role of physical activity in the therapy and prevention jf type 2 diabetes mellitus Ther Umsch 1996; 12: 925-33.
15. Westheim A, Os I. Physical activity and the metabolic cardiovascular syndrome J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20(8): 49-53.

Поступила 25/10-2005

Снижение внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом с помощью небиволола

И.Н. Медведев

ООО «Санаторий им. И.Д. Черныховского». Курск, Россия

Nebivolol therapy and reduction of intravascular platelet activity in patients with atrial hypertension and metabolic syndrome

I.N. Medvedev

I.D. Chernyakhovsky Sanatorium. Kursk, Russia.

Цель. Оценить терапевтическое влияние небиволола на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией (АГ) с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. 21 больному был назначен в течение 1 месяца небиволол в дозе 5 мг/сут. Изучалась динамика антропометрических показателей, липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также внутрисосудистая активность тромбоцитов.

Результаты. Применение небиволола у больных АГ с МС оказывает позитивное влияние на синдром перекисидации и оптимизирует внутрисосудистую активность тромбоцитов. Продолжительное применение небиволола способно закрепить достигнутые эффекты.

Заключение. Для снижения массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать применение небиволола с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, небиволол.

Aim. To assess nebivolol clinical effects on intravascular platelet activity in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 21 patients were administered nebivolol (5 mg/d) for one month. Dynamics of anthropometry parameters, lipid profile, plasma and platelet lipid peroxidation, blood and platelet antioxidant potential, and intravascular platelet activity, was evaluated.

Results. In patients with AH and MS, nebivolol reduced lipid peroxidation and intravascular platelet activity. Long-term therapy could enhance these beneficial effects.

Conclusion. To reduce body weight in patients with AH and MS, nebivolol should be combined with non-pharmaceutical methods.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, nebivolol.

В настоящее время метаболический синдром (МС) все чаще поражает трудоспособную часть населения России. Это грозное состояние включает артериальную гипертонию (АГ), сочетающуюся с инсулинорезистентностью (ИР), андронидным ожирением (АО), гиперлипидемией (ГЛП), гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе [10]. Известно, что при МС возникают сосудистые нарушения, развивающиеся на фоне дислипидемии и АГ, способствующие внутрисосудистой активации

тромбоцитов (ВАТ) с развитием тромбофилии [1]. Однако, механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с МС изучен недостаточно и не разработано адекватной одновременной коррекции АГ и тромбоцитарных дисфункций. Представляется оправданным применение у больных АГ с МС современного суперселективного β_1 -адреноблокатора — небиволола [9], способного одновременно нормализовать артериальное давление (АД), оптимизировать состояние сосудистого эндотелия и реологические свойства

крови. Высказано предположение, что этот препарат будет способствовать нормализации внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС и станет одним из компонентов системы профилактики тромбозов у данного контингента пациентов.

В этой связи была сформулирована цель работы – оценить эффективность терапевтического влияния небиволола на состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС.

Материал и методы

Обследован 21 больной (основная группа) АГ I-III степеней по критериям ВОЗ/МОАГ 1999, риск 2-3; из них 5 мужчин и 16 женщин среднего возраста. У больных имелся кластер МС, включающий в себя АГ, НТГ, ГЛП Ib фенотипа, АО – индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) $> 0,85$ у женщин и $> 1,0$ у мужчин. В группу контроля вошел 21 здоровый человек аналогичного возраста и пола. Комплекс обследований состоял из определения антропометрических показателей: МТ, ИМТ, ОТ и ОБ. Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак; определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды набором фирмы «Лахема», АО, БРНО Чешской республики, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Friedwald W, et al [14], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Содержание общих фосфолипидов (ОФЛ) рассчитывали по содержанию фосфора [7]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованным Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [13,15,16]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], тиобарбитовая кислота (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание АГП [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитовой кислоты [17] в модификации [8]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. с соавт. 1992 [5] с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [6]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева [4]. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов оценивалась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [11] по Шитиковой А.С. с соавт. 1997. Для определения состояния сосудистого эндотелия определяли уровень эндотелиоцитемии [4]. Для коррекции АД и попытки коррекции ВАТ всем больным АГ с МС на 4 недели назначали

селективный β_1 -адреноблокатор – небиволол (Небилет[®], Берлин-Хеми АГ, Германия) в дозе 5 мг/сут. Все пациенты проходили полное обследование с использованием вышеизложенных методов исходно, через 4 недели применения небиволола и через 4 недели после отмены препарата с возвращением к прежним схемам лечения.

При статистической обработке результатов использован t-критерий Стьюдента [12].

Результаты

При назначении небиволола побочные эффекты отсутствовали, 4-недельное лечение больных АГ с МС не сопровождалось достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния препарата на жировые депо.

У пациентов была диагностирована ГЛП Ib фенотипа и активация свободнорадикального ПОЛ. Небиволол не оказывал воздействия на липидный спектр крови – общие липиды – $8,22 \pm 0,01 \text{ г/л}$, ОХС и ТГ $6,28 \pm 0,008 \text{ ммоль/л}$ и $2,47 \pm 0,02 \text{ ммоль/л}$ соответственно, не изменяя концентрации ХС ЛНП и ХС ЛОНП и не влияя на содержание ОФЛ ($1,53 \pm 0,01 \text{ ммоль/л}$). Индифферентность небиволола к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

К исходу 4 недели курса терапии зафиксировано увеличение АОА плазмы ($25,2 \pm 0,1\%$) и снижение ПОЛ; уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП снизился до $2,94 \pm 0,01 \text{ Д}_{233}/\text{мл}$ ($p < 0,01$). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального ПО – ТБК-активных соединений также имело достоверную динамику ($5,21 \pm 0,02 \text{ мкмоль/л}$). Небиволол эффективно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило $3,09 \pm 0,01 \text{ Д}_{233}/10^9 \text{ тр.}$ при исходном – $3,54 \pm 0,01 \text{ Д}_{233}/10^9 \text{ тр.}$, базальный и стимулированный МДА снизились, составив $1,26 \pm 0,003 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$ и $8,14 \pm 0,04 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$, соответственно. На фоне 4-недельного лечения небивололом произошло достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами – $6,88 \pm 0,04 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$ vs $8,14 \pm 0,04 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$ исходно.

В конце 4-недельного лечения имела место положительная динамика исследованных аспектов тромбоцитарного гемостаза, при этом количество тромбоцитов и их ретрактильная

функция не изменились. Укороченная длительность кровотечения у пациентов исходно $78,9 \pm 0,4$ с (в контроле – $139,0 \pm 1,5$ с) изменилась положительно и составила на фоне 1 месяца приема небиволола – $86,6 \pm 0,44$ с ($p < 0,01$).

Установлено достоверное снижение интенсивности АА в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Ослабление тромбоксанообразования в простой пробе ($53,4 \pm 0,17\%$) наступало в результате снижения активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах – циклооксигеназы до $82,7 \pm 0,14\%$ и тромбоксансинтетазы до $75,3 \pm 0,12\%$. Вероятно, стабильность гемодинамики и снижение эндотелиоцитемии с $21,1 \pm 0,19$ клеток/мкл до $17,2 \pm 0,16$ клеток/мкл, указывающее на оптимизацию состояния сосудистого эндотелия у больных АГ с МС на фоне приема небиволола, во многом объясняют снижение активности тромбоцитов, уменьшая риск тромботических осложнений.

У больных прием небиволола способствовал выраженной оптимизации ВАГ (таблица 1). В частности, у пациентов на фоне лечения достоверно увеличивались в кровотоке дискоидные формы кровяных пластинок, снижались активные формы тромбоцитов ($38,3 \pm 0,28\%$) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биополярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до $13,1 \pm 0,17\%$, средних и больших агрегатов до

$2,9 \pm 0,05\%$, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты в конце лечения составило $8,7 \pm 0,08\%$. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии небиволола на микроциркуляцию у больных АГ с МС.

Через 4 недели после отмены препарата антропометрические параметры не изменились, а биохимические и гематологические показатели восстановились на уровнях близких к исходным.

Обсуждение

Небиволол не оказывает влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т.е. жировые депо. Это означает, что для уменьшения МТ, нивелирования ИР и коррекции ГЛП у больных АГ с МС назначение небиволола должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками (ФН). Стабилизация свободнорадикального окисления в жидкой части крови и нормализация АД способны оптимизировать состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с МС. Снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов оптимизирует активность ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. В частности, понижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с уменьшением образования в них тромбоксана способствует антитромботическому эффекту небиволола у больных АГ с МС.

Таблица 1

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с МС на фоне лечения небивололом

Параметры	Небиволол, n=21, M±m			Контроль, n=21, M±m
	Исходные значения	4 недели	4 недели после отмены	
Дискоциты, %	$51,8 \pm 0,29$	$61,7 \pm 0,28$ $p_1 < 0,01$	$55,0 \pm 0,33$ *	$84,0 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Диско-эхиноциты, %	$28,9 \pm 0,23$	$22,3 \pm 0,23$ $p_1 < 0,01$	$27,6 \pm 0,27$ *	$11,4 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Сфероциты, %	$14,9 \pm 0,13$	$12,3 \pm 0,13$ $p_1 < 0,01$	$13,4 \pm 0,09$ *	$2,4 \pm 0,03$ $p < 0,01$
Сферо-эхиноциты, %	$3,3 \pm 0,05$	$2,9 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$	$3,0 \pm 0,04$ *	$1,8 \pm 0,04$ $p < 0,01$
Биполлярные формы, %	$1,1 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$	$1,0 \pm 0,02$ *	$0,4 \pm 0,01$ $p < 0,01$
Сумма активных форм, %	$48,2 \pm 0,29$	$38,3 \pm 0,28$ $p_1 < 0,01$	$45,0 \pm 0,33$ *	$16,0 \pm 0,10$ $p < 0,01$
Число тромбоцитов в агрегатах, %	$12,9 \pm 0,10$	$8,7 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$	$10,6 \pm 0,06$ *	$6,6 \pm 0,03$ $p < 0,01$
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	$16,4 \pm 0,17$	$13,1 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$	$14,5 \pm 0,16$ *	$3,2 \pm 0,01$ $p < 0,01$
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	$4,5 \pm 0,06$	$2,9 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$	$3,8 \pm 0,04$ *	$0,16 \pm 0,002$ $p < 0,01$

Примечание: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p_1 – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * – достоверность отсутствия.

Улучшение показателей ВАТ на фоне приема небиволола свидетельствует о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммирования оптимальных эффектов на различные составляющие МС. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия, небиволол уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ и стабилизацию сосудистой стенки.

Оптимизация ВАТ, сочетающаяся с ослаблением синдрома пероксидации, подчеркивает значение препарата в плане первичной профилактики тромбоцических осложнений. Для стойкой нормализации тромбоцитарных функций назначаемая терапия должна быть продолжительной, т.к. положительное действие небиволола на тромбоцитарный гемостаз у больных АГ с МС постепенно нивелируется

после его отмены. Для снижения МТ у больных АГ с МС небиволол необходимо сочетать с немедикаментозными средствами лечения.

Заключение

Небиволол позитивно влияет на синдром пероксидации и корректирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции кровяных пластинок у больных АГ с МС. Небиволол способен ингибировать повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Стабилизация этого эффекта возможна при длительном применении препарата. Для снижения МТ, ослабления ИР и стойкой коррекции функций тромбоцитов у больных АГ с МС требуется продолжительное использование небиволола совместно с гипокалорийной диетой и физическими тренировками.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург, Изд «СПбГМУ» 1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 150с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб дело 1983; 3: 33-6.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. Санкт-Петербург 1999.
5. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. Санкт-Петербург 1992; 12-3.
6. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Лаб дело 1989; 1: 36-8.
7. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск "Беларусь" 1982.
8. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. Бюлл эксп-биол мед 1979; 5: 414-7.
9. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2000; 5: 20-4.
10. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией. Тер архив 1998; 12: 19-23.
11. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике. Клиническая практика 1997; 2: 23-35.
12. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев 1982; 28-9.
13. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19: 3-11.
14. Fridwald WT, Levy RJ, Fredrickson LS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
15. Pyorala K, De Backer G, Graham J, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.
16. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood in adults. Arch Intern Med 1988; 148: 36-69.
17. Schmith JB, Ingerman CM, Silver MJ. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet. J lab Clin Med 1976; 88: 167-72.

Поступила 09/02-2005

Лечение сердечной недостаточности β-адреноблокаторами: влияние данных доказательной медицины на подходы к терапии

С.Ю. Марцевич

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

Heart failure treatment by β-adrenoblockers: evidence-based medicine data and therapy approaches

S.Yu. Martsevich

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

Рассматривается эволюция взглядов относительно роли β-адреноблокаторов (ББ) в лечении сердечной недостаточности (СН). Дается краткое описание основных исследований, доказавших способность ББ улучшать прогноз жизни у таких больных, и сообщается о том, как эти исследования повлияли на международные рекомендации по лечению СН.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, сердечная недостаточность, принципы терапии.

Evolution of opinions on β-adrenoblockers (BB) role in heart failure (HF) treatment is reviewed. Brief description of principal trials, proving that BB improve life prognosis in such patients, is given, as well as data on how these trials' results influenced international HF management recommendations.

Key words: β-adrenoblockers, heart failure, treatment principles.

β-адреноблокаторы (ББ) – группа препаратов, основным свойством которых является способность блокировать β-адренергические рецепторы. Их используют в клинике с середины 60-х годов XX века для лечения самых разнообразных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Первое время ББ назначали для лечения стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ). Чуть позже у ББ обнаружили отчетливые антиаритмические свойства. После проведения ряда контролируемых, длительных исследований стало понятно, что ББ обладают не только симптоматическим действием, но и способны улучшать прогноз жизни у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в первую очередь за счет уменьшения вероятности внезапной смерти (ВС). И лишь относительно недавно со всей очевидностью было продемонстрировано еще одно важнейшее свойство этой группы препаратов: возможность продлевать жизнь больных с сердечной недостаточностью (СН).

Как известно, наличие СН свидетельствует о весьма тяжелом прогнозе жизни больного. Во Фре-

мингемском исследовании было показано, что в течение 2 лет после установления диагноза СН умирает 37% мужчин и 33% женщин [1]. Аналогичные показатели через 6 лет составили 82% и 67% соответственно. Ежегодная смертность у больных с СН IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) составляет ~ 50% [2]. Поэтому появление препаратов, способных улучшить выживаемость этой категории больных, представляет огромную клиническую значимость.

ББ при СН – данные доказательной медицины

Первоначально считалось, что ББ противопоказаны при СН, поскольку у лиц с нормальной функцией сердца они способны существенно ухудшать сократимость миокарда [3]. Длительное время полагали, что единственной причиной СН является снижение систолической функции миокарда, поэтому все препараты, обладающие способностью снижать эту функцию, расценивались как абсолютно противопоказанные при СН. Несколько небольших и относительно недлительных исследований с

применением ББ при СН, подтвердившие их отрицательное инотропное действие и возможность клинического ухудшения у таких больных, лишь укрепляли эту точку зрения [4].

Первое сообщение, в котором была продемонстрирована целесообразность назначения ББ при СН, было опубликовано достаточно давно: в 1974г Waagstein F, et al. продемонстрировали значительное клиническое улучшение у 59-летней больной с тяжелой СН при назначении протолола [5]. Вскоре эти же авторы опубликовали результаты нескольких исследований, продемонстрировавших, что использование ББ при СН дает хороший клинический эффект и вполне безопасно, однако их результаты фактически не повлияли на бытующее мнение о потенциальном риске назначения ББ этой категории больных.

Возможность и целесообразность применения ББ при СН в значительной степени были подкреплены результатами экспериментальных исследований и данными о повышенной активности симпатической нервной системы у больных с СН. Было показано, что существует прямая корреляция между уровнем норадреналина в плазме и общей смертностью у таких больных [6].

Впервые возможность положительного влияния ББ на показатели смертности при СН была продемонстрирована у больных с застойной кардиомиопатией. Оказалось, что добавление ББ к терапии дигиталисом и диуретиками значительно улучшает выживаемость таких больных, срок наблюдения за которыми составил в среднем 5 лет [7]. Первым, крупным, плацебо-контролируемым исследованием по изучению влияния ББ на прогноз жизни при СН явилось исследование MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial). В него были включены 383 больных с тяжелой СН, вызванной застойной кардиомиопатией. Больным к лечению добавляли либо метопролол, постепенно увеличивая дозу с 5 мг 2 раза в сутки до 100-150 мг/сут., либо плацебо. Срок наблюдения составил 12-18 месяцев [8]. В этом исследовании было показано, что процент больных, достигших комбинированной конечной точки, был ниже в группе, лечившейся метопрололом в сравнении с группой, получавшей плацебо – 13% и 20% соответственно, снижение риска составило 34%, однако различия находились на грани статистической достоверности.

Первой работой, в которой изучали влияние ББ непосредственно на общую смертность при СН, стало исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study). В него был включен 641 больной с СН III-IV ФК различной этиологии. К стандартной терапии – диуретик, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), добавляли либо селективный ББ бисопролол, дозу которого титровали с 1,25 мг/сут. до 5 мг/сут., либо плацебо; срок наблюдения – 2 года. Общая смертность сре-

ди больных, лечившихся бисопрололом, оказалась лишь незначительно меньше, чем среди больных, получавших плацебо – 16,6% и 20,9% соответственно, различие статистически незначимо. Анализ в подгруппах показал, что бисопролол достоверно снижал смертность у больных, перенесших ИМ – 22,5% на фоне плацебо vs 12% на фоне бисопролола, а также у больных с застойной кардиомиопатией – 20% на фоне плацебо vs 9,4% на фоне бисопролола [9].

Возможность снижения смертности больных с СН, развившейся как вследствие ИБС, так и вследствие застойной кардиомиопатии, была продемонстрирована при назначении неселективного ББ с вазодилатирующим действием – карведилола. Назначение этого препарата в дозах 6,25-25 мг 2 раза в сутки снижало риск смерти по сравнению с плацебо на 65% [10].

Весьма впечатляющие результаты с точки зрения способности ББ влиять на прогноз жизни больных с СН были получены в 2 крупных, рандомизированных исследованиях, закончившихся в самом конце XX века. По данным исследования CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), назначение бисопролола больным с СН III-IV ФК (NYHA), способствовало существенному снижению общей смертности и частоты ВС [11]. В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure) было показано, что назначение метопролола сукцината пролонгированного действия больным с СН II-III ФК (NYHA) снижало общую смертность на 34%, частоту ВС – на 41%, смерти вследствие прогрессирования СН – на 49% [12]. Наконец, в исследовании COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial), в котором участвовали в основном больные с выраженной СН – фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 25%, было показано, что добавление к стандартной терапии (ИАПФ и диуретики) карведилола в дозах от 3,125 до 25 мг 2 раза в сутки снижало риск смерти на 25% (длительность наблюдения составляла в среднем 10 месяцев) [13].

Какие ББ возможно назначать при СН

В крупных исследованиях по лечению хронической СН использовали лишь 5 ББ: метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол и буциндолол (последний в России до сих пор не зарегистрирован). Согласно современным рекомендациям по лечению СН, на практике у таких больных в основном следует пользоваться лишь тремя первыми препаратами – метопрололом (в первую очередь в виде лекарственной формы пролонгированного действия – метопролол CR/XL), бисопрололом и карведилолом.

В настоящее время отсутствуют данные относительно того, какой из этих трех ББ окажет лучшее действие; лишь для больных с СН IV ФК предпоч-

тительно назначение карведилола. В исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) было показано, что назначение карведилола в течение 5 лет в большей степени влияет на общую смертность (34%), чем назначение метопролола (40%), однако в этом исследовании использовался метопролола тартрат обычной продолжительности действия, а не лекарственная форма пролонгированного действия, кроме того, его доза (100 мг/сут.) была существенно меньше рекомендованной в настоящее время дозы метопролола тартрата (150 мг/сут.) [14].

Принципы назначения в соответствии с современными рекомендациями

В настоящее время международные рекомендации считают необходимым назначать ББ всем больным с СН вследствие систолической дисфункции ЛЖ независимо от ее этиологии, а также больным, имеющим риск развития СН, за исключением тех пациентов, которым прием ББ противопоказан или которые их не переносят. При этом рекомендации отмечают, что врач не должен медлить с назначением ББ. Их следует назначать сразу же, как только появились показания к их применению [15,16].

Рекомендации ориентируют врача на необходимость достижения «целевых» доз ББ, т.е. тех доз, которые по результатам крупных, рандомизированных исследований давали положительный эффект на прогноз жизни больных. Однако при СН во всех случаях начинать лечение ББ следует с минимальных доз и лишь затем, убедившись в отсутствии побочных эффектов, постепенно увеличивать дозу.

С чего начинать терапию?

Современные международные рекомендации однозначно советуют врачу начинать терапию СН с ИАПФ, титровать их дозу до максимально переносимой больным, стремясь к назначению «целевых» доз, и лишь затем добавлять к терапии ББ. Как ни странно, этот принцип последовательности назначения лекарственных препаратов не основывается на данных доказательной медицины. Он происходит из того факта, что благоприятный эффект ИАПФ на выживаемость больных с СН был доказан раньше, чем аналогичный эффект ББ. Именно поэтому считалось неэтичным отменять ИАПФ перед назначением ББ.

Между тем, с точки зрения патофизиологии представляется логичным начинать терапию, по крайней мере, в ряде случаев именно с ББ. Это связано с тем, что активность симпатической нервной системы повышается уже на ранних стадиях СН. Кроме того, известно, что на ранних стадиях СН больные чаще умирают внезапно, на поздних же стадиях заболевания причиной смерти чаще является прогрессирование СН. Поскольку ББ, как известно, способны предупреждать ВС, начинать

лечение именно с этих препаратов представляется логичным.

Впервые гипотеза о целесообразности начала терапии с ББ при СН была проверена в небольшом исследовании на 78 больных с дилатационной кардиомиопатией. Показано, что в том случае, если терапию начинать с ББ карведилола, а затем (через 6 месяцев) добавлять ИАПФ, показатели гемодинамики улучшаются в большей степени, чем, если назначать препараты в обратной последовательности [17].

Первым, крупным, контролируемым исследованием, в котором было оценено влияние последовательности назначения ББ и ИАПФ на исходы СН, стало исследование CIBIS III [18]. В него были включены 1010 больных > 65 лет с СН легкой и умеренной степени тяжести стабильного течения, с ФВ ЛЖ < 35%, не принимавшие в течение последних 3 месяцев > 7 дней ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина и ББ. С помощью рандомизации все больные были разделены на 2 группы. Больным I группы к терапии добавляли ББ бисопролол, первоначально в дозе 1,25 мг/сут., затем при возможности дозу бисопролола постепенно увеличивали до 10 мг/сут., через 26 недель к терапии добавляли ИАПФ эналаприл сначала в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, затем при возможности увеличивали дозу до 10 мг 2 раза в сутки. Больным II группы первоначально к терапии добавляли эналаприл, а через 26 недель – бисопролол. Режим назначения бисопролола и эналаприла был таким же, как и в I группе.

Общая длительность контролируемой терапии в исследовании CIBIS III составляла от 1 года до 2,5 лет. Первичная конечная точка была комбинированной, она заключалась либо в смерти больного от любых причин либо в любой госпитализации больного в момент проведения исследования. Исследование не выявило достоверных различий в достижении первичной конечной точки среди больных, начавших лечение с бисопролола, в сравнении с больными, получавшими эналаприл первым.

Смертность в конце периода монотерапии (вторичная конечная точка) среди больных, начавших лечение с бисопролола, оказалась на 28% меньше, чем среди больных, получавших эналаприл первым. Общая смертность больных I группы оказалась на 12% меньше, чем больных II группы, однако это различие не было статистически значимым. Величина ФВ ЛЖ в конце исследования оказалась > в группе, получавшей бисопролол первым, чем в группе, начавшей лечение с эналаприла. Однако частота ухудшения СН оказалась на 25% выше в I группе (различие статистически недостоверно). Частота побочных действий препаратов оказалась одинаковой в обеих группах пациентов.

Таким образом, исследование CIBIS III доказало принципиальную возможность начинать тера-

пию больных с СН с ББ бисопролола. Конечный результат терапии в тех случаях, когда лечение начинали с ББ, оказался, по крайней мере, не хуже, чем когда лечение стартовало с ИАПФ. В дальнейшем, по-видимому, будут выработаны дополнительные показания (для этого потребуются проведение соответствующих исследований), которые позволят четко дифференцировать тех больных, которым терапию СН следует начинать именно с ББ.

Однако уже сейчас врач может начинать терапию СН именно с ББ. В каких случаях необходимо поступать именно так, подскажет его клинический опыт. С позиций доказательной медицины можно

утверждать, что в тех случаях, когда врач принимает решение начинать терапию с ББ, предпочтение среди конкретных ББ следует отдавать именно бисопрололу. В заключение следует отметить, что бисопролол доступен в России (оригинальный препарат распространяется компанией Никомед, Норвегия, под названием Конкор®). Препараты-дженерики, копии оригинального, которые уже появились в нашей стране, рекомендуется использовать только тогда, когда будут представлены данные об их фармацевтической, фармакокинетической и клинической эквивалентности оригинальному препарату.

Литература

1. Ho K, Pinsky J, Kannel W, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *JACC* 1993; 22(4 Suppl. A): 6A-13.
2. Califf RM, Bounons P, Harell FE, et al. The prognosis in the presence of coronary artery disease. In: Braunwald E., ed. *Congestive heart failure: current research and clinical applications*. New York 1982; 31-40.
3. Nayler W, Chipperfield D, Lowe T. The negative inotropic effect of adrenergic betareceptor blocking drugs on human heart muscle. *Cardiovasc Res* 1969; 3: 30-6.
4. Currie P, Kelly M, McKenzie A, et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *JACC* 1984; 3: 203-9.
5. Waagstein F, Hjalmarson A, Vårnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
6. Francis G, Cohn J, Johnson G, et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II follow-up. *Circulation* 1993; 87(Suppl. VI): 40-8.
7. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; I: 1374-6.
8. Waagstein F, Bristow M, Swedberg K, et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
9. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
10. Packer M, Bristow M, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
12. The MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
13. Singh BN. CIBIS, MERIT-HF, and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 107-10.
14. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland J, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MN, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/pdfs/hf_fulltext.pdf.
16. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
17. Sliwa K, Norton GR, Kone N, et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *JACC* 2004; 44: 1825-30.
18. Willenheimer R, Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. *Br J Cardiol* 2005; 12: 448-54.

Поступила 09/03-2006

Антигипертензивные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла (взгляд с позиции исследования ASCOT-BPLA)

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Antihypertensive effects of ACE inhibitor perindopril: ASCOT-BLPA Study lessons

Yu. M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Cardiology Center. Volgograd, Russia.

Проанализированы антигипертензивные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) периндоприла. Отмечено, что в исследовании ASCOT-BPLA уровень артериального давления (АД) на режиме терапии амлодипином ± периндоприлом был ниже, чем на терапии атенололом ± бендрофлуметиазидом (среднее различие 2,7/1,9 мм рт.ст.). Максимальное различие АД составило 5,9/2,4 мм рт.ст. Приведены результаты крупных исследований, подтверждающих высокую эффективность и безопасность периндоприла у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ, периндоприл

Antihypertensive effects of an ACE inhibitor perindopril were analyzed. In ASCOT-BPLA Study, blood pressure (BP) level for amlodipine ± perindopril treatment was lower than for atenolol ± bendroflumethiazide treatment (mean difference 2.7/1.9 mm Hg). Maximal BP difference was 5.9/2.4 mm Hg, by Month 3 of the therapy. Results of large-scale studies, confirming perindopril high efficacy and safety in arterial hypertension patients, were presented.

Key words: Arterial hypertension, ACE inhibitors, perindopril.

В последние годы в крупных, рандомизированных, клинических испытаниях (РКИ) были получены убедительные доказательства целесообразности назначения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла (в России препарат известен как Престариум[®], Лаборатории Сервье, Франция) широкому спектру больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Действительно, периндоприл продемонстрировал свои преимущества: во вторичной профилактике инсультов (совместно с тиазидоподобным диуретиком индапамидом) в исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [1]; улучшении прогноза у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в исследовании EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [2]; замедлении процессов ремоделирования и снижении вероятности разви-

тия сердечной недостаточности у пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда и сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) в исследовании PREAMI (Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) [3]; снижении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (совместно с антагонистом кальция амлодипином) у больных артериальной гипертензией (АГ) в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [4]. Результаты первых двух исследований уже оказали влияние на формирование современных рекомендаций по ведению пациентов с АГ и ИБС [5-8], а вторых активно обсуждаются во всем мире, поскольку они реально могут изменить приоритеты в выборе препаратов при лечении больных с сердечно-сосудистой патологией.

Рассмотрим более подробно динамику артериального давления (АД), которая имела место у

больных АГ в исследовании ASCOT-BPLA. Анализируя современные РКИ антигипертензивных средств, справедливо отмечается, что эти исследования направлены на изучение не только антигипертензивных эффектов как таковых, сколько на получение ответа на вопрос о преимуществах лечения, основанного на различных классах препаратов [9]. Поэтому такой подход требует минимизации различий между уровнями АД в сравниваемых режимах терапии, а также участия большого числа пациентов, достаточную продолжительность исследования и использование комбинированной первичной конечной точки (объединение событий). Как известно, сравнение современного (амлодипин±периндоприл) и стандартного (атенолол±бендрофлуметиазид) режимов терапии в исследовании ASCOT-BPLA подразумевало определенную последовательность назначения антигипертензивных препаратов пациентам с АГ для достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст., а у больных сахарным диабетом < 130/80 мм рт.ст. (таблица 1).

Таблица 1

Алгоритм лечения в исследовании ASCOT-BPLA

	АК/ИАПФ	БАБ/Д
Шаг 1	Амлодипин 5 мг	Атенолол 50 мг
Шаг 2	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
Шаг 3	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 4 мг (2x4 мг)	Бендрофлуметиазид 1,25 мг+К+
Шаг 4	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 8 мг (2x4 мг)	Бендрофлуметиазид 2,5 мг+К+
Шаг 5	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 8 мг (2x4 мг)	Бендрофлуметиазид 2,5 мг+К+
	Доксазозин GITS 4 мг	Доксазозин GITS 4 мг
Шаг 6	Амлодипин 10 мг	Атенолол 100 мг
	Периндоприл 8 мг (2x4 мг)	Бендрофлуметиазид 2,5 мг+К+
	Доксазозин GITS 8 мг	Доксазозин GITS 8 мг

Примечание: АК/ИАПФ – антагонист кальция/ИАПФ; БАБ/Д – β-адреноблокатор/диуретик

К завершению исследования большинство больных АГ (78%, n=14974 из 19242) принимали, по крайней мере, два антигипертензивных препарата и только 15% (n=1401 из 9634) и 9% (n=857 из 9608) пациентов получали монотерапию амлодипином и атенололом, соответственно. Среднее число препаратов в двух группах больных (режимы терапии, основанные на амлодипине и атенололе) равнялось 2,2 и 2,3 соответственно. В среднем в двух группах больных АГ АД снизилось со 164,0/94,7 мм рт.ст. до 136,9/78,3 мм рт.ст. – снижение (Δ) АД составило 26,6/16,6 мм рт.ст. Динамика АД у пациентов АГ, находящихся на совре-

менном (амлодипин±периндоприл) и стандартном (атенолол±бендрофлуметиазид) режимах терапии представлена на рисунке 1. В группе больных, находящихся на современном режиме терапии, Δ АД составило 27,5/17,7 мм рт.ст.; оно понизилось со 164,1/94,8 мм рт.ст. до 136,1/77,4 мм рт.ст., а у пациентов, принимавших БАБ/Д, Δ АД составило 25,7/15,6 мм рт.ст. (со 163,9/94,5 мм рт.ст. до 137,7/79,2 мм рт.ст.). Следует заметить, что различия в реакции систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в ответ на терапию по современному (амлодипин±периндоприл) и стандартному (атенолол±бендрофлуметиазид) режимам терапии были достоверны (p<0,0001) и составили 2,7 и 1,9 мм рт.ст., соответственно. При этом наибольшее различие в уровнях САД и ДАД было отмечено в течение первых месяцев терапии – 5,9/2,4 мм рт.ст. Примечательно, что такое различие в величине АД у больных АГ, находящихся на сравниваемых режимах терапии, приходится на первые шаги по подбору терапии, когда для эффективного снижения АД пациентам добавляли второй препарат (периндоприл и бендрофлуметиазид). Отметим, что реализация этих шагов осуществлялась на первых визитах пациента к исследователю: через 6±2 недели, 3±1 месяц, 6±1 месяц и 1 год±1 месяц после начала терапии.

При анализе полученных результатов обращали внимание на тот факт, что средняя величина снижения АД в исследовании ASCOT-BPLA превышает показатели, полученные в других РКИ, изучавших эффективность антигипертензивных препаратов [4]. При этом предметом дальнейших дискуссий стали различия в уровнях достигнутого САД и ДАД при лечении пациентов с АГ современными (амлодипин±периндоприл) и стандартными (атенолол±тиазид) препаратами. Современные РКИ антигипертензивных препаратов, сравнивая активные режимы терапии (в англоязычной литературе их часто обозначают словами «head-to-head» trial), требуют минимизации различий между уровнями АД в них. Однако трудно предположить, что более эффективное снижение АД (особенно в течение 1 года наблюдения) в группе больных АГ, принимавших амлодипин±периндоприл, играет основную роль в различиях исходов двух режимов лечения: например, достоверное снижение общей, сердечно-сосудистой смертности, всех коронарных событий и многих других исходов. Авторы исследования справедливо отметили, что при разнице в величине САД = 2,7 мм рт.ст., можно ожидать только отличие только в 8% в частоте развития коронарных событий и в 11% в частоте инсультов (на основе результатов долгосрочных, проспективных наблюдений), а не более значимые результаты, полученные в исследовании ASCOT-BPLA – 16% и 18% соответственно [4].

В свете новых данных исследования ASCOT, представленных на конгрессе Американской Ассоци-

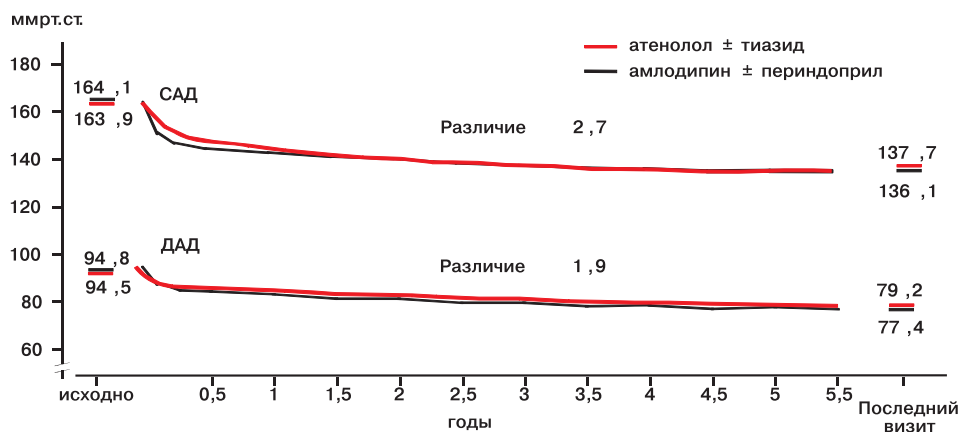


Рис. 1 Динамика САД и ДАД в исследовании ASCOT-BPLA

ации Сердца в ноябре 2005г, в дискуссии по различиям в уровнях АД при лечении больных АГ с использованием современного (амлодипин±периндоприл) и стандартного (атенолол±бендрофлуметиазид) режимов терапии – 16% и 23% соответственно, следует выделить два важных обстоятельства. Во-первых, более эффективное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий получено у пациентов с АГ, принимавших терапию амлодипином ± периндоприлом вместе с аторвастатином, чем у больных, получавших атенолол±тиазид в сочетании со статином. Эти данные полностью согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых было показано, что статины усиливают антигипертензивный эффект ИАПФ и АК, но не ББ (в основном атенолола) и Д [10,11]. Во-вторых, результаты субисследования ASCOT-CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) с участием 2073 пациентов, демонстрируют необходимость контроля не столько «плечевого» АД, сколько центрального аортального систолического и пульсового давления. Было показано, что, несмотря на почти одинаковые результаты измерения «плечевого» АД в обеих группах в проекте ASCOT, амлодипин±периндоприл более эффективно снижали центральное аортальное давление – на 4,3 мм рт.ст., и центральное аортальное пульсовое давление – на 3,0 мм рт.ст.

Полученные результаты в исследовании ASCOT-BPLA не просто подтверждают высокую антигипертензивную эффективность АК амлодипина и ИАПФ периндоприла, они определяют приоритеты в выборе такого режима терапии, который позволит реально снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных АГ, имеющих высокую вероятность развития осложнений. И периндоприл может с успехом стать одной из составных частей такого режима.

С момента разработки периндоприла фармацевтической компанией Servier в 1982г был выполнен целый ряд исследований, в которых оценивались не только антигипертензивные эффекты

препарата, но и его влияние на суррогатные конечные точки, такие как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), толщина интима-медиа, скорость распространения пульсовой волны.

В самом крупном из этих исследований по количеству включенных пациентов с АГ (n=47351) была произведена оценка эффективности и безопасности терапии периндоприлом, продолжавшейся 12 месяцев [12]. В открытом исследовании принимали участие 4788 врачей общей практики; под наблюдением каждого врача находились 10 больных АГ. Соотношение мужчин и женщин составило 47%/53%, средний возраст пациентов – 60,9±0,05 лет. Средние уровни САД и ДАД составили 172,6±0,08 мм рт.ст. и 99,9±0,04 мм рт.ст. Периндоприл назначали однократно утром в стартовой дозе 4 мг (2 мг для пациентов > 70 лет), затем, если ДАД > 95 мм рт.ст., доза препарата увеличивалась до 8 мг. При сохранении повышенного уровня АД допускалось использование не калий-сберегающих Д. Показатели эффективности терапии периндоприлом приведены в таблицах 2 и 3. Следует отметить, что большинство больных АГ (n=37348) получали монотерапию периндоприлом.

Через 12 месяцев терапии 7,6% пациентов АГ прекратили лечение, из них 3,28% по причине развития кашля. Следует заметить, что результаты этого исследования были опубликованы в 1994г и, хотя в целом по группе больных АГ произошло снижение АД со 173/100 мм рт.ст. до 145/82 мм рт.ст. (Δ – -28/18 мм рт.ст.), с позиций современных значений целевого уровня АД реализация алгоритма лечения, предложенного в исследовании ASCOT-BPLA, могла бы дать лучший результат. По данным простого, слепого, плацебо-контролируемого, в параллельных группах исследования максимальный антигипертензивный эффект периндоприла регистрировался при использовании 4 и 8 мг препарата в сутки, а увеличение его суточной дозы до 16 мг/сут. не обеспечивало дополнительного снижения АД [13]. Авторы исследования констатировали значе-

Таблица 2

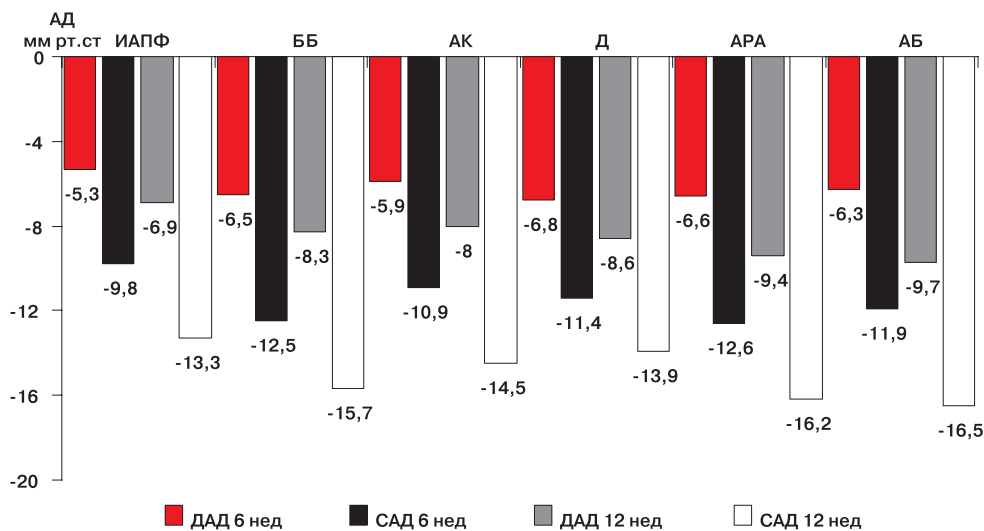
Эффективность монотерапии периндоприлом у больных АГ через 12 месяцев лечения

Дозы периндоприла	2 мг (n=1852)	4 мг (n=30640)	8 мг (n=4946)
ДАД < 95 мм рт.ст. (%)	90	93	89
ДАД < 90 мм рт.ст. (%)	77	78	68
САД/ДАД < 160/95 мм рт.ст. (%)	77	83	74

Таблица 3

Эффективность разных доз периндоприла у больных АГ через 12 месяцев лечения

Периндоприл	САД/ДАД (мм рт.ст.)		
	Исходно	Через 12 месяцев лечения	Снижение
2 мг	171/98	144/81	-27/-17
4 мг	171/99	144/81	-27/-18
8 мг	177/103	147/83	-30/-20



Примечание: АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II; АБ – α-адреноблокаторы.

Рис. 1 Периндоприл вызывает снижение АД у пациентов с АГ, нечувствительных к другим антигипертензивным средствам.

ние показателя, отношение остаточного эффекта к максимальному (отношение провал:пик) для периндоприла в дозе 4-8 мг/сут., приближающееся к 100%.

В другом открытом, многоцентровом исследовании, выполненном в США, было доказано, что лечение 13220 больных АГ периндоприлом на протяжении 12 недель, начиная с 4 мг/сут. с увеличением через 6 недель дозы препарата по усмотрению лечащего врача до 8 мг/сут., обеспечивает снижение АД со 156,9/94,5 мм рт.ст. до 139,2/84,0 мм рт.ст. (Δ – -18/-11 мм рт.ст.) [14]. Целевой уровень АД в этом исследовании был достигнут у 48,8% пациентов с АГ. Препарат продемонстрировал свою эффективность у мужчин и женщин, у больных разных этнических групп, а также пожилых пациентов. Следует особо подчеркнуть, что периндоприл вызвал снижение АД у больных АГ, у которых предшествующая терапия была недостаточно эффективна (рисунок 2).

Сравнительные исследования периндоприла и других антигипертензивных средств также подтвердили высокую антигипертензивную эффективность

препарата. В трех рандомизированных, двойных слепых исследованиях, длящихся 3 месяца, было продемонстрировано преимущество периндоприла перед каптоприлом в плане достижения уровня ДАД = 90 мм рт.ст.: 67%-89% в группе периндоприла и 44%-57% в группе каптоприла [15-17]. Кроме того, нельзя не отметить преимуществ периндоприла в отношении способности уменьшать ГЛЖ [20], восстанавливать структуру мелких артерий [19] или улучшать эластические свойства крупных артерий [18].

Именно стабильная на протяжении 24 часов антигипертензивная эффективность периндоприла, а также целый ряд позитивных эффектов препарата, помимо снижения АД, приобретают принципиальное значение при обсуждении вклада периндоприла в эффективность режима терапии (амлодипин±периндоприл), позволившего в исследовании ASCOT реально, по сравнению со стандартным режимом (атенолол±тиазид), снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ.

Литература

1. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
2. Fox KM, and the EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
3. Ferrari R. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction. Oral presentation. Hotline session I held during the ESC Congress, Stockholm, 4 September 2005.
4. Dahlöf B, et al for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* Published online September 4, 2005.
5. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
6. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
7. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 20 с.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 28с.
9. Williams B. Recent hypertension trials. Implication and controversies. *JACC* 2005; 45: 813-27.
10. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, et al. Use of lipid lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *Clin Hypertens* 2002; IV (IV): 1-9.
11. Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implication for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 489-96.
12. Poggi L, Renucci J-F, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: An open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol* 1994; 10(Suppl.D): 21D-4.
13. Myers MG on behalf of the perindopril multicentre dose-response study group. A dose-response study of perindopril in hypertension: Effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Can J Cardiol* 1996; 12: 1191-6.
14. Julius S, Cohn JN, Neutel J, et al. Antihypertensive utility of perindopril in large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 10.
15. Lees KR, Reid JL, Scott MG, et al. Captopril versus perindopril: a double-blind study in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 17-22.
16. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G, et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. *Am J Med* 1992; 92: S79-83.
17. Grandi AM, Venco A, Barzizza F, et al. Double-blind comparison of perindopril and captopril in hypertension effects on left ventricular morphology and function. *Am J Hypertens* 1991; 4: 516-20.
18. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.
19. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
20. Hui Y, Dai Z, Chen X, et al. Effect of perindopril and metoprolol on left ventricular hypertrophy and performance in essential hypertension. *Chin Med J* 1995; 108: 678-81.

Поступила 10/02-2006

Ивабрадин – новый препарат в лечении ишемической болезни сердца

О.А. Манешина, С.Б. Ерофеева, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Ivabradine – a new agent for coronary heart disease treatment

O.A. Maneshina, S.B. Erofeeva, Yu.B. Belousov

Russian State Medical University. Moscow, Russia.

Обзор посвящен ивабрадину – первому I_f ингибитору избирательного и специфического действия, снижающему частоту сердечных сокращений (ЧСС). Известно, что ЧСС является независимым фактором риска, увеличивающим общую смертность, внезапную смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Ивабрадин, специфически связываясь с f-каналами клеток синусового узла и дозозависимо ингибируя их, обеспечивает снижение ЧСС как в покое, так и при максимальной физической нагрузке без изменения среднего артериального давления. В трех крупных клинических исследованиях было показано, что ивабрадин, наряду с благоприятным профилем переносимости, обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, такой же, как и у существующих в настоящий момент препаратов для лечения стенокардии: β-адреноблокаторов и антагонистов кальция. Это позволяет рассматривать препарат в качестве альтернативы существующим антиангинальным средствам при наличии к ним противопоказаний или развития побочных эффектов.

Ключевые слова: ивабрадин, I_f ингибитор, частота сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца, смертность.

The review is devoted to ivabradine – the first I_f selective and specific inhibitor, reducing heart rate (HR). It is well known that HR is an independent risk factor, increasing incidence of all-cause, sudden, and cardiovascular death. Ivabradine specifically and dose-dependently binds to f-channels of sinus node cells, inhibits them, and facilitates HR reduction at rest or during maximal physical workload, without affecting mean blood pressure. In three large clinical trials, ivabradine was well-tolerated and demonstrated substantial antianginal and antiischemic effectiveness, at least similar to that for modern antianginal medications – beta-blockers or calcium antagonists. Therefore, ivabradine could be regarded as alternative to modern antianginal medications, in case of contraindications to or adverse effects of standard therapy.

Key words: Ivabradine, I_f inhibitor, heart rate, coronary heart disease, mortality.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Значительная доля приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), которая может проявляться внезапной смертью (ВС), инфарктом миокарда (ИМ) или стенокардией. Приблизительно в 50% случаев первичным проявлением ИБС является стенокардия с характерным симптомокомплексом боли или дискомфорта загрудинной локализации, возникающих на фоне физической или психоэмоциональной нагрузок.

Несмотря на значительные успехи вторичной профилактики стабильной стенокардии (СС) при

применении аспирина, статинов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), продемонстрированные в крупных, клинических, рандомизированных исследованиях, стенокардия все еще остается одной из наиболее важных проблем современной медицины [1].

Патофизиологическим субстратом стенокардии является миокардиальная ишемия, возникающая при несоответствии потребности миокарда в кислороде его реальной доставке. У большинства пациентов с типичными симптомами СС диагностируется значительный стеноз, по крайней мере, одного из основных эпикардиальных сосудов, что создает предпосылки возникновения боли при уве-

личении физической активности или психоэмоциональных стрессах. Однако, необходимо помнить, что индуцировать стенокардию могут и такие факторы как анемия, аортальный стеноз, аритмии, гипертрофия миокарда при отсутствии значимых признаков поражения коронарных артерий (КА), также приводящие к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

Снижение приступов стенокардии наряду с повышением функционального статуса пациентов, улучшением качества жизни (КЖ) и прогноза являются основными целями лечения стенокардии.

В настоящее время известно, что наиболее важным фактором, определяющим потребность миокарда в кислороде, является частота сердечных сокращений (ЧСС), а контроль ЧСС, индуцированной физическими нагрузками (ФН), рассматривается как доминирующая стратегия лечения стенокардии. Доказательством правоты этих утверждений стали успехи использования препаратов, снижающих ЧСС у пациентов, страдающих ИБС, по их влиянию на снижение уровня смертности.

Какие эффекты опосредуются через снижение ЧСС?

- Во-первых, ЧСС является ключевым фактором, определяющим потребление кислорода миокардом, снижение этого показателя благоприятно повышает ишемический порог.
- Во-вторых, ЧСС является основным определяющим фактором времени диастолического наполнения; т.к. кровенаполнение КА происходит во время диастолы желудочков, то увеличение продолжительности диастолы желудочков будет приводить к увеличению коронарной перфузии [2].
- ЧСС, вероятно, является важным звеном патогенеза коронарного атеросклероза, что было подтверждено в ряде исследований на экспериментальных моделях животных [2].

Среди лекарственных средств, широко используемых в лечении стенокардии, только два класса препаратов способны снижать ЧСС: β -адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты кальция (АК) недигидропиридинового ряда.

В течение последних десятилетий БАБ рассматривают в качестве препаратов первой линии в лечении СС, в особенности у пациентов с перенесенным ИМ или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). БАБ снижают количество приступов стенокардии, улучшают функциональное состояние пациентов, снижают смертность. Однако, несмотря на продемонстрированную в крупных, клинических исследованиях безопасность и эффективность БАБ, назначение врачами препаратов этой группы, также как и приверженность пациентов лечению БАБ, ограничиваются их побочными эффектами. К ним относятся бронхоспазм, нарушение атриовентрикулярной проводимости,

слабость, сексуальные нарушения, депрессия, желудочно-кишечные расстройства, утяжеление течения заболеваний периферических артерий. БАБ могут также увеличивать резистентность КА и лимитировать индуцированное нагрузкой увеличение коронарного кровотока. Не стоит забывать о влиянии БАБ на метаболические процессы.

При наличии противопоказаний или плохой переносимости БАБ, согласно существующим рекомендациям, пациенту показано назначение АК недигидропиридинового ряда, также способных снижать ЧСС.

Недигидропиридиновые АК верапамил и дилтиазем снижают ЧСС на 6-7 уд/мин., они способны уменьшать риск смерти и нефатального повторного ИМ у пациентов после перенесенного острого ИМ без сердечной недостаточности (СН) или систолической дисфункции.

Механизмы действия БАБ и АК неспецифичны, и, наряду со снижением ЧСС, препараты обладают рядом других эффектов. Это, с одной стороны, затрудняет оценку действия «чистого» снижения ЧСС, а, с другой стороны, может быть даже вредным для пациента при наличии у него противопоказаний к использованию препаратов.

Поиск препарата, способного избирательно влиять на ЧСС, не изменяя других электрофизиологических параметров миокарда, велся достаточно давно. Ивабрадин стал первым препаратом, специфически снижающим ЧСС за счет ингибирования ионных токов I_T и уменьшения скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации. Снижая ЧСС, ивабрадин уменьшает потребность миокарда в кислороде и повышает доставку кислорода к миокарду, что определяет показания к его назначению при стенокардии напряжения. Селективность действия на ЧСС в отсутствие отрицательного инотропного эффекта позволяет сохранить сократимость миокарда, что особенно актуально в отношении пациентов с систолической дисфункцией [2].

В трех рандомизированных клинических исследованиях было показано, что ивабрадин является эффективным антиишемическим препаратом, который обладает способностью снижать ЧСС и улучшать толерантность к ФН у пациентов со СС.

Механизм действия ивабрадина

Известно, что в специализированных клетках сердца, обладающих свойствами водителя ритма, а именно, в клетках синусового узла, существует спонтанная диастолическая («пейсмекерная») деполяризация водителя ритма. Эта деполяризация медленно доводит мембранный потенциал до порогового напряжения, а после достижения порогового напряжения запускается потенциал действия; Она (4 фаза потенциала действия) в «пейсмекер-

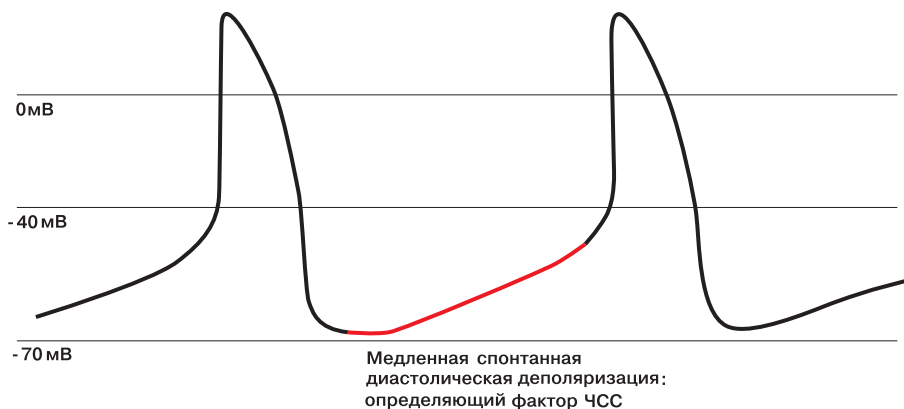


Рис. 1 Потенциал действия синусового узла.

ных» клетках возникает за счет действия ионного $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насоса. Поток положительно заряженных ионов внутрь клетки водителя ритма определяет диастолическое изменение деполяризации [3] (рисунок 1).

В образовании потенциала действия синусового узла последовательно участвуют различные ионные токи. Наиболее важным в запуске и регуляции спонтанной диастолической деполяризации является «пейсмекерный» ток I_f [4]. Очевидно, что препараты, подавляющие ионный ток I_f , будут влиять только на ЧСС, в то время как препараты неселективного действия оказывают комплексное влияние на потенциал действия, которое, в свою очередь, может приводить к нарушениям электрофизиологических параметров миокарда.

Ключевым механизмом, через который автономная нервная система осуществляет регуляцию ЧСС, является модуляция I_f тока циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Это осуществляется следующим образом: медиатор адренергических синапсов, норадреналин, за счет стимуляции активности аденилатциклазы и выработки цАМФ, увеличивает I_f ток; цАМФ действует непосредственно на f-канал и способствует его открытию за счет смещения мембранного потенциала к более положительному значению. Медиатор парасимпатической нервной системы ацетилхолин, напротив, подавляет выработку цАМФ, тем самым смещая мембранный потенциал в сторону отрицательных значений и снижая вероятность открытия f-каналов [5].

Ивабрадин проникает в пору канала и связывается с блокирующим участком, но это происходит лишь в том случае, если канал находится в открытом состоянии. После этого ивабрадин подавляет I_f ток, что и обеспечивает его эффективность в снижении ЧСС. Анализ специфических свойств связывания препарата с f-каналами привели к концепции «зависимой терапевтической полезности», клиническое значение которой заключается в

том, что чем чаще открываются каналы, тем выше уровень связывания ивабрадина. Таким образом, эффективность ивабрадина возрастает при увеличении ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо. Через механизм снижения спонтанной диастолической деполяризации ивабрадин обеспечивает развитие отрицательного хронотропного эффекта при минимальном влиянии на реполяризацию (рисунок 2).

Ивабрадин в лечении стабильной стенокардии

Воздействие на основные факторы патогенеза стенокардии, наряду с доказанной антиишемической эффективностью препарата в эксперименте и уникальным механизмом действия, создали предпосылки к проведению крупных, клинических исследований препарата у больных СС.

Эффективность и безопасность применения ивабрадина у пациентов СС оценивали в ряде контролируемых исследований. Первым из них стало двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 360 пациентов. Основная цель этого проекта заключалась в оценке антиангинального и антиишемического эффектов у пациентов со СС на фоне терапии различными дозами ивабрадина (Кораксан[®], фармацевтическая компания Сервье, Франция) [6].

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы на четыре терапевтические группы, получавшие ивабрадин (2,5; 5 или 10 мг два раза в сутки) или плацебо в течение 2 недель. После этого начинался открытый период приема ивабрадина (10 мг 2 раза в сутки) и дальнейшая рандомизация на 2 группы: продолжающую прием ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки или прекращающую прием препарата и принимающую плацебо в течение 1 недели (рисунок 3).

Столь сложный дизайн исследования был выбран не случайно: во-первых, это позволяло оценить эффективность и переносимость терапии

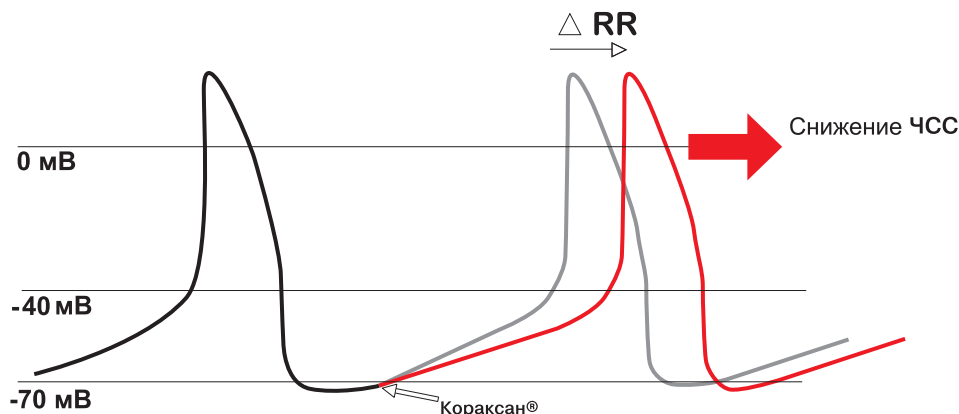


Рис. 2 Изменения потенциала действия синусового узла под действием ивабрадина (Кораксан®).

ивабрадином в сравнении с плацебо, во-вторых, оценить эффективность и переносимость различных доз препарата, и, в-третьих, проанализировать эффект препарата после прекращения лечения и вероятность развития синдрома отмены.

Критерии эффективности. Критериями оценки эффективности были показатели нагрузочных тестов (НТ): время до развития снижения сегмента ST на 1 мм и время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии во время ТФН, который проводили в строго определенное время на фоне минимальной концентрации препарата в крови – через 12 часов после приема последней дозы препарата. В дополнение, во время выполнения исследования анализировались изменения параметров ТФН, включая время до возникновения приступа стенокардии.

Оценка безопасности. Безопасность препарата изучалась по сообщениям о нежелательных явлениях, показателям функционирования жизненно важных органов, регистрации кардиоваскулярных

событий – артериального давления (АД) во время НТ, электрокардиография (ЭКГ) в покое, по результатам 24-часового холтеровского мониторирования (ХМ) и лабораторным анализам.

Антиишемическая эффективность. Во всех терапевтических группах больных, получавших ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки, отмечали дозозависимое снижение ЧСС в покое и на фоне ФН на 15 и 14 уд/мин, соответственно, в сравнении с плацебо.

Снижение ЧСС сопровождалось значительными линейными дозозависимыми антиишемическим и антиангинальным эффектами препарата. Эти параметры оценивали по увеличению времени до появления 1 мм депрессии сегмента ST по данным ЭКГ и времени до возникновения лимитирующей стенокардии при проведении ТФН на фоне минимального уровня концентрации ивабрадина в крови (рисунок 4).

Подтверждение антиишемической эффективности ивабрадина было получено и по другим пара-

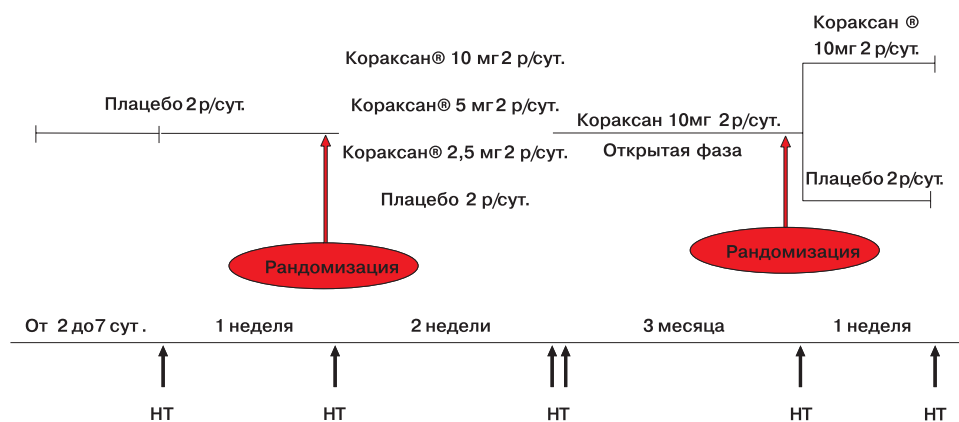


Рис. 3 Дизайн многоцентрового, международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ивабрадина у больных стенокардией [6].

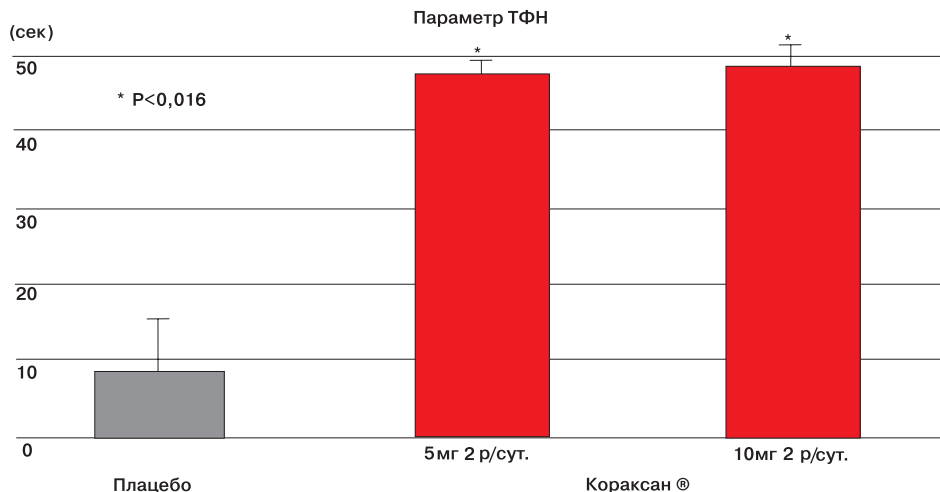


Рис. 4 Антиишемическая и антиангинальная активность ивабрадина (Кораксана®).

метрам ТФН: времени до возникновения приступа стенокардии, общему увеличению объема выполненной работы или снижению величины двойного произведения (ДП) – ЧСС x АД.

Во второй части исследования, когда все пациенты получали ивабрадин в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, сохранялось улучшение самочувствия, достигнутое у пациентов на фоне приема ивабрадина в течение первого, двойного слепого периода, что свидетельствует о сохранении антиишемической и антиангинальной эффективности препарата в течение длительного времени. Благоприятный эффект наблюдался и при переводе пациентов, получавших на двойном слепом этапе плацебо, на ивабрадин в открытом периоде исследования.

В последней, двойной слепой фазе исследования с отменой препарата и назначением плацебо пациенты в течение недели получали ивабрадин или плацебо с целью оценки эффектов после прекращения терапии. У пациентов, продолжавших получать ивабрадин, антиангинальный и антиишемический эффекты, достигнутые ранее во время открытой фазы исследования на фоне терапии ивабрадином, сохранились и в третьей фазе. Однако у пациентов, получавших плацебо, было отмечено значительное ухудшение параметров ТФН.

На фоне терапии ивабрадином значительно уменьшилась частота ангинозных приступов, которые самостоятельно регистрировались пациентами за время участия в программе, и потребность в нитратах в сравнении с плацебо.

Переносимость ивабрадина. Единственными побочными эффектами препарата зафиксированы зрительные симптомы, частота возникновения которых составила ~ 15% у пациентов, лечившихся ивабрадином в дозе 10 мг 2 раза в сутки, и < 2% у пациентов в группах, получавших 2,5 и 5 мг ивабрадина. Эти симптомы проявлялись преходящими

вспышками яркости в ограниченных полях зрения, отчасти связанными с изменениями интенсивности света. Эти зрительные симптомы были незначительными и хорошо переносились; только 1% пациентов выбыл из участия в исследовании из-за их развития. Все зрительные симптомы носили обратимый характер и купировались после прекращения приема препарата [7].

Это первое, крупное исследование позволило сделать важные выводы в отношении роли ивабрадина в лечении стенокардии:

- ивабрадин обладает высокой антиишемическим и антиангинальным эффектами и хорошей переносимостью;
- терапия ивабрадином не приводит к развитию толерантности;
- прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

После получения первых результатов клинической эффективности ивабрадина в сравнении с плацебо, были инициированы два последующих исследования сравнительной эффективности препарата с лекарственными средствами, рекомендованными для лечения стенокардии: БАБ атенололом и АК амлодипином. Цель этих исследований заключалась в том, чтобы сравнить антиишемическую и антиангинальную эффективность ивабрадина с БАБ, препаратом первого ряда в лечении стенокардии, и АК, его существующей альтернативой, что позволило бы определить место ивабрадина в терапии стенокардии напряжения.

Исследование INITIAIVE (International Trial on the Treatment of angina with IvabradinE versus atenolol)

Результаты второго, крупного, клинического исследования по применению ивабрадина у пациентов со СС показали, что ивабрадин, по крайней

мере, не менее эффективен, чем атенолол [8]. Рандомизированное, двойное слепое, международное, контролируемое исследование в параллельных группах INITIAIVE проводили с целью сравнительной оценки антиишемической и антиангинальной эффективности ивабрадина и атенолола в большой популяции пациентов со стенокардией напряжения.

Дизайн исследования. В исследование были включены 939 пациентов со СС, которые в течение 4 месяцев получали ивабрадин или атенолол. Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы на три группы: I и II группы получали ивабрадин по 5 мг 2 раза в сутки, III группа – атенолол 50 мг/сут. в течение 1 месяца. В последующем дозы увеличивались: доза ивабрадина до 7,5 мг 2 раза в сутки или 10 мг 2 раза в сутки в первых двух группах; доза атенолола до 100 мг/сут. в III группе, и лечение продолжалось еще в течение 3 месяцев. Результаты оценивались на 4 месяце исследования. В период минимальной и максимальной концентраций препарата в крови выполняли ТФН – тредмил-тест.

Результаты исследования. Уже через месяц от начала терапии в группе атенолола и в группах ивабрадина было отмечено повышение общей продолжительности ФН. Однако стандартизированное различие составило 6,7 секунд в пользу ивабрадина. Показатель общей продолжительности ФН был основным критерием антиишемической эффективности и оценивался при выполнении ТФН на минимуме концентрации препаратов в крови. Определялись и другие параметры ТФН. К ним относились: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, изменения параметров НТ при максимальном уровне концентрации препарата в крови и частота приступов стенокардии; для этих показателей также обнаружена тенденция в пользу ивабрадина.

Через 4 месяца терапии общая продолжительность нагрузки при выполнении ТФН увеличилась на 86,8 и 91,7 секунд в I и II группах, получавших ивабрадин в дозах 7,5 и 10 мг 2 раза в сутки соответственно, и на 78,8 секунд в группе атенолола 100 мг/сут. Скорректированные различия в пользу ивабрадина по сравнению с атенололом составили 10,3 и 15,7 секунд для 7,5 мг и 10 мг два раза в сутки, соответственно.

Полученные результаты нашли подтверждение и в других параметрах ТФН: время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии, время до начала приступа стенокардии и время до депрессии снижения сегмента ST на 1 мм.

Антиангинальная эффективность. Антиангинальная эффективность оценивалась по частоте возникновения приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах. Ивабрадин на две трети уменьшал частоту приступов стенокардии. Потребность в нитратах короткого действия уменьшилась на три четверти.

Переносимость. Частота возникновения побочных эффектов была низкой и сопоставимой во всех терапевтических группах. Оба лекарственных препарата обладали хорошей переносимостью. В группах, лечившихся ивабрадином, частота появления зрительных симптомов была сходной с результатами предыдущего исследования.

Результаты сравнительного, трехмесячного, рандомизированного, контролируемого, двойного слепого, мультицентрового исследования антиангинальной и антиишемической эффективности I_f ингибитора ивабрадина в сравнении с амлодипином в режимах монотерапии у пациентов со СС были представлены в 2004г [9]. В исследовании участвовали 1135 пациентов с документально подтвержденной ИБС и СС. После предварительного периода, в течение которого все препараты были заменены на плацебо, пациенты были рандомизированы на группы, лечившихся ивабрадином в дозе 7,5 мг, 10 мг два раза в сутки и амлодипином в дозе 10 мг один раз в сутки.

Антиишемическая и антиангинальная эффективность и переносимость терапии анализировались по тем же критериям, что в исследовании INITIAIVE.

Общая продолжительность ФН при минимальном уровне концентрации препарата повышалась во всех терапевтических группах, что подтвердило антиангинальную и антиишемическую эффективность ивабрадина, сравнимые с амлодипином.

Основное отличие больных из группы ивабрадина заключалось в более низкой ЧСС и величине ДП в покое и при максимальной ФН.

При оценке антиангинальной эффективности препаратов отмечено снижение количества приступов стенокардии на две трети и уменьшение потребности в нитратах короткого действия в два раза во всех терапевтических группах (рисунок 5).

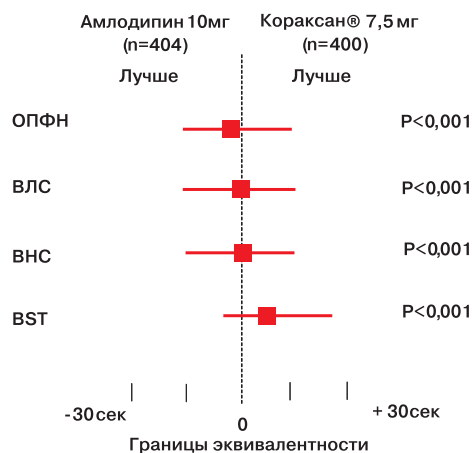


Рис. 5 Сравнительная эффективность ивабрадина (Кораксан®) и амлодипина.

Частота нежелательных побочных эффектов была низкой, и оба терапевтические режима показали высокую переносимость. Наиболее частым побочным эффектом в группе ивабрадина было возникновение зрительных симптомов. Отмеченные побочные эффекты были умеренными по силе и спонтанно исчезали в ходе терапии. У пациентов, лечившихся амлодипином, было отмечено появление отеков лодыжек, приведших в некоторых случаях к отмене препарата.

Результаты этого исследования позволили заключить, что при назначении ивабрадина в дозах 5 мг и 7,5 мг 2 раза в сутки значимо и дозозависимо увеличивалась продолжительность ФН при достижении антиангинальной и антиишемической эффективности, сравнимой с БАБ атенололом 100 мг/сут. и АК амлодипином 10 мг/сут.

Таким образом, в трех крупных исследованиях было показано, что ивабрадин, наряду с благоприятным профилем переносимости, обладает значительной антиангинальной и антиишемической эффективностью, по крайней мере, не худшей, чем

у существующих в настоящий момент препаратов для контроля СС: БАБ и АК. Это, во-первых, подтверждает правильность концепции специфического и селективного ингибирования I_f , как основы терапевтической стратегии в лечении пациентов с ИБС и СС и, во-вторых, позволяет рассматривать препарат как альтернативу существующим антиангинальным средствам в случае наличия к ним противопоказаний или развития серьезных побочных эффектов на фоне стандартной терапии. Селективное воздействие на ЧСС без влияния на другие электрофизиологические и гемодинамические параметры наряду с благоприятным профилем переносимости создают значительные перспективы использования препарата для лечения этой категории больных.

Высокая прогностическая значимость снижения ЧСС у пациентов с ССЗ, наряду с полученными доказательствами эффективности препарата у пациентов со стенокардией, диктуют необходимость дальнейшего изучения роли ивабрадина в лечении ССЗ.

Литература

1. Fox K, Ferrari R. Heart rate management in stable angina Taylor and Francis, London and NY, 2005.
2. DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective I_f Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64(16): 1757-65.
3. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, et al. Cardiac Electrophysiology: from cell to Bedside. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1995; 228-45.
4. Zaza A, Rosen MR. An introduction to Cardiac Physiology. Amsterdam, Netherlands: OPA2000; 59-82.
5. Lenfant J, Bois P. Selective and Specific I_f inhibition in cardiovascular disease edited by Bramah N.Singh and Paul M.Vanhoutte. Lippincott Williams and Wilkins 2003.
6. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradin, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
7. Demontis GC, Moroni A, Gravante B, et al. Functional characterisation and subcellular localisation of HCN 1 channels in rabbit retinal rod photoreceptors. *J Physiol* 2002; 542(Pt 1): 89-97.
8. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: Abstract 186.
9. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial. *Eur Heart J* 2004; 25(Suppl.): 138 [A878].

Поступила 14/02-2006

Новые возможности улучшения прогноза пациентов после инфаркта миокарда

Н.М. Ахмеджанов

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

New perspectives in improving prognosis after myocardial infarction

N.M. Akhmedzhanov

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

Рассматриваются результаты крупных, эпидемиологических и клинических исследований, в первую очередь GISSI-Prevenzione с целью доказать, что высокоочищенные ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты должны стать обязательным компонентом вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда. Их позитивные клинические эффекты: снижение смертности от всех причин на 21%, что в значительной степени связано с уменьшением риска внезапной смерти на 45%.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, вторичная профилактика, высокоочищенные ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты.

The results of large, epidemiologic studies and clinical trials, e.g., GISSI-Prevenzione, demonstrate that highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids should be included into secondary prevention among myocardial infarction patients. Their positive clinical effects include: all-cause mortality reduction by 21%, mostly due to sudden death risk reduction by 45%.

Key words: Myocardial infarction, secondary prevention, highly purified polyunsaturated omega-3 fatty acids.

Инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из основных причин заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира, включая Россию, несмотря на существенный прогресс, достигнутый в его лечении. Возможности улучшения прогноза больных используются далеко не полностью. Во многих случаях больные, перенесшие ИМ, погибают от внезапной смерти (ВС). Отсутствие надежных предвестников, а также развитие события, как правило, вне лечебного учреждения, приводят к тому, что ВС сложно предвидеть и предупредить. Практический опыт применения с профилактической целью антиаритмических препаратов является в лучшем случае противоречивым, в худшем — неблагоприятно влияет на прогноз. Наличие доступных лекарственных препаратов, обладающих доказанной эффективностью в улучшении прогноза больных, перенесших ИМ, главным образом за счет профилактики ВС, представляет огромный практический интерес.

Такой препарат, состоящий из высококонцен-

трированных, высокоочищенных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот — ω -3 ПНЖК (Омакор[®], Солвей Фарма, Германия) уже имеется, но он пока не нашел широкого применения в повседневной практике лечения больных. Омакор[®] является лекарственным препаратом, содержащим 90% ω -3 ПНЖК на 1 г препарата. Содержание ПНЖК в препарате Омакор[®] на 84% представлено деконзагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) кислотами.

Омакор[®], назначенный в дозе 1 г/сут., обладает достоверной эффективностью при вторичной профилактике у больных, перенесших ИМ, как было показано в исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione), проведенном Итальянской группой по изучению выживаемости после ИМ [1, 2].

Целью многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione было изучение влияния высокоочищен-

ных ω -3 ПНЖК, витамина Е, а также их комбинации на клинические исходы у больных, перенесших ИМ. В исследование включались пациенты, перенесшие ИМ не > 3 месяцев назад, при отсутствии событий, неблагоприятно влияющих на краткосрочный прогноз. Все пациенты получали препараты для вторичной профилактики в соответствии со стандартными практическими рекомендациями: антитромбоцитарные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (ББ), гиполипидемические средства. Рекомендовали соблюдение «средиземноморской» диеты с высоким содержанием фруктов, рыбы и клетчатки, и относительно низким содержанием насыщенных жиров. Это исследование является одним из крупнейших в мире по вторичной профилактике ИМ. Всего в исследование были включены 11323 больных, наблюдавшихся в 172 центрах Италии; сформированы четыре группы приблизительно по 2800 больных в каждой, в которых пациенты получали:

I – высокоочищенные ω -3 ПНЖК, в составе которых содержится 84% ЭПК и ДГК, в дозе 1 г/сут.;

II – витамин Е в виде α -токоферола – 300 мг/сут.;

III – высокоочищенные ω -3 ПНЖК + витамин Е;

IV – стандартные для таких больных лекарственные назначения без применения изучаемых препаратов (контрольная группа).

Лекарственные препараты назначались открытым методом, конечные точки оценки эффективности были заранее определены. Изучаемая популяция включала относительно мало пожилых больных – 17% в возрасте > 70 лет, с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 14% с ФВ \leq 0,40 и положительным результатом нагрузочного теста (НТ) – 29%, т.е. была представлена в основном постинфарктными больными с относительно низким риском осложнений; однолетняя смертность в контрольной группе составила < 3%. Из рекомендуемых для вторичной профилактики препаратов наиболее часто применялись антитромбоцитарные средства – > 80% пациентов принимали на всем протяжении исследования, ИАПФ – 47% в начале и 39% в конце исследования, ББ – 44% и 39% соответственно.

Частота назначения гиполипидемических препаратов изначально была низкой – < 5%, однако к концу исследования она существенно повысилась – > 40% пациентов принимали, главным образом, статины, что было связано с публикацией результатов крупных исследований, убедительно доказывающих высокую эффективность статинов во вторичной профилактике. Во всех 4 исследуемых группах частота назначения статинов увеличивалась в одинаковой степени, поэтому данная тенденция не могла повлиять на результаты. Приверженность соблюдению рекомендованной диеты, что оценивалось методом анкетного опроса, была высокой на протяжении всего исследования и имела тенденцию к улучшению по мере увеличе-

ния продолжительности исследования. На момент окончания работы были проанализированы данные анкет 99,9% участников, объем составил > 38 000 чел.-лет, средний период наблюдения – 3,5 года.

Комбинированные первичные конечные точки (ПКТ) для оценки эффективности в исследовании GISSI–Prevenzione включали:

- кумулятивная частота смертности от всех причин, частота развития нефатальных ИМ и мозгового инсульта (МИ);
- кумулятивная частота сердечно-сосудистой смертности, нефатальных ИМ и МИ.

Вторично анализировали каждый показатель, входящий в ПКТ, а также основные причины смерти.

Статистические сравнения включали четырехсторонний анализ, при котором каждая из четырех групп больных сравнивалась со всеми остальными.

Результаты исследования

GISSI–Prevenzione

Выраженное достоверное влияние на ПКТ наблюдалось только в группе пациентов, принимавших высокоочищенные ω -3 ПНЖК. Назначение витамина Е не оказывало существенного эффекта на любую из ПКТ.

Клинический синергизм при комбинированной терапии ω -3 ПНЖК + витамин Е отсутствовал. В последующем в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и HPS (Heart Protection Study) также не удалось выявить позитивные профилактические эффекты витамина Е.

Применение высокоочищенных ω -3 ПНЖК достоверно снижало риск ПКТ. По сравнению с контрольной группой, снижение риска ПКТ в виде общей смертности + нефатальных ИМ и МИ составляло 15-16%, а снижение риска сердечно-сосудистой смерти + нефатальных ИМ и МИ – 20-21% ($p=0,006$). Анализ смертности от отдельных причин показал, что уменьшение риска ПКТ на фоне приема Омакора[®] было обусловлено главным образом снижением частоты фатальных событий в связи с уменьшением риска ВС на 45% ($p=0,0006$). Положительный эффект в отношении выживаемости больных проявился сравнительно быстро – уже через 3 месяца лечения ω -3 ПНЖК достоверно снижалась общая смертность ($p=0,037$), а через 4 месяца риск ВС уменьшался более чем наполовину ($p=0,048$). К моменту завершения исследования снижение риска ВС составляло ~ 60% от влияния препарата на общую смертность ($p=0,0006$).

При анализе результатов были обнаружены два важных факта:

- степень выраженности положительного влияния высокоочищенных ω -3 ПНЖК в исследовании GISSI–Prevenzione достоверно не уменьшалась при низкой приверженности больных соблюдению здорового питания;
- больные, соблюдающие рекомендации по

здоровому питанию, имели достоверно более высокую выживаемость в течение 6,5 лет наблюдения, чем больные с нездоровыми привычками питания.

Таким образом, Омакор® оказывает положительное влияние вне зависимости от особенностей питания.

Положительные эффекты ω -3 ПНЖК не влияли на такие неблагоприятные факторы как курение, артериальная гипертензия (АГ) или сахарный диабет (СД) и были одинаково выражены у пациентов, принимавших и не принимавших ацетилсалициловую кислоту или ББ.

Анализ результатов, полученных у различных групп пациентов, позволяет заключить, что практически все больные, перенесшие ИМ, являются потенциальными кандидатами для назначения высокоочищенных ω -3 ПНЖК с целью улучшения прогноза.

Переносимость и безопасность лечения

Лечение Омакором® хорошо переносили пациенты, участвовавшие в исследовании GISSI-Prevenzione. Единственными побочными эффектами служили желудочно-кишечные расстройства, при этом число случаев прекращения лечения в связи с нежелательными побочными действиями составило только 3,8%. Количество случаев смерти из-за несердечных причин было одинаковым как в I группе, принимавшей ω -3 ПНЖК, так и в контрольной IV группе. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного воздействия препарата на общее состояние больных при длительном применении препарата.

В пользу необходимости широкого назначения Омакора® с целью улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, свидетельствуют результаты исследования DART (Diet and Reinfarction). В этом исследовании наблюдались 2033 больных в возрасте < 70 лет, перенесших недавно ИМ и не страдающих СД. Через 2 года наблюдения в группе больных, которым рекомендовалось увеличить потребление продуктов, содержащих ω -3 ПНЖК, была выявлена значительно лучшая выживаемость. Положительный эффект в исследовании DART – снижение общей смертности на 29%, был сопоставим с наблюдавшимся в GISSI-Prevenzione; также отмечалось быстрое снижение риска ВС. При этом, как и в исследовании GISSI-Prevenzione, не выявлено отрицательного влияния на риск нефатальных осложнений.

Каков механизм улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, при лечении Омакором®?

Решающее значение имеет предотвращение ВС. ДГК и ЭПК обладают антиаритмогенным эффектом, снижают вероятность возникновения желудочковых аритмий, которые могут вызвать остановку сердца и ВС. Этот защитный эффект зависит

от уникальной способности данного класса ω -3 ЖК (ω -3 ПНЖК) вызывать стабилизацию электрической активности клеток сердца, т.е. они действуют на уровне кардиомиоцитов, уменьшая их склонность к активации.

Вероятно, основой для антиаритмического эффекта ω -3 ПНЖК является взаимодействие с трансмембранными каналами для Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , в результате чего удлиняется неактивная фаза этих каналов.

Другие ЖК не обладают столь же выраженным антиаритмогенным эффектом, как ПНЖК класса -3, проявляющие данное свойство только в форме свободных ЖК. Эстерифицированные ω -3 ПНЖК не обладают таким действием из-за того, что они не взаимодействуют с трансмембранными ионными каналами.

Популяционные исследования подтверждают гипотезу о том, что ω -3 ПНЖК обладают антиаритмогенным эффектом. В исследовании PHS (US Physicians Health Study) у практически здоровых лиц была установлена обратная зависимость между содержанием ω -3 ПНЖК в сыворотке крови и риском ВС. Повышенная концентрация ω -3 ПНЖК в мембранах гранулоцитов сочеталась с повышенной вариабельностью сердечного ритма (ВСР). При низкой ВСР риск ВС выше, а препараты, увеличивающие ВСР, улучшают прогноз больных, перенесших ИМ. Как было показано в экспериментальных работах ω -3 ПНЖК повышают порог фибрилляции миокарда желудочков. Увеличение устойчивости миокарда к развитию аритмий не может объясняться уменьшением размеров ИМ, поскольку ω -3 ПНЖК на этот показатель не влияют. Концентрация ω -3 ПНЖК в крови (преимущественно в мембранах эритроцитов) составляет ~ 3,5%. Сокращение числа случаев наступления ВС, обусловленное приемом высокоочищенных ω -3 ПНЖК, происходит при увеличении содержания основных ω -3 ПНЖК – ДГК и ЭПК, в крови до ~ 6%, что может быть достигнуто приемом препарата Омакор® в дозе 1 г/сут., применявшейся в исследовании GISSI-Prevenzione. К числу других свойств ω -3 ПНЖК относятся позитивное воздействие на свертываемость крови, функцию тромбоцитов и эндотелия, ингибирование воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке, гиполипидемический эффект. Однако эти влияния проявляются лишь при приеме значительно более высоких доз препарата \geq 2-4 г/сут. и выше. В частности в исследовании GISSI-Prevenzione не наблюдался гипотриглицеридемический эффект, свойственный высоким дозам ω -3 ПНЖК.

Чрезвычайно важен тот факт, что снижение смертности от всех причин на фоне приема препарата Омакор® происходило вне зависимости от применения статинов, т.е. назначение статинов не может заменить ω -3 ПНЖК. Анализ данных 4271 больных, включенных в исследование GISSI-Prevenzione, позволил установить, что снижение

смертности от всех причин у больных, получавших Омакор[®], было сходным с больными, которые принимали статины и не получали ω -3 ПНЖК.

Доказанное в исследовании GISSI-Prevenzione выраженное снижение смертности на фоне терапии ω -3 ПНЖК свидетельствует о том, что назначение этого препарата в течение 1 года у 1 тыс. больных, перенесших ИМ, сохранит жизнь 6 пациентам. Такой эффект сопоставим с влиянием на смертность статинов или ИАПФ при вторичной профилактике. В популяции с более высоким профилем риска, чем в исследовании. GISSI-Prevenzione, число сохраненных жизней может быть даже большим. С точки зрения фармакоэкономики, применение ω -3 ПНЖК после перенесенного ИМ является оправданным. Назначение ω -3 ПНЖК с целью улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, одобрено в рекомендациях по лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST, разработанных Рабочей группой Европейского общества кардиологов.

Результаты исследования GISSI-Prevenzione позволяют предположить, что использование высокоочищенных ω -3 ПНЖК может улучшить прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН). В этом исследовании общая смертность в контрольной группе постепенно возрастала с 6,1% до 22,2% по мере снижения ФВ с < 50% до < 40%. Доля всех случаев смерти, относимых на счет ВС, увеличивалась по мере уменьшения ФВ. Такая закономерность наблюдалась во многих исследованиях с включением пациентов с СН.

Показатели смертности от всех причин и ВС были ниже у пациентов, получавших высокоочищенные ω -3 ПНЖК, чем в контрольной группе, при любом значении ФВ. Наблюдалась статистически значимая тенденция к росту выживаемости при приеме высокоочищенных ω -3 ПНЖК, по мере снижения ФВ ($p < 0,05$). У пациентов с наименьшей ФВ < 40% общий рост выживаемости был связан со снижением риска ВС. В настоящее время проводится исследование GISSI-HF с включением 7 тыс. пациентов с СН II-IV функциональных классов по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), призванное изучить — могут ли высокоочищенные ω -3 ПНЖК (1 г/сут.) в сочетании со статинами (розувастатин 10 мг/сут.) или без статинов улучшить прогноз этой категории пациентов. Будут оцениваться две ПКТ: смертность от всех причин; смертность от всех причин или госпитализация, вызванная сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Литература

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 353(9177): 447-55.

В этом исследовании предполагают изучить возможный синергизм высокоочищенных ω -3 ПНЖК и ББ. Как показал ретроспективный анализ исследования GISSI-Prevenzione, такая комбинация оказала сильное влияние на снижение риска ВС.

Многочисленные наблюдения, свидетельствующие о том, что повышенное потребление ω -3 ПНЖК связано со снижением риска ССЗ, позволили предположить, что подобный эффект можно ожидать и от применения высокоочищенных ω -3 ПНЖК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений — с СД, но без ССЗ. Эту гипотезу проверяют в крупном, рандомизированном исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), проводимом в Великобритании и поддерживаемом Британским фондом сердца. Еще одной целью этой работы является изучение роли ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике ССЗ у больных СД.

Планируется включить 10 тыс. пациентов с последующим наблюдением в течение 5 лет. Дизайн исследования предусматривает назначение пациентам препарата Омакор[®] (1 г/сут.), ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут.), обоих препаратов одновременно или ни одного (плацебо).

Составной ПКТ исследования ASCEND рассматривают фатальный ИМ, нефатальный МИ или сосудистая смерть.

Заключение

Результаты крупных эпидемиологических и клинических исследований, в первую очередь GISSI-Prevenzione, свидетельствуют о том, что высокоочищенные ω -3 ПНЖК должны быть неотъемлемым компонентом лекарственной терапии больных, перенесших ИМ. Положительные клинические эффекты, заключающиеся в снижении смертности от всех причин на 21%, в значительной степени обусловлены снижением риска ВС на 45%, в отношении которой была показана устойчивость к другим медикаментозным вмешательствам. Режим лечения ω -3 ПНЖК прост — одна капсула, содержащая 1 г препарата, в сутки. Терапия ω -3 ПНЖК сочетается со всеми медикаментозными и немедикаментозными методами лечения больных, перенесших ИМ, и более того, обладает аддитивным эффектом. Побочные эффекты крайне редки и еще реже бывают причиной отмены препарата. Соотношение благоприятных эффектов и практически отсутствие риска назначения ω -3 ПНЖК несомненно свидетельствуют в пользу включения препарата Омакор[®] в стандарт лечения больных, перенесших ИМ.

2. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. on behalf of the GISSI-Prevenzione investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.

Поступила 16/03-2006

Частота распространения нестабильной стенокардии в г. Томске (краткое сообщение)

С.А. Округин, А.Г. Гурченко, О.А. Иванникова, Ю.И. Зяблов

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

Unstable angina prevalence in Tomsk City (brief report)

S.A. Okrugin, A.G. Gurchenok, O.A. Ivannikova, Yu.I. Zyablov

Cardiology research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of medical Sciences. Tomsk, Russia.

С 2002г в Томске на базе амбулаторно-поликлинического отдела проводится программа по изучению нестабильной стенокардии (НС). В число поставленных задач входит и определение частоты распространения НС среди жителей города. Актуальность этой задачи связана не только с желанием показать остроту проблемы. Изучать заболеваемость НС необходимо для оценки потребности жителей города в специализированных койках, поскольку, по современным требованиям все больные с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), в т.ч. больные НС подлежат немедленной госпитализации в специализированные отделения.

Материал и методы

Метод исследования заключался в ежедневной регистрации всех больных в возрасте 20-70 лет, которым на догоспитальном этапе или после выписки из стационара ставился диагноз «Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия». Эти больные активно вызывались или направлялись врачами ЛПУ города в амбулаторно-поликлинический отдел ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, где они обследовались с целью верификации диагноза. Часть случаев НС выявлялась ретроспективно в процессе регистрации больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

В клиническом плане выделялись следующие формы НС:

- впервые возникшая стенокардия с или без изменений на электрокардиограмме (ЭКГ);
- учащение приступов стенокардии, существовавшей ранее, без изменения их характера, с или без изменений на ЭКГ;
- учащение приступов стенокардии, существовавшей ранее, с изменением их характера в виде удлинения и усиления интенсивности болей, появления приступов стенокардии покоя, снижения купирующего эффекта

от нитроглицерина (с или без изменений на ЭКГ);

- затяжной приступ стенокардии длительностью ≥ 20 минут не купирующийся нитроглицерином (с или без изменений на ЭКГ).

К изменениям на ЭКГ относили подъем или депрессию сегмента ST с формированием отрицательного зубца T, исчезающим в течение первых 72 часов заболевания. В противном случае эпизод трактовался как ОИМ. Все больные, прошедшие верификацию диагноза, были разделены на следующие диагностические категории:

- НС подтвержденная;
- НС неподтвержденная;
- недостаточно данных (в случае отказа больного от обследования или неявки по вызову).

Острым считался период – первые 28 дней заболевания. Исходами заболевания рассматривали:

- стабилизацию – стабильное течение ИБС без формирования острых коронарных событий;
- дестабилизацию – течение ИБС с формированием острых коронарных событий;
- ОИМ с или без летального исхода;
- внезапная коронарная смерть.

Результаты

За 2003г было зарегистрировано 1172 случая подозрительных на НС. Обследованы 920 (78,5%) больных, что позволяет считать полученные данные достоверными. Наличие НС подтвердилось у 639 (69,5%) пациентов. В 281 (30,5%) случае диагноз НС не соответствовал действительности.

Уровень заболеваемости НС в 2003г составил 1,90 случаев на 1 тыс. жителей. С постарением населения показатель заболеваемости НС статистически достоверно возрастал, составив в возрастной группе 20-39 лет – 0,017; 40-49 лет – 1,26; 50-59 лет – 4,05; в возрасте 60-70 лет – 9,93 случая на 1 тыс. жителей соответствующего возраста ($p < 0,002$).

Показатель заболеваемости НС у мужчин –

2,70 случая; он был достоверно выше, чем у женщин – 1,21 ($p < 0,05$). У мужчин и женщин уровень заболеваемости статистически достоверно возрастал в каждой последующей возрастной категории по отношению к предыдущей ($p < 0,002$).

Частота распространения НС у мужчин в возрасте 20-39 лет составила 0,03; 40-49 лет – 2,18; 50-59 лет – 6,43 и 60-70 лет – 15,05 случаев на 1 тыс. жителей соответствующего возраста и пола. Заболеваемость у женщин в соответствующих возрастных группах составила 0,47; 2,21 и 6,56 случаев, соответственно, и была достоверно ниже, чем у мужчин ($p < 0,002$).

В процессе исследования первая клиническая форма НС выявлена у 144 (22,5%) больных, вторая – у 27 (4,2%), третья – у 281 (44%) и четвертая – у 187 (29,2%) заболевших. Показатель заболеваемости первой клинической формой НС в целом составил 0,42 случая на 1 тыс. жителей, второй – 0,08, третьей – 0,84 и четвертой – 0,56. У мужчин аналогичные показатели были равны 0,65; 0,11; 1,12 и 0,81 случаев на 1 тыс. жителей,

соответственно, и были статистически достоверно выше ($p < 0,002$) таковых у женщин – 0,23; 0,06; 0,59 и 0,33 случая на 1 тыс. жителей соответствующего пола.

Заключение

Уровень заболеваемости НС населения г.Томска в возрасте 20-70 лет составил 1,90 случаев на 1 тыс. жителей. В клиническом плане этот показатель оказался наиболее высоким для НС, которая проявлялась в виде «учащения приступов стенокардии с изменением их характера». В половозрастном аспекте для заболеваемости НС получены те же закономерности, что и для ОИМ. Сопоставить полученные данные не представляется возможным в связи с отсутствием в доступных литературных источниках сведений аналогичного характера. Исследование продолжается. В скором времени планируется направить для публикации более подробную статью с новыми данными, включающими в себя сравнение уровней заболеваемости НС и ОИМ.

Поступила 17/11-2005

Использование амбулаторных методов измерения артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии

Е.В. Платонова, В.М. Горбунов

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

Out-patient methods for blood pressure measurement in antihypertensive therapy effectiveness assessment

E.V. Platonova, V.M. Gorbunov

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

Контроль эффективности антигипертензивной терапии на основании только результатов традиционных клинических измерений артериального давления (АД) связан с очевидными ограничениями. В связи с этим в последнее время все больше внимание привлекает самоконтроль АД (СКАД). Достоинствами данного метода являются доступность, возможность учесть спонтанные колебания АД в течение длительного времени, прогностическая значимость получаемых результатов. К ограничениям СКАД относится невозможность получения информации о многих характеристиках суточного профиля АД. В частности, оценка равномерности антигипертензивного эффекта препаратов является прерогативой суточного мониторирования АД (СМАД). Актуальными задачами дальнейших исследований представляются разработка оптимальных режимов СКАД, а также изучение сравнительной информативности СМАД и СКАД в контролируемых клинико-фармакологических исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, суточное мониторирование, самоконтроль.

Controlling antihypertensive therapy effectiveness by traditional office blood pressure (BP) measurement only is linked to evident restrictions. Therefore, recently, BP self-control (BPSC) has gained more attention. Its benefits include affordability, registration of long-term spontaneous BP variations, prognostic value of results obtained. Its disadvantages include no information on manifold characteristics of circadian BP profile. In particular, assessment of antihypertensive effect evenness is a prerogative of 24-hour BP monitoring (BPM). Relevant tasks for future studies include development of optimal BPCS regimens, and comparison of 24-hour BPM and BPCS informative value in controlled clinico-pharmacological studies.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, 24-hour monitoring, self-control.

Ограничения традиционного измерения артериального давления

Традиционное измерение артериального давления (ТАД) является в настоящее время единственным, общепринятым методом оценки уровня АД, отражая при том «менее чем микроскопическую часть от тысячи значений этого показателя, характеризующих суточный профиль АД» [1]. Использование ТАД в популяционных исследованиях

внесло значительный вклад в изучение эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и способствовало внедрению в клиническую практику профилактических программ. Со временем, у метода ТАД стали появляться ограничения, ставшие очевидными при внедрении в практику амбулаторных методов измерения АД: суточного мониторирования (СМАД) и самоконтроля (СКАД).

Основным недостатком оказалось влияние тревожной реакции на результаты измерения АД

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 927-03-96
e-mail: oganov@online.ru

в клинических условиях как у лиц с объективно нормальным уровнем АД, так и у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). В связи с этим в клиническую практику в 80-ые годы прошлого века вошли понятия гипертония белого халата (ГБХ) и «эффект белого халата» (ЭБХ) соответственно. Феномен ГБХ (в Европейских рекомендациях 2003г [2] – «изолированная офисная гипертензия»), по данным [3-4] встречается у 10-20% лиц с впервые диагностированной АГ. Завышение истинных значений АД на приеме у врача может сильно исказить представление о состоянии больного. Результаты ТАД могут превосходить истинный уровень АД в среднем на 27/15 иногда даже 75/35 мм рт.ст. [5,6]. ГБХ, затрудняя диагностику АГ у впервые обследуемых лиц, приводит к необоснованному назначению медикаментозного лечения. ЭБХ создает ложное впечатление неэффективности лечения, в связи с чем в клинических исследованиях возможна недооценка антигипертензивного эффекта препаратов, тогда как в практической работе врача ЭБХ, являясь причиной «псевдорезистентности» к антигипертензивной терапии, негативно влияет на приверженность больного лечению [7].

Следующим недостатком является субъективизм исследователя или врача, произвольное округление полученных результатов. Результаты изучения тиапамила – антагониста кальция (АК), структурно близкого к верапамилу, свидетельствовали о хорошей эффективности препарата у 73-95% больных [8,9]. В дальнейшем эти данные были поставлены под сомнение в исследовании, где АД отслеживали с помощью внутриартериального мониторинга [10]. Проведенное позднее плацебо-контролируемое исследование с использованием СМАД показало практически полное отсутствие эффекта препарата [11]. Таким образом, в этом случае контроль антигипертензивного действия лишь с помощью ТАД привел к переоценке эффективности одного из препаратов. При изучении эффективности лечения с помощью ТАД возможна также переоценка антигипертензивного эффекта препарата вследствие «плацебо-эффекта» [12].

Третьим ограничением в использовании ТАД является невозможность охватить все колебания АД в течение суток. Речь идет, во-первых, о так называемой изолированной амбулаторной гипертензии (ИАГ), состоянии «обратном» ГБХ – высоком уровне амбулаторного АД при нормальных результатах ТАД. Возможна следующая условная классификация ИАГ [13] (рисунок 1):

- стресс-индуцированная АГ или гипертензия на рабочем месте,
- АГ у лиц с недостаточным ночным снижением (НС) АД, так называемых «night peakers» и «non-dippers»,
- утренняя АГ.

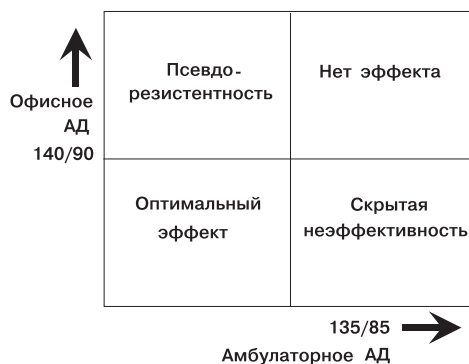


Рис. 1 Роль СМАД в контроле эффективности терапии [13].

Все эти варианты АГ могут быть зарегистрированы только амбулаторными методами измерения АД. При использовании ТАД у больных ИАГ определяется нормальный уровень АД, следовательно, они не получают необходимой медикаментозной терапии. По этой же причине – отсутствие информации об уровне АД в ночные, утренние часы, либо в рабочее время, возможна переоценка эффективности лечения у пациентов с АГ. В данном случае речь идет о скрытой неэффективности лечения, которая, видимо, является распространенным феноменом. Недавние исследования [14-16] позволили выявить среди больных с эффективной терапией, по результатам ТАД лиц с «замаскированной» утренней АГ. В пилотном исследовании J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у больных, эффективно лечившихся по данным ТАД (41,5% от числа участников), в 60% была выявлена утренняя АГ на основании СКАД [16] (рисунок 2).

Другим аспектом этого ограничения является невозможность оценить фармакодинамические характеристики изучаемого препарата: равномерность антигипертензивной терапии в течение 24 часов, влияние лечения на суточный ритм (СР) и вариабельность (Var) АД. Необходимость такой информации не вызывает сомнений, поскольку она позволяет объективно выбирать среди новых поколений лекарств оптимальные по эффективности препараты.

Вероятно, ввиду перечисленных ограничений ТАД, в рекомендациях American Heart Association (АНА) 2005г [18] впервые сделан акцент на амбулаторные методы измерения АД.

Использование СКАД

Использование СКАД, особенно после появления в 2000г Международных рекомендаций по его применению [7], расширило представления о возможностях контроля эффективности лечения АГ. Выявив неизвестную ранее информацию об уровне АД вне клиники, особенно в утренние часы метод СКАД стал предметом многочисленных ис-

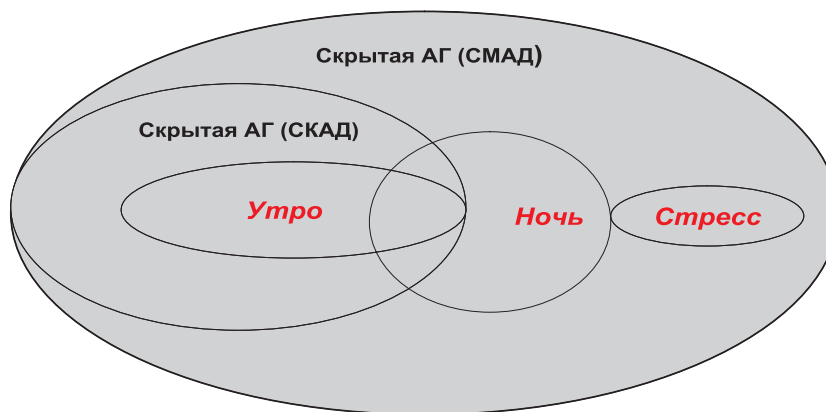


Рис. 2 Роль СМАД и СКАД в диагностике скрытой АГ [13].

следований.

Интерес к СКАД в первую очередь связан с незначительным влиянием на результаты измерения АД тревожной реакции (или ее отсутствием). При сравнении уровней АД, оцененных различными методами, было показано, что средние значения АД при СКАД ниже усредненных показателей ТАД и сопоставимы со средненежными параметрами СМАД [19-21]. Величина, определяющая разницу между уровнем ТАД и средненежными значениями СМАД, косвенно отражая величину ЭБХ, хорошо коррелирует с аналогично вычисленной разницей между показателями ТАД и СКАД [22]. Такое соотношение результатов различных методов измерения АД было подтверждено в нескольких крупных исследованиях: SVATCH (Standart vs Automatic Treatment Control of COSAAR in Hypertension) [17], THOP (Treatment of Hypertension Based on Home or Office blood pressure) [23], NORDIL (Nordic Diltiazem Study) [24].

В закончившемся в 2002г двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании THOP, в котором участвовали 400 больных АГ было проанализировано влияние на величину тревожной реакции различных факторов: пола, возраста, курения, расы, индекса массы тела (ИМТ), терапии. Средняя величина ЭБХ, регистрируемого с помощью СКАД, составила 12,2/8,7 мм рт.ст., однако у женщин и некурящих эта величина была выше. При контроле с помощью СМАД (использовались дневные средние) величина ЭБХ для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составила 9,1/6,7 мм рт.ст.; более высокие значения ЭБХ отмечались у женщин, лиц > 65 лет, у пациентов с ожирением, некурящих и у больных, получавших антигипертензивную терапию. Таким образом, данные СМАД были больше подвержены ЭБХ; результат СКАД меньше зависел от влияния различных факторов, в т.ч. от медикаментозного вмешательства, что особенно важно. На основании этих данных можно сделать вывод, что СКАД, по

меньшей мере, не уступает СМАД в объективности оценки результатов лечения.

Однако подобная закономерность проявилась не во всех исследованиях. В частности в исследовании Didima [25] среднее значение САД при СКАД было несколько выше, чем при ТАД, а в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) [26] достоверные различия ни для САД, ни для ДАД при использовании этих методов отсутствовали. Это можно объяснить двумя причинами: в исследовании Didima для сравнения использовались только результаты ТАД, полученные на втором из двух визитов; в подисследовании HOT и СКАД и ТАД проводились не менее чем через 6 месяцев после рандомизации, к тому же, в отличие от других исследований, все участники HOT ранее уже получали лечение [27]. Следовательно, частота выраженного ЭБХ в HOT могла быть меньше, чем в других исследованиях, где вмешательства выполняли на популяции или среди не принимавших ранее лечение больных. Кроме того, ~ 30% больных в исследовании HOT принимали β -адреноблокаторы, что могло уменьшить тревожную реакцию на измерение АД [28].

Необходимо отметить, что по имеющимся данным «эффект плацебо», наблюдаемый при ТАД, при СКАД либо не проявляется совсем, либо становится редким явлением [23,29,30].

Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость результатов исследований, можно сделать вывод, что данные СКАД в значительно меньшей степени подвержены влиянию тревожной реакции и субъективных факторов, чем результаты ТАД. Как правило, средние уровни АД при СКАД оказываются ниже, чем при ТАД.

При соблюдении рекомендаций по СКАД, играет свою положительную роль достаточно большое число выполняемых измерений. За счет объема предоставляемой информации метод превосходит по воспроизводимости ТАД [30-33] и сопоставим по этому параметру с хорошо воспроизводимыми

характеристиками СМАД [31]. Если рассматривать отдельно период утренних часов, то при достаточно длительно (\geq недели) проводимом СКАД, возможно выполнение большего числа измерений, чем при однократном СМАД. В работе [31] оценивалась эффективность трандолаприла и лозартана в параллельных группах, при этом СКАД выполнялось в течение 7 последовательных дней по серии из трех измерений утром и вечером. Была показана лучшая воспроизводимость утренних уровней АД для СКАД: величина стандартного отклонения (SD) при использовании этого метода составила 10,8 мм рт.ст./6,9 мм рт.ст., а для СМАД – 15,6 мм рт.ст./11,9 мм рт.ст.; при этом отмечена хорошая корреляция между результатами СМАД и СКАД ($r=0,69-0,79$). Лучшую воспроизводимость результатов СКАД в этом исследовании можно объяснить большим числом измерений – 12-20 vs 6-10 при СМАД. По мнению авторов, подобные результаты свидетельствуют о большей надежности СКАД в оценке «конечного эффекта» (КЭ) препаратов. По данным [34] SD для усредненных значений СКАД, выполнявшегося в течение 2 дней, составило 6,9/4,7 мм рт.ст.; SD для 24-часовых величин СМАД составило 8,3/5,6 мм рт.ст.; для результатов ТАД – SD 11,0/6,6 мм рт.ст. Таким образом, воспроизводимость СКАД была наилучшей. Данная закономерность не относилась, однако, к результатам измерения пульсового АД (ПАД); наиболее воспроизводимые результаты были получены при СМАД. В работе [30] удовлетворительная воспроизводимость результатов СКАД в клинических исследованиях отмечена при наличии как минимум 6 достоверных измерений АД, при увеличении числа измерений существенного уменьшения SD не наблюдалось. Аналогичные результаты были получены в исследовании SMART (Self Measurement for the Assessment of the Response to Tradolapril) [35], где показано лишь незначительное улучшение воспроизводимости результатов СКАД при выполнении пациентами > 6 измерений. Таким образом, для получения надежных результатов при оценке эффективности антигипертензивной терапии при СКАД требуется примерно столько же измерений, что и при диагностике АГ [7], однако для специальных клинико-фармакологических исследований может понадобиться больший объем информации.

С помощью СКАД можно рассчитать некоторые характеристики суточного профиля (СП) АД, которые могут быть применены для оценки эффективности препаратов. В этих целях наряду с усредненными характеристиками предлагают использовать:

- отдельно утренние показатели АД, отражающие конечный эффект (КЭ) действия антигипертензивного препарата [36,37];
- отношение утреннего АД/вечернего АД (У/В) по аналогии с индексом конечный эффект/пи-

ковый эффект (КЭ/ПЭ), оценивающим равномерность антигипертензивного действия препаратов при использовании СМАД [38,39];

- величину, соответствующую разнице между утренним и вечерним АД (У-В), косвенно отражающую утренний подъем АД – JMS ABPM Study (Jichi Medical School Ambulatory Blood Pressure Monitoring) [40].

В многоцентровом исследовании EVEREST (EValuation of blood pressure self-monitoring of the RESidual efficacy of Telmiwsartan compared to perindopriili) [36] сравнивался антигипертензивный эффект телмисартана (40-80 мг утром) и периндоприла (4-8 мг утром) у 441 больного мягкой и умеренной АГ. СКАД проводилось в период КЭ препаратов в утренние часы после пробуждения. Полученные результаты свидетельствовали о достоверно большей эффективности телмисартана – на 3,4 мм рт.ст. для САД ($p<0,01$) и 1,4 мм рт.ст. для ДАД ($p<0,05$). Важно отметить, что обнаруженное различие в эффективности было сопоставимо с результатами нескольких аналогичных по дизайну и числу наблюдений исследований, где КЭ оценивался с помощью СМАД [41-45]. В другом рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом, параллельном исследовании сравнивался антигипертензивный эффект ирбесартана 150 мг и валсартана 80 мг (эквивалентно ~ в 2 раза меньшей дозе ирбесартана) у 426 больных. Показатели утреннего АД после 8-недельного лечения достоверно различались ($p<0,01$) по величине, что свидетельствует в определенной степени о различиях в равномерности действия препаратов. Снижение САД/ДАД составило 10,2/6,3 мм рт.ст. и 7,0/3,8 мм.рт.ст. для ирбесартана и валсартана, соответственно, и было сопоставимо с результатами СМАД [37].

В недавно опубликованной работе, специальной целью которой было изучение равномерности действия антигипертензивных препаратов с помощью СКАД, использовались усредненные утренние и вечерние показатели СКАД и их отношение (У/В) [39]. Результаты вычисления У/В (САД/ДАД), полученные для четырех селективных блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II), позволили авторам разделить исследуемые препараты на 2 группы. В первой предполагаемая длительность эффекта БРА II составила > 24 часов. В этой группе величина У/В была $> 0,5$ и составила 0,69/0,88; 0,82/0,88 и 0,88/0,88 для кардесартана, валсартана и телмисартана, соответственно. Во второй группе продолжительность антигипертензивного действия была < 24 часов. Отношение У/В, вычисленное для лозартана составило всего 0,49/0,16. Как отметили исследователи, такие результаты в отношении равномерности эффекта лозартана были связаны с небольшой начальной дозой (25 мг), которая оказывала наименьшее влияние на утреннее АД по сравнению с другими изучаемыми препаратами.

Значительная распространенность «скрытой» утренней АГ у получавших антигипертензивную терапию больных была зарегистрирована с помощью СКАД в Ohasama Study – 25,8%. Одной из причин такого результата, возможно, явилась недостаточная длительность действия антигипертензивных препаратов, широко распространенных в период 1980–1990гг в Японии [46].

Необходимо, однако, обратить внимание на отсутствие в настоящее время общепринятого определения утренней АГ. В исследовании JMS ABPM было предложено использовать для этой цели разницу утренних и вечерних амбулаторных величин АД (У-В), что свидетельствует о постепенном внедрении в практику дополнительных характеристик СКАД. Значение этого показателя > 20 мм рт.ст. являлось независимым предиктором развития инсультов у пожилых больных АГ, получавших лечение [40].

Таким образом, применение в ряде исследований дополнительных показателей СКАД для оценки равномерности эффекта лечения позволило получить логичные результаты, однако информативность этих характеристик нуждается в дальнейшем изучении. Теоретически, «чувствительность» параметров СКАД (У/В, У-В) может быть выше соответствующих по смыслу показателей СМАД за счет большего числа измерений. Это позволило бы более точно определить эффект препаратов в ранние утренние часы и выявить больных с недостаточным контролем АД.

Наиболее достоверную информацию о возможностях амбулаторных методов измерения АД в оценке эффективности лечения можно было бы определить, проследив прогноз больных, получающих антигипертензивную терапию. Однако имеющаяся сегодня на эту тему информация ограничена и относится, в основном, к «суррогатным конечным точкам». В большинстве известных к настоящему моменту исследований – ТНОР [47], АРТН (Ambulatory blood Pressure and Treatment of Hypertension) [48] достоверных различий по динамике гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в зависимости от метода контроля уровня АД получено не было. Однако необходимо отметить, что в группах амбулаторного измерения АД регресс ГЛЖ был достигнут с помощью менее агрессивной терапии. Возможно, если бы в этих работах учитывались не только усредненные показатели, но и величина У-В, как предлагают японские исследователи [40,49], результаты могли быть другими. В исследовании JMS ABPM у пациентов с неэффективным лечением АГ наибольшая выраженность ГЛЖ отмечена у больных с высокими величинами У-В [40]. В исследовании [49] у пациентов с хорошо контролируемым вечерним АД, но с величиной У-В > 10 мм рт.ст. индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) был выше, чем у пациентов без утренней АГ (126 ± 18 vs 98 ± 18 г/м²).

Одной из немногих работ, в которых была предпринята попытка доказать непосредственные преимущества амбулаторного контроля эффективности лечения АГ с помощью СМАД, является исследование [50]. Однако количество наблюдений случаев ССЗ и смертности представляется недостаточным для убедительных выводов. Использование СКАД, лучше переносимое больными, видимо способствовало бы прогрессу в дальнейшем изучении этого вопроса. Японские исследователи наиболее активно работают в области изучения возможностей СКАД, в т.ч. в оценке эффективности лечения и в определении прогноза. Следует подчеркнуть, что для получения убедительных проспективных данных в Японии существует целый ряд условий: у населения имеется ~ 30 млн. домашних автоматических тонометров, материально-техническая база, высокий уровень потребления поваренной соли и связанный с этим значительный процент цереброваскулярных осложнений в популяции. В исследовании HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood pressure), впервые изучающем прогностические возможности метода СКАД с помощью средств беспроводной связи, начатом в Японии в марте 2001г, оценивается влияние на прогноз лечения тремя группами препаратов, употребляемыми в стране наиболее часто: АК, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА II) в зависимости от намеченного уровня снижения АД. После каждого визита в клинику результаты СКАД отправляются через интернет организаторам исследования на центральный терминал, откуда обработка информации о необходимых изменениях в терапии передается обратно на терминал клиники. Планируется, что в HOMED-BP Study набор больных закончится в 2006г, а наблюдение за ними продлится до 2013г. К концу марта 2003г было рандомизировано 12% от запланированных 9 тыс. пациентов. По сообщению исследователей предварительно можно только говорить о хорошем качестве рандомизации, но темп достижения намеченного уровня АД недостаточен [51,52].

Таким образом, прогностическое значение результатов СКАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии остается неясным ввиду необходимости проведения длительных, дорогостоящих исследований. Возможно, однако, что важны и относительно непродолжительные исследования, многие из которых рассматривались выше.

Сравнение двух методов измерения АД – СМАД и СКАД

СМАД в настоящее время рассматривается как метод, дающий более точную информацию об истинном уровне АД за 24 часа. При повторных

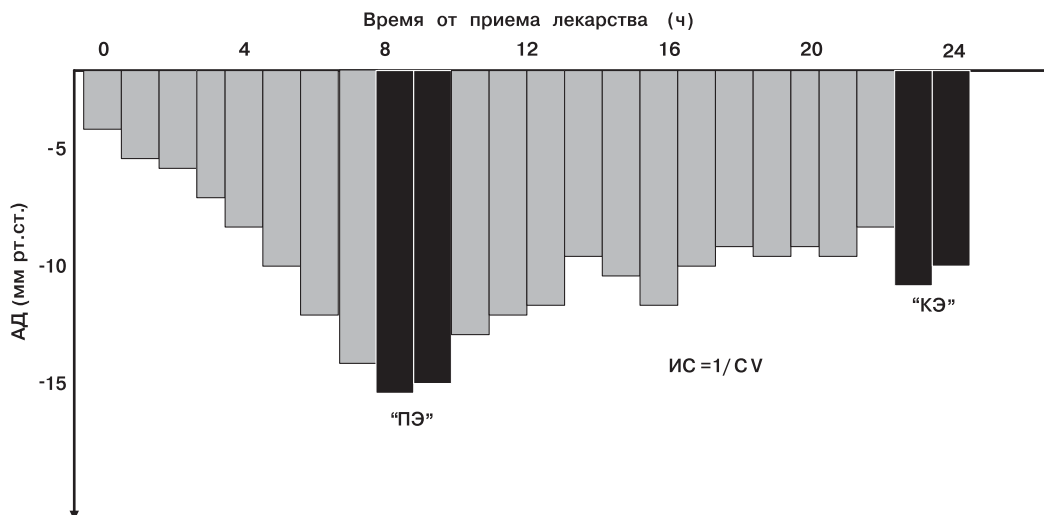


Рис. 3 Общий принцип расчета индексов равномерности [57].

СМАД у большинства пациентов со стабильной АГ без антигипертензивной терапии удается получить хорошо воспроизводимые результаты таких показателей как среднесуточные величины САД и ДАД, максимальные и минимальные уровни АД [5,6,53]. СМАД имеет два преимущества перед данными ТАД в оценке эффективности лечения [54]. Во-первых, СМАД позволяет отобрать пациентов со стабильной АГ, за счет того, что на его результаты практически не влияет тревожная реакция больного, и лица с ГБХ «отсеиваются» из кандидатов для активной антигипертензивной терапии. Во-вторых, метод обеспечивает врача объективной информацией о результатах лечения, что в частности позволяет избежать избыточного назначения препаратов [55]. В отношении влияния «эффекта плацебо» на результаты СМАД до сих пор нет единого мнения, однако большинство исследователей согласны считать его незначимым в сравнительно непродолжительных клинических исследованиях; для более длительных наблюдений вопрос остается открытым [56].

Метод СМАД, дающий большое число измерений в течение сравнительно короткого временного интервала, позволяет выделить отдельные параметры СП АД с разной степенью чувствительности к антигипертензивной терапии. Согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ из большого числа дополнительных показателей СМАД по своей информативности превосходят ТАД, в частности показатели нагрузки давлением, величины КЭ и пикового эффекта (ПЭ) препаратов. «Чувствительность» коэффициента КЭ/ПЭ существенно зависит от способа расчета [54]. Весьма высокой значимостью, равной информативности усредненных величин амбулаторного АД, обладает индекс сглаживания (ИС) – Smoothness index (SI) – величина обратная коэффициенту вариации почасовых разностей

уровня АД до и на фоне лечения [57] (рисунок 3). Под информативностью в данном случае рассматривается «способность» характеристики статистически достоверно отличить результаты лечения от исходных данных (таблица 1).

Ввиду взаимозависимости характеристик СМАД, дополнительно был выполнен анализ совместной информативности показателей СМАД. Суть анализа заключалась в определении наиболее «чувствительного» параметра в каждой, предварительно созданной по математическому принципу группе характеристик СМАД, например средние индексы Вар, величины КЭ и ПЭ и др. В дальнейшем отобранные переменные анализировались совместно. Независимо информативными признаками при таком подходе оказались: ИС, дающий около 70% информации; величина ПЭ; ИВ [58]; индекс утренних часов – тройное произведение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), скорости изменения АД [58].

Таблица 1

Информативность некоторых показателей СМАД и ТАД [54]

Показатели СМАД	Значения Т-критерия в пределах
Средние величины	12,4-6-9
ИВ	12,5-5,7
ИП	12,4-5,7
Максимумы АД	11,4-9,7
Утренние максимумы АД	9,3-7,8
ИС	12,4-12,0
КЭ	9,6-7,2
ПЭ	10,1-6,9
ТАД	8,5-7,4

Примечание: ИВ – индекс времени, ИП – индекс площади.

Из этого следует, что характеристикам равномерности принадлежит важная роль в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Ключевым индексом равномерности принято считать отношение КЭ/ПЭ. С 1988г Управление США по контролю за лекарствами и продуктами (Food and Drug Administration – FDA) ввело правило регистрации новых антигипертензивных препаратов, по условиям которого при однократном приеме в сутки КЭ лекарственного препарата должен быть не < 50% ПЭ, т.е. $\text{КЭ/ПЭ} \geq 0,5$ [59-61]. Однако в 1997г был предложен ИС, дающий более полную информацию о контроле уровня АД в течение 24 часов [62-64], но игнорирующий временные характеристики антигипертензивного эффекта [63]. ИС превосходит возможности индекса КЭ/ПЭ в оценке эффективности антигипертензивной терапии за счет: лучшей воспроизводимости [63,67]; высокой способности отличить прием плацебо от активного лечения; прогностических свойств в отношении регрессии ГЛЖ [62,68] и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [63]. Статистически достоверным значением антигипертензивного эффекта для ИС, возможно, является величина $> 0,5$ [64]. При клинически удовлетворительном антигипертензивном эффекте значение этой переменной близко к 1, а у некоторых авторов [65,66] превышает эту величину, что связано, по-видимому, с особенностями анализа результатов и отбором пациентов в исследования.

В целом, при многих неоспоримых достоинствах, одним из недостатков метода СМАД является возможная переоценка антигипертензивного эффекта [69], что обусловлено феноменом регрессии к

среднему [7], проявляющимся у ряда информативных характеристик СП. Проведение двух исходных СМАД позволяет проследить и учесть эту закономерность [70,71]. Однако такой подход приводит к еще большему удорожанию обследования, а также ряду возможных неудобств для пациентов, ухудшая приверженность лечению [69].

В связи с этим интересно сравнить возможности двух дополнительных методов измерения АД в оценке эффективности антигипертензивного лечения (таблица 2). Остановимся подробнее на некоторых данных этой таблицы.

Целесообразность подробного анализа данных СКАД в настоящее время не ясна, что можно объяснить некоторыми методическими проблемами: нерешен окончательно вопрос о сроках и количестве измерений при СКАД; различие исследований, проведенных к настоящему моменту, по дизайну и числу участников; невозможность оценки уровня ночного АД; ограниченный объем информации о Вар АД в дневное время при СКАД.

Все же возможность более подробного анализа данных СКАД должна приниматься во внимание, поскольку, как указывалось выше, информативность некоторых специальных характеристик амбулаторного АД значительно превосходит информативность ТАД [12,54,60,75]. К наиболее изученным параметрам СКАД – У/В, У-В, можно отнести усредненные величины ПАД [73]. Теоретически, на основании СКАД возможен также анализ нагрузки давлением, Вар АД [76] и других показателей.

Доказательства потенциально большей информативности СКАД перед СМАД в оценке эффективности антигипертензивного действия препа-

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов СМАД и СКАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии

Характеристики	СМАД	СКАД
Разнообразие параметров	+++	+
Отсутствие влияния тревожной реакции [22,29]	++	+++
Отсутствие влияние эффекта «плацебо»	+?	+?
Воспроизводимость параметров [7,18,30,31,34,35,68,72,]	++	+?
Информативность параметров по сравнению с ТАД [37,73]	+++	+?
Возможность длительного контроля лечения	-	+++
Переносимость метода [31,50]	++	++
Оценка эффективности лечения [7,18]	+++	++
Оценка равномерности антигипертензивного эффекта [38,54,63,74]	+++	+?
Оценка ИАГ [17,40,49]	+++	+?
Прогностическая ценность динамики параметров [33,40,48-50,63]	+++	+?
Уменьшение выборки для демонстрации эффекта по сравнению с ТАД [7,34]	++	+++
Влияние на мощность исследования по сравнению с ТАД [7,18]	++	+++
Экономическая выгода (стоимость метода и лечения) по сравнению с ТАД [7,47,48,50]	+?	++

Примечание: +, ++, +++ – наличие и выраженность преимущества метода; +? – при наличии потенциального преимущества метода отсутствие достаточно убедительной информации; - – отсутствие преимущества метода.

ратов представлены лишь в некоторых работах, в которых анализировались преимущественно усредненные характеристики домашнего измерения АД.

С другой стороны, проспективная ценность результатов СМАД изучена больше. Есть сведения, что прогностическое значение динамики результатов СМАД выше, чем у СКАД. По данным исследования SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation) показатели СМАД обладают значительно более сильной корреляционной связью с регрессией ГЛЖ у больных, получавших эффективную антигипертензивную терапию, чем результаты СКАД; при этом оба метода превосходили в этом отношении данные ТАД [68,77]. Стоит, однако, отметить, что в этом классическом исследовании СКАД выполняли только в день проведения СМАД (исходно, через 3, 12 месяцев и в конце плацебо-периода) и к тому же проводилось только по 2 измерения утром и вечером. В то же время Staessen J, et al. 1997, 2004 не выявили различий в регрессии ГЛЖ после пятилетнего наблюдения за больными с терапией, основанной либо на результатах СМАД [48], либо на данных СКАД [47], по сравнению с теми пациентами, лечение которых проходило под контролем ТАД.

В отношении прогностического значения динамики дополнительных характеристик амбулаторного АД, за исключением индексов равномерности эффекта у больных АГ под влиянием терапии, в настоящее время можно рассуждать по ряду причин скорее теоретически. Рассмотрим для примера индексы Вар АД. Во-первых, даже исходную Вар АД одни исследователи [78,79] не считают возможным рассматривать как предиктор сердечно-сосудистого риска, из-за ее связи с возрастом и уровнем амбулаторного АД, тогда как другие [80,81] сообщают о ее независимой информативности в прогнозе, опираясь на данные исследований Ohasama и PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). Во-вторых, разнообразие фенотипов АГ определяет сравнительно низкую воспроизводимость Вар АД [13]. В-третьих, весьма сложно показать взаимосвязь динамики дополнительных показателей амбулаторного АД и признаков поражения органов-мишеней при АГ, воспроизводимость которых также ограничена [64].

Использование СМАД и СКАД может уменьшить размер выборки, необходимой для демонстрации эффекта препарата в клинических исследова-

ниях по сравнению с данными ТАД. Надо отметить, что СМАД несколько уступает СКАД в повышении «чувствительности» исследований в оценке эффективности лечения. СКАД сокращает в 2 раза число пациентов, необходимых для выявления разницы в 10 и 5 мм рт.ст. для САД и ДАД соответственно. Чтобы выявить различие антигипертензивного эффекта двух препаратов в 10 мм рт.ст. для САД в исследованиях с параллельным дизайном потребуется 51 участник при использовании ТАД, 29 – при СМАД и 20 – при СКАД [34]. Для определения различий для ДАД в 5 мм рт.ст. необходимо участие 73, 53 и 37 пациентов, соответственно. Риск α -ошибки – принятия ошибочного решения, что различие существует, при применении СКАД может быть ниже в 20 и 40 раз при сравнении с СМАД и ТАД соответственно [34].

В связи с вышеизложенным, СКАД можно рассматривать как надежный, но менее дорогостоящий метод, альтернативный СМАД [72]. Нивелирование тревожной реакции на измерение, высокая воспроизводимость результатов, хорошая переносимость, доступность, возможность уменьшения количества визитов к врачу, коррекция чрезмерной антигипертензивной терапии в более ранние сроки, повышение приверженности лечению пациентов, снижение стоимости терапии, прогностические возможности служат важными преимуществами метода. Невозможность оценки ночного уровня и дневной Вар АД ограничивают возможности СКАД.

Получение фактически уникальной информации [69] дает методу СКАД потенциальные преимущества перед другими методами измерения АД в современных исследованиях. Возможность длительного наблюдения и неповерженности регрессии к среднему делают, вероятно, усредненные характеристики СКАД более «чувствительными» при оценке эффективности препаратов по сравнению со средними значениями СМАД. С другой стороны, метод СМАД представляется более информативным в оценке равномерности антигипертензивного эффекта. Поэтому важной задачей представляется уточнение показаний для использования СКАД в области клинической фармакологии, в частности установление оптимальных режимов выполнения СКАД, разработка рациональных методов анализа данных. Решение этих проблем актуально как в исследовательских целях, так и для совершенствования системы профилактических программ по контролю АГ в практическом здравоохранении.

Литература

1. Manchia G. Clinical use of ambulatory blood pressure. Am J Hyper 1989; 2: 505-45.
2. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-53.
3. Pickering T, James GD, Mallion JM, et al. Task Force V. White-coat hypertension. Blood Press Monit 1999; 4: 333-41.
4. Schnall PL, Pickering TG, Karasek RA. The relationship of job characteristics, social support and psychological traits to ambulatory blood pressure-initial of a case-control study. Circulation 1987; 76(4): 396-401.
5. Staessen JA, Fagard R, Lutgarde T, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older people with isolated systolic hypertension (Syst-Eur Trial). Lancet 1997; 350: 757-84.
6. Шакирова Г.О., Ошепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Баро-

- рецепторный контроль и суточная вариабельность АД у больных с «мягкой» артериальной гипертонией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий. Кардиология 1992; 11(2): 15-8.
7. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring : a summary report of the first international consensus conference. J Hypertens 2000; 18: 493-508.
 8. Rhombery F, Bachman D, Bachtold H, Muller P. Initial experience with the calcium antagonist tiapamil in the treatment of hypertension. Schweiz Med Wochenschr 1983; 113: 1845-6.
 9. Schu D, De Gori D. Antihypertensive effect of tiapamil, a calcium antagonist. Double-blind placebo crossover study. Cardiology 1982; 69(Suppl 1): 99-104.
 10. Caruana M, HL-Khawaja I, Prince H, Raftery EB. Effects of tiapamil, a new calcium channel blocker, on ambulatory intra-arterial blood pressure and exercise induced changes of blood pressure. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 8: 1074-7.
 11. Lacourciere Y, Carrier M, Toal CB. Efficacy and tolerability of tiapamil in patients with mild to moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14: 166-70.
 12. Staessen J. Ambulatory blood pressure in clinical trials. Blood Press Monit 2000; 5: 39-41.
 13. Kario K. Clinician's manual on early morning risk management in hypertension. Current Medicine Group LDT; 2005: 68 p.
 14. Mallion JM, Genes N, Vaur L, et al. Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. J Hum Hypertens 2001; 15(12): 831-2.
 15. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004; 291(11): 1342-9.
 16. Kario K, Eguchi K, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Response. Circulation 2003; 108: 72e-3.
 17. Vetter W, Hess L, Brignoli R. Influence of self-measurement of blood pressure on the responder rate in hypertensive patients treated with losartan: results of the SVATCH Study. Standard vs Automatic Treatment Control of COSAAR in Hypertension. J Hum Hypertens 2000; 14(4): 235-41.
 18. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendation for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Circulation 2005; 111: 697-716.
 19. Yarows SA, Julius S, Pickering TG. Home blood pressure monitoring. Arch Intern Med 2000; 160: 1251-7.
 20. Brook RD. Home blood pressure: accuracy is independent of monitoring schedules. Am J Hypertens 2000; 13: 625-31.
 21. Цагареишвили Е.В., Ощепкова Е.В., Зелвиан П.А., Рогоза А.Н. Возможности метода самоконтроля артериального давления оценки эффективности гипотензивной терапии индапамидом и повышении приверженности к лечению у больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. Кардиология 2004; 8: 62-6.
 22. Stergiou GS, Zourbaki AS, Skeva II, Mountokalakis TD. White coat effect detected using self-monitoring of blood pressure at home: comparison with ambulatory blood pressure. Am J Hypertens 1998; 11: 820-7.
 23. Den Hong E, Celis H, Vandenhoven G, et al; THOP investigators. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. Blood Press Monit 2003; 8(1): 37-40.
 24. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansson L; NORDIL Group. Nordic Diltiazem. Comparison of home and office blood pressure in treated hypertensive in the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Blood Press 2002; 11(6): 371-6.
 25. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Mountokalakis TD. Home blood pressure normalcy: the Didima study. Am J Hypertens 2000; 13: 678-85.
 26. Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K, et al. Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects. Hypertension 1998; 31: 1014-20.
 27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patient with hypertension principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
 28. Reims H, Fossum E, Kyeldsen S, Julius S. Home blood pressure monitoring. Current knowledge and directions for future research. Blood Pressure 2001; 10: 271-87.
 29. Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Attenuation of the 'white-coat' effect by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. Hypertension 2000; 35: 614-20.
 30. Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A, et al. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. J Hypertens 2001; 19: 179-85.
 31. Ragot S, Genes N, Vaur L, Herpin D. Comparison of three pressure measurement methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: feasibility, agreement and reproducibility of blood pressure response. Am J Hypertens 2000; 13(6 Pt 1): 632-9.
 32. Campo C, Fernandez G, Gonzalez-Esteban J, et al. Comparative study of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with enalapril/HCTZ 20/6 mg: the ESPADA study. Blood Press 2000; 9: 355-62.
 33. James GD, Pickering TG, Harshfield GA, et al. The reproducibility of average ambulatory, home and clinic pressures. Hypertension 1988; 11: 545-9.
 34. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, et al. Reproducibility of home, ambulatory and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. Am J Hypertens 2001; 14: 38A.
 35. Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, et al. Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. Am J Hypertens 1996; 9(7): 644-52.
 36. Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, et al. Comparison of effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVEREST Study. J Hum Hypertens 2002; 16(12): 865-73.
 37. Mancia G, Korlipara K, van Rossum P, et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. Blood Press Monit 2002; 7: 135-42.
 38. Menard J, Chatellier G, Day M, Vaur L. Self-measurement of blood pressure at home to evaluate drug effects by the trough: peak ratio. J Hypertens 1994; 12(Suppl 8): S21.
 39. Nishimura T, Hashimoto J, Ohkubo T, et al. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. Clin Exp Hypertens 2005; 27(6): 477-89.
 40. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42(Suppl): S87-91.
 41. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004; 17: 347-53.
 42. Lacourciere Y, Krzesinski JM, White WB, et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. Blood Press Monit 2004; 9: 203-10.
 43. Lacourciere Y, Lenis J, Orchard R, et al; on behalf the Canadian Telmisartan Study Group. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. Blood Press Monit 1998; 3: 295-302.
 44. Lacourciere Y, Neutel J, Koval SE, et al. A prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan vs ramipril in mild-to-moderate hypertensives using ambulatory blood pressure monitoring. 9th Annual Meeting of the European Council for Blood Pressure and Cardiovascular Research (ECCR), Nice. 1-3 October 2004. Hypertension 2004; 44: 576.
 45. Williams B, Grosse P, Lowe L, et al. Superior BP reduction in the last 6 h of the dosing interval with once-daily telmisartan vs ramipril. 9th Annual Meeting of the European Council for

- Blood Pressure and Cardiovascular Research (ECCR), Nice. 1-3 October 2004. *Hypertension* 2004; 44: 576.
46. Chonan K, Hashimoto J, Ohkubo T, et al. Insufficient duration of action of antihypertensive drugs mediates high blood pressure in the morning in hypertensive population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(4): 261-75.
 47. Staessen JA, Den Hong E, Celis H, et al. Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(8): 955-64.
 48. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. *JAMA* 1997; 278: 1063-72.
 49. Ikeda T, Yamamoto K, Okado J, et al. Morning rise in blood pressure associates with hypertensive cardiovascular complications. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 4): S150.
 50. Luders S, Rothemeyer M, Zuchner C, et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) vs. Office blood pressure measurement (OM) – A prospective longterm study on the benefits during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl. 2): S215.
 51. Aoki Y, Asayama K, Ohkubo T, et al. HOMER-BP Study Group. Progress report on the HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26(2): 119-27.
 52. Saito S, Asayama K, Ohkubo T, et al. HOMER-BP Study Group. The second progress report on the Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMER-BP) study. *Blood Press Monit* 2004; 9(5): 243-7.
 53. Fitzgerald DJ, O'Malley K, O'Brien ET. Reproducibility of ambulatory blood pressure recording. *New York* 1983; 71-4.
 54. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(1): 17-25.
 55. Горбунов В.М. Проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии с помощью суточного мониторирования артериального давления. *Кардиология* 2003; 10: 105-12.
 56. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской клинической практике. *Москва «Реафарм»* 2004; 198-9.
 57. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1685-91.
 58. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Под ред. Арабидзе Г.Г. и Атькова О.Ю. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. *Методические вопросы* 1997; 52 с.
 59. Rose M, MacMahon FG. Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guidelines. *Am J Hypertens* 1990; 3: 151-5.
 60. Mancia G, Casadei R, Mutti E, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 6b): S64-9.
 61. Lipicky RJ. Trough: peak ratio: the rationale behind the United States Food and Drug administration recommendations. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 8): S17-9.
 62. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment – induced Regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
 63. Rizzoni D, Muesan ML, Salvetti M, et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2001; 19: 703-11.
 64. Горбунов В.М. Рациональное использование 24-часового мониторирования артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Автореф дисс докт мед наук* 2003; 34-5.
 65. Coca A, Calvo C, Sorbino J, et al. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2849-64.
 66. Palatini P, Mugellini A, Spagnuolo V, et al. Investigators Group. Comparison of the effects on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine? Alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-syst Study). *Blood Press Monit* 2004; 9(2): 91-7.
 67. Parati G, Ulian L, Santucci C, Mancia G. Reproducibility of blood pressure measurements. *Blood Press Monit* 1996; 1: 205-9.
 68. Mancia G, Parati G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality. *Blood Press (Suppl.)* 2001; 3: 26-32.
 69. Горбунов В.М. Значение самостоятельного измерения артериального давления больными с артериальной гипертонией. *Кардиология* 2002; 1: 58-66.
 70. Горбунов В.М. Значения исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных с артериальной гипертонией. *Кардиология* 1997; 1: 66-9.
 71. Горбунов В.М., Метелица В.И., Дуда С.Г. и др. Степень ночного снижения артериального давления: воспроизводимость и эффект трех β-блокаторов. *Кардиология* 1999; 4: 21-5.
 72. Palatini P. Importance of various methods of blood pressure measurement in clinical trials. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(4): 362-9.
 73. Stergiou GS, Efstathiou SP, Skeva II, et al. Assessment of drug effects on blood pressure and pulse pressure using clinic, home and ambulatory measurements. *J Hum Hypertens* 2002; 16(10): 729-35.
 74. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Calculation of the trough: peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13: 1105-12.
 75. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring; use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21: 510-24.
 76. Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Predictive values of automated blood pressure measurement: what can we learn from the Japanese population – the Ohasama study. *Blood Press Monit* 2001; 6(6): 335-9.
 77. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. For the Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE) Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
 78. Parati G. Blood pressure variability, target organ damage and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2003; 21: 1827-30.
 79. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1: 3-11.
 80. Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36: 901-6.
 81. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002; 39: 710-4.

Поступила 18/10-2005

Тревога и тревожные расстройства в практике кардиолога

Е.Г. Старостина

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.
Москва, Россия

Anxiety and anxiety disorders in cardiology practice

E.G. Starostina

M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute. Moscow, Russia

В обзоре приведены данные о распространенности, клинической картине и клиническом значении тревожных расстройств (ТР) в практике кардиолога; рассматриваются проблемы дифференциальной диагностики соматических симптомов патологической тревоги и симптомов сердечно-сосудистых заболеваний; описаны принципы скрининга ТР у кардиологических больных. Проанализированы результаты клинических исследований роли ТР в развитии ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии и повышения риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с патологической тревогой, рассматриваются возможные патогенетические механизмы, опосредующие эту связь. Даны практические рекомендации по лечению ТР у кардиологических больных в соответствии с международным консенсусом по тревоге в кардиологии.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания.

The review contains data on prevalence, clinics and clinical value of anxiety disorders (AD) in cardiology practice. Differential diagnostics of pathological anxiety somatic symptoms and cardiovascular disease symptoms are reviewed. AD screening principles in cardiac patients are described. Clinical trials' results on AD input in coronary heart disease and arterial hypertension pathogenesis, as well as on cardiovascular death risk increase in patients with pathological anxiety, are analyzed. Potential pathogenetic mechanisms explaining this link are discussed. Finally, practical recommendations on AD treatment in cardiac patients are delivered, according to international consensus on anxiety in cardiology.

Key words: Anxiety, anxiety disorders, cardiovascular disease.

В последние годы врачи общеклинической практики, особенно кардиологи, все чаще проявляют интерес к выявлению и лечению депрессивных расстройств у своих пациентов [2,36,74]. Цель этой публикации – привлечь внимание кардиологов еще к одной, не менее важной совокупности «малых» психических расстройств – тревожных, которые, будучи нередко тесно связаны с депрессивными, тем не менее, представляют собой отдельную нозологическую группу [6,10,88]. Знание клиники и принципов лечения тревоги в кардиологии необходимо в связи с ее высокой распространенностью, дифференциально-диагностическим значением, влиянием на сердечно-сосудистые события и вероятным отрицательным влиянием на прогноз кардиологического больного [76].

Клиника и диагностика

Тревога – это эмоциональное переживание, характеризующееся дискомфортом от неопреде-

ленности перспективы. Ранее обсуждались феноменологические различия между нормальной и патологической тревогой [4]. Клинические проявления патологической тревоги могут носить приступообразный – например, при паническом расстройстве, специфических фобиях, соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС), или почти постоянный – например, при генерализованном тревожном расстройстве, расстройстве адаптации по тревожно-депрессивному типу, характер и манифестировать как психическими, так, и даже преимущественно, соматическими симптомами. К психическим симптомам относятся собственно тревога, беспокойство, раздражительность и нетерпеливость, напряженность, невозможность расслабиться, ощущение «взвинченности» и пребывания на грани срыва, когнитивные нарушения – снижение способности сконцентрироваться, ухудшение памяти, астения, нарушение засыпания и прерывистый сон. Сомато-

тические проявления тревоги очень разнообразны и включают:

- вегетативные симптомы — сердцебиение (вплоть до пароксизмальной тахикардии), ощущения «перебоев» в работе сердца, чувство сдавления, сжатия или боли в груди, ощущение нехватки воздуха, повышение артериального давления (АД), тремор, сухость во рту, чувство «кома» в горле, локальная или диффузная потливость, тошнота, диарея, спастические боли в животе, частые позывы на мочеиспускание, бледность или покраснение кожи, «гусиная кожа», нередко также головокружения, нарушение либидо и эрекции;
- симптомы, связанные с хроническим мышечным напряжением — головные боли напряжения, миалгии различной локализации, боли в спине и пояснице, часто трактуемые как «остеохондроз», мышечные подергивания, стойкая слабость;
- нередко псевдоаллергические симптомы — зуд, крапивница, бронхоспазм.

Возможные механизмы и теории возникновения соматических эквивалентов тревоги кратко были рассмотрены ранее [4].

Различные комбинации перечисленных симптомов формируют клиническую картину тех или иных ТР. Основное внимание в данной публикации уделяется тем из них, которые чаще всего встречаются в практике кардиолога — генерализованному тревожному (ГТР) и паническому расстройствам (ПР). Повышенный уровень тревожности, требующий вмешательства, может наблюдаться при расстройстве адаптации в виде смешанной тревожной и депрессивной реакций (таблица 1), а также при субсиндромальной тревоге. О последней говорят тогда, когда при наличии психологических и соматических симптомов повышенной тревожности их число или длительность недостаточны для диагностики определенного ТР по критериям МКБ-10. Весьма часто субсиндромальная тревога отмечается у пациентов с соматоформной дисфункцией ВНС (F45.3 по МКБ-10).

Таблица 1

Критерии МКБ-10 для диагностики ГТР и ПР и расстройства адаптации по тревожному типу [6]

F41.0. Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность) [6]

- Повторные, непредсказуемые приступы выраженной тревоги, не ограничивающиеся какой-либо определенной ситуацией.
- Вегетативные и болевые симптомы, сопровождающие тревогу.
- Вторичные страх смерти, утраты самоконтроля, сумасшествия.

- Вторичное избегание какой-либо ситуации, в которой паника возникла впервые.
- Вторичные страхи остаться одному, людных мест, повторных панических атак.
- Отсутствие другой фобии как первичного расстройства.

F41.1 Генерализованное тревожное расстройство [4]

- Генерализованная стойкая тревога, не ограниченная какими-либо определенными обстоятельствами.
- Сопровождается: опасениями за свое здоровье и жизнь, жизнь и здоровье близких, дурными предчувствиями, напряженностью; мышечным напряжением, например, суелливостью, тремором, невозможностью расслабиться; вегетативными или вегетативно-болевыми симптомами, например, сердцебиением, головокружением, потливостью, дискомфортом в животе и т.д.
- Симптомы должны присутствовать большинство дней в неделю в течение нескольких недель или месяцев.

F. 43.22. Расстройство адаптации в виде смешанной тревожной и депрессивной реакции [6]

- Возникновение в период адаптации к значительному изменению социального статуса или к стрессовому жизненному событию, в т.ч. — серьезное физическое заболевание.
- Индивидуальная предрасположенность (уязвимость), в сочетании с доказательствами того, что расстройство не возникло бы без действия стрессора.
- Доказанная временная связь между стрессором и возникшим расстройством не > 3 месяцев.
- Отчетливые тревожные и депрессивные симптомы, беспокойство, чувство неспособности справиться с ситуацией, приспособившись к ней, некоторое снижение продуктивности в повседневных делах, склонность к драматическому поведению, вспышки агрессивности.

Больные с ГТР и ПР чаще обращаются к врачу (кардиологи в этом ряду находятся на одной из первых позиций наряду с эндокринологами и неврологами) с соматическими жалобами, а на типичные для тревоги психологические симптомы указывают менее чем в трети случаев, поэтому для их выявления пациентов нужно активно расспрашивать. Кардиологу необходимо не только проводить дифференциальный диагноз между ТР и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), но он чаще сталкивается с их сочетанием. И хотя известно, что единственными психическими расстройствами, четко и независимо связанными с хронической соматической патологией, являются именно ТР, однако наличие соматической патологии уменьшает вероятность диагностики ТР как самостоятельного заболевания [87]. Повышенная тревожность, например при ишемической болезни сердца (ИБС), считается «нормальным явлением»,

оправданным тяжелой соматической патологией; поэтому тревога как нозология не идентифицируется, и соответствующее лечение не проводится [10]. Несмотря на то, что более половины стационарных больных отмечают у себя умеренную или выраженную тревогу, врачи либо не спрашивают о ней, либо не фиксируют результаты в истории болезни, либо их оценка тревожности не совпадает с оценкой самого пациента [67].

Обращаясь к врачам-специалистам, пациенты с соматическими симптомами тревоги обычно получают терапию, направленную на коррекцию физиологических функций и симптомов болезни, нередко в виде полипрагмазии. Однако без адекватного патогенетического лечения тревоги такая терапия недостаточно эффективна, а к помощи психиатра эти пациенты прибегают редко. ГТР были обнаружены у 26-63% из нескольких сот больных с ангинозными жалобами, у которых при всестороннем обследовании, включая коронароангиографию (КАГ) было доказано отсутствие ИБС; 25% пациентов принимали нитраты без эффекта, и ни один не получал противотревожную терапию [41,42]. В целом, лица с симптомами тревоги в 6 раз чаще посещают кардиолога и в 1,5 раза чаще обращаются за помощью в стационар [60]. Некоторые наиболее частые соматические диагнозы, которые ставятся больным ГТР, – «транзиторная артериальная гипертензия» (АГ), «пароксизмальная тахикардия», «нейроциркуляторная дистония», «ИБС (стенокардия напряжения)», «ИБС – атеросклеротический кардиосклероз с желудочковыми экстрасистолами», «синдром раздраженной толстой кишки», «остеохондроз», «заболевание щитовидной железы» и т.д. Больные ПР нередко имеют такие диагнозы как вегетососудистая дистония, «диэнцефальные кризы», «симптоадреналовые кризы», «ИБС (стенокардия напряжения)», «климактерический синдром тяжелого течения» и др. (автор не несет ответственности за формулировки диагнозов, взятых из реальных историй болезни пациентов с ТР).

Для облегчения диагностики международный консенсус по ГТР [11] предлагает врачам общемедицинской практики два скрининговых вопроса для выявления ГТР:

- Чувствовали ли Вы большую часть времени за последние 4 недели беспокойство, напряжение или тревогу?
- Часто ли у Вас бывает ощущение напряженности, раздражительность и нарушения сна?

Если хотя бы на один из этих вопросов получен утвердительный ответ, необходим углубленный расспрос с целью активного выявления симптомов ГТР.

Что касается ПР, была показана целесообразность использования следующих вопросов при скрининге:

- Был ли у Вас хотя бы один эпизод внезапного страха, тревоги или беспокойства за последние 6 месяцев?
- Был ли у Вас хотя бы один эпизод за последние 6 месяцев, когда Вы внезапно ощутили сильное сердцебиение, слабость/дурноту и нехватку воздуха? [78]

Диагноз ПР высоко вероятен, если хотя бы на один вопрос дан положительный ответ, и практически исключен, если на оба вопроса большой ответил отрицательно. Позитивные результаты скрининга на ТР не исключают необходимости дальнейшего кардиологического обследования при наличии на то показаний. Для выявления пациентов с повышенной тревожностью можно использовать простые и удобные, переведенные на русский язык и валидизированные шкалы самооценки тревоги пациентом – Тэйлора, Спилбергера, госпитальную шкалу тревоги и депрессии. В отличие от них, шкала тревоги Гамильтона, хотя и является «золотым стандартом» количественного измерения тревоги в клинических исследованиях, заполняется врачом и требует наличия у врача специальной подготовки и навыков. В соответствии с международным консенсусом, скрининг на тревогу и на депрессию, должен проводиться всем кардиологическим больным [10,89].

В плане диагноза и дифференциального диагноза ТР в кардиологической практике наибольшего внимания заслуживают жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца и боли в груди. У пациентов, особенно женщин, с нормальным синусовым ритмом или непостоянной синусовой тахикардией, предъявляющих жалобы на сердцебиения описываемые как «колотится», «стучит», «замирает», ощущающих сердцебиение при просьбе «прислушаться» к сердцу, имеющих депрессивные тенденции и страх телесных ощущений, отмечалась достоверно более высокая частота панических атак, чем у пациентов с настоящими аритмиями [23]. Брадикардия не исключает диагноза ПР, т.к., помимо типичных приступов с ощущением сердцебиения и тахикардией в сочетании с локальной потливостью (т.е., по симптоадреналовому типу), существуют атипичные паники с брадикардией и диффузной потливостью (по вагоинсулярному типу) [61].

Многие авторы единодушно отмечают высокую частоту ТР у пациентов, предъявляющих одну из самых частых соматических жалоб – на боли в груди, но не обнаруживающих признаки ИБС при КАГ [17,44,57,75]. Относительный риск (ОР) ПР у пациентов с неангинозными болями в груди равняется 2,03 – 95% Доверительный интервал (ДИ), 1,41-2,92 [44]. При динамическом наблюдении пациентов с жалобами на боли в груди, причем лишь половина из них имела подтвержденную ИБС при КАГ, исходно психические расстройства были выявлены у 61% больных без ИБС, через

11 лет наблюдения – у 49%, что достоверно превышало аналогичные показатели среди больных с подтвержденной ИБС; при этом исходно и в динамике наиболее часто отмечались ТР, а в конце исследования самым частым из них было ПР – 15% больных [72]. ПР страдает около 25% лиц, обращающихся за скорой и неотложной помощью с жалобами на боли в груди. При мета-анализе исследований [37] были выделены пять признаков высокой вероятности ПР у пациентов с жалобами на боли в груди:

- отсутствие ИБС;
- атипичность болей в груди;
- женский пол;
- относительно молодой возраст;
- высокий уровень тревоги по самооценке пациентов.

Частота ПР у лиц, жалующихся на боли в груди, но с исключенным диагнозом ИБС, еще выше и достигает 48% [28]. При сопоставительном изучении выраженности чувства страха, в т.ч. страха смерти, испуга и связанных с ними неприятных мыслей у больных ИБС и больных с ПР, на фоне приступа болей в груди эти чувства и мысли отмечались у 18% больных ИБС, но лишь у 4% они доминировали в клинической картине приступа [28]. В отличие от этого, при наличии только ПР и болей в груди указанные феномены имели место у 100% пациентов, причем у 83% из них страхи доминировали в клинической картине. Интересно, что интенсивность болей в груди выше у лиц с кардиофобиями [93] и у чувствительных к тревоге лиц, склонных к негативной интерпретации телесных ощущений [48].

Коморбидность депрессии и ТР в общей медицинской практике в целом, и кардиологии в частности – 5% и 20-50% соответственно, ниже, чем у пациентов психиатрических учреждений, где она достигает 80% [11,54,88]. В дифференциальной диагностике депрессии и тревоги помогает выявление определенных различий в симптоматике. При депрессии доминирует снижение настроения, гораздо чаще присутствуют мысли о смерти и суицидальные тенденции. Кроме того, можно обнаружить симптомы, практически отсутствующие при «чистых» ТР – утрата желаний, удовольствия и интереса к тем видам деятельности, которые обычно были приятными; апатия, потеря уверенности в себе, снижение самооценки, чувство безнадежности, пессимизма, вины. Несмотря на сходство многих соматических эквивалентов депрессии и тревоги, для депрессии более характерны снижение или повышение аппетита и массы тела, стойкий болевой синдром без достаточных соматических причин.

Эпидемиология ТР, их возможные патогенетическая и прогностическая связи с ССЗ

Связь между психоэмоциональными факторами и ССЗ признавалась в течение сотен лет. Силь-

ные эмоции, особенно страх, ярость и горе, издавна связывали с «грудной жабой» и «разрывом сердца».

Уже в ранних работах, как депрессия, так и тревога ассоциировались с развитием ИБС и АГ [16,26]. Опуская анализ данных о связи депрессии с ССЗ [55,74], остановимся на роли ТР в кардиологии. Современные эпидемиологические, в т.ч. проспективные исследования в целом подтверждают эту связь. Среднее число психических расстройств на одного больного ИБС составляет 1,7, при этом частота ГТР достигает 24% [12], превышая такую не только в популяции, но и в общей медицинской практике в целом. Распространенность ПР у амбулаторных кардиологических больных также достоверно выше, чем в популяции. Ассоциация между ПР и клиническими событиями, связанными с ИБС, подтвердилась в исследовании ECAS (Epidemiologic Catchment Area Study) [86]. По данным других исследований, ПР в зависимости от обследованных выборок больных встречается у 0-53% больных ИБС, а ИБС развивается у 4-55% больных с ПР. Помимо ИБС, ПР часто встречается у пациентов с другими ССЗ – в первую очередь с пролапсом митрального клапана, ортостатической гипотонией, нарушениями ритма, гипертрофией левого желудочка, реже – с аневризмой нисходящей части аорты, легочной гипертензией, возможно – с идиопатической кардиомиопатией [44].

Систематический обзор работ по влиянию психосоциальных факторов на ИБС [36] показал, что все три проспективные исследования, в которых оценивалось влияние тревоги на этиологию ИБС у мужчин, дали положительные результаты. При этом многофакторный анализ с поправкой на многочисленные традиционные факторы риска (ФР) ИБС выявил наиболее тесную связь между тревожно-фобическими расстройствами и фатальными клиническими событиями, связанными с ИБС – ОР 2,45-3,77 [32] и, особенно, внезапной сердечной смертью (ВСС) – ОР 6,08 [45,46]. Повышение риска фатальных исходов ИБС и ВСС, но не инфаркта миокарда (ИМ), в зависимости от уровня тревоги подтвердилось при наблюдении > 72 тыс. женщин в течение 12 лет в рамках проспективного исследования NHS (Nurses Health Study) [8]. Наблюдение > 1700 мужчин в течение 20 лет показало, что при наличии хронического беспокойства, особенно связанного с социальными причинами, ОР нефатального ИМ составляет 2,41 (95% ДИ 1,4-4,13), фатальных и нефатальных клинических событий, связанных с ИБС, – 1,48 [49]. Эти данные следует интерпретировать с учетом того, что хроническое беспокойство является одним из кардинальных симптомов ГТР. Исследование «поперечного» типа > 3 тыс. взрослых лиц показало, что ГТР является независимым прогностическим фактором повышенного риска ИБС [13]. Увеличение риска ИБС и ВСС было продемонстрировано и при ПР [44,80].

Наличие ГТР и/или ПР когда-либо на протяжении жизни повышает вероятность болезней сердца, в т.ч. ИБС, в 5,9 раза [35].

Несмотря на то, что в одном из ранних исследований не было обнаружено негативное влияние тревожных невротиков на смертность [9], сравнительно недавно опубликованные результаты 10-летнего наблюдения > 3600 лиц обоего пола в течение 10 лет в рамках Framingham Offspring Study свидетельствуют о том, что высокий уровень тревоги у мужчин ассоциирован с ОР общей смертности, равным 1,22 (95% ДИ 1,08-1,38), у женщин – 1,27 (95% ДИ 1,05-1,55), хотя влияние уровня тревоги на смертность от ИБС в этом исследовании отсутствовало [22].

Большое число работ посвящено изучению влияния тревоги у постинфарктных больных. В разных популяциях уровень тревоги у женщин после ИМ выше, чем у мужчин, независимо от возраста, образования, семейного положения, наличия сопутствующих заболеваний или степени тяжести ИМ [66]. Предикторами высокой тревожности у амбулаторных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая отмечается в 18% [39], являются психические расстройства в анамнезе, сопутствующие соматические заболевания (особенно сахарный диабет и стенокардия) и функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [33]. Данные о влиянии тревоги на смертность постинфарктных больных противоречивы [55]. В одном исследовании обнаружена положительная корреляция между симптомами тревоги и повышением смертности постинфарктных больных [21]. В трех исследованиях, напротив, такая связь не была обнаружена [7,53,62], а результаты остальных показали прогностическое влияние тревоги на клинические кардиальные события, но не смертность [14,27]. В частности, высокий уровень тревоги в раннем постинфарктном периоде независимо ассоциирован с повышением риска последующих ишемических событий и нарушений ритма в 4,9 раза [65]. Кроме того, убедительно показано, что депрессия и тревога в первый год после ИМ достоверно ухудшают все аспекты качества жизни (КЖ), уровень повседневной активности, усиливают жалобы на боли в груди, увеличивают медицинские затраты [53,55,62]. Исследований по влиянию тревоги на смертность больных с ХСН крайне мало; показано, что годичная смертность при ХСН зависит только от депрессии, но не тревоги [39].

У постинфарктных больных отмечается высокая (51%) коморбидность депрессии и тревоги, причем частота депрессии и тревоги на протяжении первого года после ИМ не снижается, составляя 37,7% и 41,8% через 4 месяца, 37,2% и 40,0% – через 12 месяцев соответственно [54]. В связи с этим правомочен вопрос: не является ли отрицательное влияние тревоги на сердечно-сосудистые события

лишь «отражением» неблагоприятного влияния депрессии. В этом аспекте очень важны результаты одного из последних проспективных исследований [79]. В нем было установлено, что депрессия у постинфарктных больных повышала вероятность кардиальных клинических событий в 2,3 раза, наличие тревоги – в 3 раза. Однако в ходе многофакторного анализа самостоятельная связь между депрессией и кардиальными клиническими событиями не подтвердилась. Лишь высокий уровень тревоги, но не депрессии или агрессивности, был достоверным предиктором повторных кардиологических госпитализаций и частых амбулаторных обращений к кардиологу. Таким образом, последняя, одна из наиболее крупных, работ позволяет предполагать, что именно тревога является независимым прогностическим фактором кардиальных клинических событий, увеличения потребления медицинских услуг и опосредует связь между депрессией и прогнозом у постинфарктных больных [79].

Активно изучалась возможная роль тревоги в развитии АГ. С одной стороны, в проспективном популяционном исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development in young Adults) связь АГ с повышенной тревожностью отсутствовала: отдаленный риск АГ у молодых взрослых (> 3300 участников) дозозависимым образом возрастал при наличии таких психологических особенностей, как нетерпеливость/постоянное пребывание в условиях нехватки времени и агрессивность/враждебность, но не зависел от тревоги, депрессии и стремления к достижениям/конкуренции [90]. С другой стороны, больше данных все же свидетельствует в пользу существования связи между тревогой и АГ. В одномоментном популяционном исследовании у лиц пожилого возраста высокий уровень тревоги (но не депрессии) коррелировал с систолическим и диастолическим артериальным давлением (САД и ДАД), в 3,6 раза увеличивал риск АГ у мужчин и в 6,8 – у женщин; прием антигипертензивных средств ассоциировался с меньшим уровнем тревожности [68]. В исследовании NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey I) высокий уровень тревоги увеличивал ОР АГ у белых лиц 45-64 лет с исходно нормальным АД в 1,82 раза, у лиц с уже имеющейся АГ на фоне антигипертензивной терапии – в 2,36 раза; у чернокожих соответствующие показатели риска, обусловленного тревогой, были еще выше [40]. Еще одно проспективное наблюдение здоровых женщин среднего возраста с нормальным АД в течение 9 лет показало наибольшую вероятность развития АГ при наличии высокого уровня гнева и тревоги и слабой социальной поддержки [73]. У амбулаторных и стационарных больных АГ наблюдаются достоверно более высокие показатели распространенности ПР: текущая – 17% и 19%, пожизненная – 35% и 39%, в то время как среди лиц с нормальным АД эти показатели составляют 11% и 22% [20].

Обсуждение эпидемиологических данных по ТР в кардиологии было бы неполным без упоминания об их распространенности среди пациентов с другими нозологиями. У больных с пороками сердца они встречаются в 19,6% случаев [1]. Описана высокая частота развития ТР после имплантации кардиовертера/дефибриллятора, причем их ФР являются два и более срабатывания кардиовертера за год и отрицательное отношение пациента к разрядам [30].

Степень выраженности, постоянство и дозозависимость связи между патологической тревогой и ССЗ, подтвержденные достаточно большим количеством данных, позволяют предполагать, что тревога может вносить свой вклад в генез ССЗ, и требуют дальнейшего изучения этого феномена [50]. Чем можно объяснить данную зависимость? Вероятно, здесь могут играть роль как прямые патофизиологические механизмы — например нейроэндокринно-обменные процессы, система гемостаза, так и косвенные — поведенческие воздействия, связанные с образом жизни, повышающим риск ССЗ, и низкой комплаентностью [36,74].

Электрофизиологические данные указывают на то, что патологическая тревога нарушает вегетативный контроль регуляции сердечного ритма. Для тревожных состояний характерны активация симпатической нервной системы (СНС) и изменение вагусного контроля с возможным увеличением вариабельности сердечного ритма (ВСР) при физической нагрузке (ФН), а затем и вне ее [77] и возникновением желудочковых аритмий [19]. Доминирование СНС, низкий уровень вагусного влияния на сердце и снижение ВСР обнаружены при фобической тревоге [47] и ПР [29,82,91]. Лица, страдающие ПР, имеют сниженную ВСР и увеличение вариабельности интервала QT, усиливающиеся при тест-провокации панических атак и уменьшающиеся на фоне лечения ПР, а также аномальную чувствительность α_2 -адренергических рецепторов [80,92]. Ослабление вагусного контроля сердечного ритма отмечено при высокой личностной тревожности [85], ГТР и ее главном симптоме — хроническом беспокойстве [83]. Нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности при патологической тревоге, возможно, ведет к описанному выше повышению риска фатальных желудочковых аритмий и ВСС [8,50,74].

Эксперименты на животных и исследования у людей показали связь между гиперсимпатикотонией и усилением атеросклеротической трансформации, транзиторной дисфункцией эндотелия с возможным разрывом бляшки и даже некрозами. Острый стресс ведет к ишемии миокарда, нарушениям ритма, усиливает тромбообразование, активируя тромбоциты и повышая вязкость крови, а при наличии атеросклероза вызывает коронарную

вазоконстрикцию, которая особенно выражена у лиц с гиперреактивной СНС, имеющих гиперреакцию сердечного ритма и АД на психостимулы [74]. Ухудшение перфузии миокарда и повышение риска ишемии отмечаются как на фоне хронического психического напряжения, характерного для высокой тревоги [31], так и во время панических атак у пациентов с ИБС, несмотря на прием коронаролитиков [25]. Интересны результаты 4-летнего наблюдения > 700 лиц пожилого возраста, исходно без ИБС, которые показали, что у мужчин со стойко высокой тревогой толщина интимы-медии сонных артерий увеличивалась достоверно больше, чем у мужчин без тревоги; у женщин была обнаружена аналогичная тенденция [69]. Пациенты с частыми паническими атаками имеют более высокие уровни D-димера и более низкие фибриногена, чем лица с редкими паниками [43].

Повышение риска АГ при тревоге также может опосредоваться усилением симпатического тонуса, секрецией катехоламинов и норадренергической стимуляцией [40,73]. При ПР отмечено усиление барорефлекторного контроля периферических артерий, обуславливающее корреляцию между уровнем тревоги и ДАД [52]. Высокий уровень тревоги сопровождается снижением барорефлекторной чувствительности и усилением колебаний АД относительно сердечных сокращений, вне зависимости от возраста, пола, других психологических факторов, сердечного ритма и величины АД [84].

Типичные для патологической тревоги гиперсимпатикотония и дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ведут к повышению уровней кортизола, катехоламинов, снижению концентрации половых гормонов, а в дальнейшем — к накоплению висцерального жира, инсулинорезистентности, дислипидемии (ДЛП), АГ, нарушению толерантности к глюкозе и ранним признакам коронарного атеросклероза, т.е. метаболическому синдрому (МС) [5,15,70]. С этим хорошо согласуются данные о высокой частоте АГ и ДЛП у больных с ТР [34,63], а также более выраженные отклонения профиля атерогенного риска у больных ИБС с высоким уровнем тревоги — высокие индекс массы тела, процент жира в организме, концентрации триглицеридов и более низкие концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности, чем у больных ИБС без повышенной тревожности [56].

Нельзя не учесть влияния тревоги на традиционные ФР, связанные с образом жизни, хотя оно не столь велико [74]. Вопреки бытующему иногда мнению врачей, что повышение тревожности способствует улучшению комплаентности кардиологических больных, научные результаты говорят об обратном: пациенты с высоким уровнем тревоги чаще и больше курят, более склонны к употреблению алкоголя и перееданию [49,81].

Таким образом, патологическая тревога повышает риск ССЗ, ухудшает их прогноз и КЖ пациентов, посредством влияния на патофизиологические механизмы атеросклероза и АГ, фатальные кардиальные события и на образ жизни.

Лечение

Даже если этиологическая связь между патологической тревогой, с одной стороны, и сердечно-сосудистыми клиническими событиями или смертностью, с другой, не будет подтверждена в дальнейших исследованиях, лечение тревоги у кардиологических больных является насущной необходимостью для улучшения самочувствия и КЖ пациентов, повышения их комплаентности и более эффективного участия в программах кардиореабилитации, а также для снижения неэффективных медицинских расходов [55]. На необходимость активной терапевтической тактики в отношении тревоги у кардиологических больных указывает и международный консенсус [10].

Терапию ТР целесообразно начинать с разъяснения пациенту связи имеющихся у него психических и некоторых соматических симптомов с тревогой и с убеждения его в том, что тревога – это не «естественная реакция на стрессы», а болезненное состояние, которое успешно поддается терапии. Основными методами лечения ТР являются психосоциальные вмешательства, в первую очередь, когнитивно-поведенческая психотерапия, техники релаксации, программы совладания со стрессом, и медикаментозная терапия. Всесторонний анализ эффективности психосоциальных интервенций приведен в работах [58,74].

При малой доступности систематической квалифицированной психотерапии на первое место выступает медикаментозное лечение тревоги. Его основной принцип заключается в назначении препаратов с противотревожным (анксиолитическим) эффектом, которым обладают собственно анксиолитики (транквилизаторы) и антидепрессанты. Их эффективность при ТР хорошо доказана [10,18,71]. Однако, до настоящего времени двойные слепые, контролируемые исследования по лечению тревоги именно у кардиологических больных не проводились, поэтому выбор препарата основывается на информации о фармакодинамике, эффективности, безопасности, переносимости и лекарственных взаимодействиях.

К наиболее распространенным анксиолитикам относятся препараты, хорошо знакомые кардиологам: бензодиазепины (Диазепам, Оксазепам, Лоразепам, Феназепам, Альпразолам, Тофизолам, Мезапам, Клоназепам и др.). Их противотревожное действие осуществляется через повышение эффектов основного тормозного медиатора центральной нервной системы – гамма-аминомасляной кислоты

(ГАМК), снижение симпатического тонуса и уровня катехоламинов. Отсюда вытекает, что бензодиазепины уменьшают тревогу, восприятие боли и активацию сердечно-сосудистой системы. Помимо противотревожного и седативного эффектов, бензодиазепины обладают снотворным и миорелаксирующим действиями, в разной степени выраженными у разных препаратов этой группы. Благодаря этим действиям они эффективно купируют как некардиальные боли в груди, связанные не только с тревогой, но и с патологией костно-мышечной системы, пищевода, неврологическими расстройствами, так и боли кардиального генеза, связанные с острой и хронической ишемией миокарда [38]. Снижая уровень тревоги, бензодиазепины уменьшают и ее другие соматические симптомы, помимо болей в груди, повышение АД, тахикардию, болевые проявления мышечного напряжения, явления гипермоторики желудочно-кишечного тракта и т.д. Следовательно, так называемый «вегетостабилизирующий» эффект, характерен для бензодиазепинов как класса и не ограничивается каким-либо одним препаратом этой группы. Бензодиазепины являются высоко эффективными анксиолитиками с быстрым началом противотревожного эффекта. Они безопасны при кратковременном применении. Однако длительный прием бензодиазепинов сопряжен с рядом проблем, в первую очередь с риском привыкания и формирования лекарственной зависимости, вследствие чего рекомендуемая длительность непрерывного приема бензодиазепинов не должна превышать 2-4 недели [11, 18, 38]. При их длительном приеме возможны и другие проблемы: депрессогенное действие; нарушение когнитивных функций – внимания, концентрации, памяти и связанное с этим влияние на вождение автомобиля; атаксия, повышение риска падений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста; парадоксальные реакции – возбуждение, эйфория; синдром отмены в виде дисфории, резкого усиления тревоги, повышения АД, тахикардии и в тяжелых случаях судорог и делирия [18]. При назначении бензодиазепинов кардиологическим больным с патологией органов дыхания следует соблюдать осторожность, т.к. они снижают активность дыхательного центра, ухудшают функцию внешнего дыхания и переносимость ФН [89]. По этим причинам, несмотря на то, что бензодиазепины остаются в международных рекомендациях по лечению ГТР и ПР, они не являются оптимальным вариантом терапии тревоги, особенно у кардиологических пациентов, т.к. при ГТР она должна осуществляться 6-12 месяцев, при ПР – не < 12-24 месяцев, иногда – неопределенно более длительное время [10,11,71]. Однако их вполне можно и нужно назначать на короткое время для купирования острой тревоги, связанной со стрессом, особенно сопровождающейся возбуждением и нарушением сна, при расстройстве адаптации

тревожно-депрессивного типа, для купирования затянувшейся панической атаки, субсиндромальной тревоги или для профилактики транзиторного усиления тревоги в начале терапии некоторыми антидепрессантами.

Альтернативой бензодиазепинам для лечения ГТР, острой постстрессовой тревоги, расстройства адаптации по тревожно-депрессивному типу, субсиндромальной тревоги является гидроксизин (Атаракс[®], Солвей Фарма, Германия), который в двойных слепых исследованиях доказал эффективность, аналогичную бензодиазепинам, при отсутствии свойственных им побочных эффектов [51,59]. Он является блокатором H₁-гистаминовых рецепторов с выраженным противотревожным, а, следовательно, и вегетостабилизирующим действием; препарат уменьшает раздражительность и улучшает сон. Как и бензодиазепины, он характеризуется быстрым началом эффекта, но, в отличие от последних, не имеет феномена «отдачи» при резкой отмене, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости и не нарушает когнитивные функции, практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, в т.ч. применяющимися в кардиологии. Побочные действия препарата заключаются в слабом холинолитическом эффекте (сухость во рту), сонливости и седации в первую неделю приема. Для уменьшения этих побочных реакций препарат назначают с минимальной начальной дозы в 12,5 мг вечером, с постепенным ее повышением в среднем до 50 мг/сут.; при хроническом приеме сонливость и седация проходят. Указанные свойства делают гидроксизин удобным для длительного применения, в т.ч. у кардиологических больных с ТР [3].

Наконец, вторая группа препаратов для лечения ТР — это антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин, Кломипрамин и др.) не должны назначаться кардиологическим больным, которые плохо переносят их терапевтические дозы (не < 50-75 мг/сут.) из-за риска тахикардии, замедления проводимости, ортостатической гипотонии, взаимодействий с хинидиноподобными антиаритмиками [44,89]. Также исключаются антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы, ввиду риска выраженной ортостатической гипотонии, реже — АГ. Осторожность следует соблюдать при использовании ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (Венлафаксин) в связи с вероятностью тахикардии и АГ. По этим причинам международный консенсус для лечения тревоги (и депрессии) в кардиологии рекомендует антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [10]. Эффективность СИОЗС показана при всех ТР; они являются препаратами

выбора при ТР с коморбидной депрессией, а также при ПР даже в отсутствие депрессии [71]; можно использовать их и при ГТР [18]. При назначении СИОЗС следует учитывать их возможное антитромбоцитарное действие, лекарственные взаимодействия с Варфарином — необходимость мониторинга протромбинового времени и международного нормализованного отношения, а также возможность редких побочных эффектов в виде брадикардии и мерцательной аритмии, соблюдая осторожность у пациентов с синдромом слабости синусового узла и недавно начавшейся фибрилляцией предсердий [89]. Относительным недостатком многих СИОЗС является возможное усиление тревоги в первые 1-2 недели терапии, при этом собственно противотревожный эффект развивается позже. Поскольку отдельные представители СИОЗС различаются между собой по соотношению тимоаналептического (улучшающего настроение), стимулирующего и седативного эффектов, преимущества в лечении тревоги получают препараты с наиболее выраженным седативным эффектом, а именно в порядке убывания последнего — Флувоксамин, Пароксетин, Сертралин. Некоторые авторы считают Флувоксамин оптимальным препаратом для лечения ТР благодаря его несколько более раннему эффекту, седативным свойствам, менее выраженным холинолитическим побочным действиям и лучшей кардиоваскулярной переносимости [24]. Из-за седативного эффекта и высокой эффективности при нарушении сна тревожного генеза Флувоксамин является единственным СИОЗС, который назначают перед отходом ко сну.

Нередко пациентам с ТР назначают нейролептики, например Тиоридазин, Сонапакс. Однако с учетом возможных экстрапирамидных и эндокринно-обменных побочных эффектов даже малых доз нейролептиков они не являются оптимальными для длительной терапии и не вошли в международные рекомендации по терапии тревоги; их применение у кардиологических пациентов еще больше не рекомендуется из-за вероятности удлинения интервала QT, развития желудочковых аритмий и ВСС, хотя такие случаи зарегистрированы лишь на больших дозах данных препаратов [10,11,89]. Нередко для купирования тревоги, проявляющейся вегетативными, особенно кардиальными, жалобами, повышенной нервозностью и нарушением сна, пациенты самостоятельно или по рекомендации врача принимают препараты, содержащие фенобарбитал (Корвалол, Валокардин, Беллатаминал). При их длительном неконтролируемом приеме могут развиться толерантность и барбитуровая зависимость, крайне трудно поддающиеся терапии; для длительного лечения повышенной тревожности эти препараты противопоказаны.

Литература

1. Бобров А.Е., Белянчикова М.А. Распространенность и структура психических расстройств в семьях женщин, страдающих пороками сердца (лонгитудинальное исследование). *Ж невропатол психиатр* 1999; 99: 52-5.
2. Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смулевич АБ. и др. Депрессия в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004; 1: 48-54.
3. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Терапия кардионевротических расстройств в общетерапевтической практике: опыт применения атаракса. *Клин мед* 1999; 1: 43-6.
4. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. *РМЖ* 2004; 12(22): 1277-83.
5. Старостина Е.Г. Ожирение как психосоматическое заболевание. *Ожир метабол* 2005; 3: 18-23.
6. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. Москва «Трида-Х» 1999.
7. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al. for the CAPS Investigators. Biobehavioural variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmias Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1990; 66: 59-62.
8. Albert CM, Chae CU. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005; 111: 480-7.
9. Allgulander C, Lavori PW. Excess mortality among 3302 patients with «pure» anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 599-692.
10. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on depression, anxiety and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 24-47.
11. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 11): 53-8.
12. Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004;66(5): 645-50.
13. Barger SD, Sydeman SJ. Does generalized anxiety disorder predict coronary heart disease risk factors independently of major depressive disorder? *J Affect Disord* 2005; 88(1): 87-91.
14. Benninghoven D, Kaduk A, Wigand U, et al. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction - risk factor or protective function? *Psychother Psychosom* 2006; 75(1): 56-61.
15. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Reviews* 2001; 2: 73-86.
16. Booth-Kewley S, Friedman HS. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. *Psychol Bull* 1987; 101: 343-62.
17. Cailey WE. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physician* 2005; 72: 2012-21.
18. Culpepper L. Generalized anxiety disorder in primary care: emerging issues in management and treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl. 8): 35-41.
19. Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45-54.
20. Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *Am J Med* 1999; 107(4): 310-6.
21. Denollet J, Brutsaert DL. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167-73.
22. Eaker ED, Sullivan EM, Kelly-Hayes M, et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Medicine* 2005; 67: 692-6.
23. Ehlers A, Mayou R, Sprigings DC, et al. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. *Psychosom Med* 2000; 62: 693-702.
24. Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs* 2000; 60(4): 925-54.
25. Fleet R, Lesperance R. Myocardial perfusion study of panic attacks in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96(8): 1064-8.
26. Fontaine R, Boysvert D. Psychophysiological disorders in anxious patients: hypertension and hypotension. *Psychother Psychosom* 1982; 38: 165-72.
27. Frasere-Smith N, Lesporance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol* 1995; 14: 388-98.
28. Frenkel YM, Kindler S, Melmed RN. Differences in cognitions during chest pain of patients with panic disorder and ischemic heart disease. *Depress Anxiety* 1996-97; 4(5): 217-22.
29. Friedman BH, Thayer JF, Borkovec TD, et al. Autonomic characteristics of nonclinical panic and blood phobia. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 298-310.
30. Godemann F, Butter C, Lampe F, et al. Panic disorders and agoraphobia: side effects of treatment with an implantable cardioverter/defibrillator. *Clin Cardiol* 2004; 27(6): 321-6.
31. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997; 277: 1521-6.
32. Haines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischemic heart disease. *BMJ* 1987; 295: 297-9.
33. Hawort JE, Moniz-Cook E, Clark AL, et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression in a sample of chronic heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5): 803-8.
34. Hayword C, Taylor CB. Plasma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1992; 142: 376-8.
35. Harter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and medical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 313-20.
36. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318: 1460-7.
37. Huffman JC, Pollack MH. Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of the literature. *Psychosomatics* 2003; 44(3): 222-36.
38. Huffman JC, Stern TA. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *J Emerg Med* 2003; 25(4): 427-37.
39. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3452-6.
40. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Arch Fam Med* 1997; 6: 43-9.
41. Kane FJ Jr, Harper RG, Wittels E. Angina as a symptom of psychiatric illness. *South Med J* 1988; 81(11): 1412-6.
42. Kane FJ Jr, Wittels E, Harper RG. Chest pain and anxiety disorder. *Tex Med* 1990; 86(7): 104-10.
43. Kanel R, Kudielka BM. Hypercoagulability in working men and women with high levels of panic-like anxiety. *Psychother Psychosom* 2004; 73(6): 353-60.
44. Katerndahl D. Panic and plaques: panic disorder and coronary artery disease in patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17(2): 114-26.
45. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and coronary artery heart disease in men. *Circulation* 1994; 89: 1995-7.
46. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1994; 90(5): 2225-9.
47. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (Data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 1995; 75: 882-5.

48. Keogh E, Hamid R, Hamid S, et al. Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. *Pain* 2004; 111(1-2): 209-17.
49. Kubzansky LD, Kawachi I, Spiro A, et al. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Circulation* 1997; 95: 818-24.
50. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, et al. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998; 20: 475-8.
51. Lader M, Scotto JC. A multicentre, double blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1998; 139: 402-6.
52. Lambert EA, Thompson G, Schlaich M, et al. Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. *J Hypertens* 2002; (12): 2445-51.
53. Lane D, Carroll D, Ring C, et al. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001; 63: 221-30.
54. Lane D, Carrol D, Ring C, et al. The prevalence and persistence of depression and anxiety following myocardial infarction. *Br J Health Psychol* 2002; 7(Pt 1): 11-21.
55. Lane D, Carrol D, Lip G. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? *JACC* 2003; 42: 1808-10.
56. Lavie C, Milani R. Prevalence of anxiety in coronary patients with improvement following cardiac rehabilitation and exercise training. *Am J Cardiol* 2004; 93: 336-9.
57. Leibing E, Schunemann I. Psychiatric disorder or coronary heart disease? Psychological test data and ICD-10 diagnoses in patients undergoing coronary angiography. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1998; 48(1): 30-6.
58. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions in patients with coronary artery disease: a metaanalysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 7455-2.
59. Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1020-7.
60. Marciniak M, Lage MJ, Landbloom RP, et al. Medical and productivity costs of anxiety disorders: case control study. *Depression and Anxiety* 2004; 19: 112-20.
61. Massana J, Lopez-Risueno JA. Subtyping of panic disorder patients with bradycardia. *Eur Psychiatry* 2001; 16(2): 109-14.
62. Mayou R, Gill D, Thompson DR, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000; 62: 212-9.
63. McLaughlin T, Geissler EC, Wan GJ. Comorbidities and associated treatment charges in patients with anxiety disorders. *Pharmacotherapy* 2003; 23(10): 1251-6.
64. Morris A, Baker B. Prevalence of panic disorder in cardiac outpatients. *Can J Psychiatry* 1997; 42(2): 185-90.
65. Moser DK, Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996; 58: 395-401.
66. Moser DK, Dracup K, McKinley S, et al. An international perspective on gender differences in anxiety early after acute myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003; 65: 511-6.
67. O'Brien JL, Moser DK, Riegel B, et al. Comparison of anxiety assessments between clinicians and patients with acute myocardial infarction in cardiac critical care units. *Am J Crit Care* 2001; 10(2): 97-103.
68. Paterniti S, Alperovich A, Ducimetiere P, et al. Anxiety, but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med* 1999; 61: 77-83.
69. Paterniti S, Zureik M. Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1): 136-41.
70. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, et al. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(2): 143-80.
71. Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectr* 2003; 8(Suppl 1):17-30.
72. Pott SG, Bass CM. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long-term follow-up study. *Psychol Med* 1995; 25(2): 339-47.
73. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension* 2001; 38: 798-802.
74. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
75. Rutledge T, Reis SE, Olson M, et al. History of anxiety disorders is associated with a decreased likelihood of angiographic coronary artery disease in women with chest pain: the WISE study. *JACC* 2001; 37(3): 780-5.
76. Simon J, Lecrubier Y, Ustun TB. Somatic symptoms and psychiatric disorder: an international primary care study. *Rev Contemp Pharmacotherapy* 1996; 7: 279-85.
77. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, et al. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999; 61: 58-68.
78. Stein MB, Roy-Byrne PP, McQuaid JR, et al. Development of brief diagnostic screen for panic disorder in primary care. *Psychosom Med* 1999; 61: 359-64.
79. Strik JJ, Denollet J. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *JACC* 2003; 42(10): 1801-7.
80. Sullivan GM, Kent JM, Kleber M, et al. Effects of hyperventilation on heart rate and QT variability in panic disorder pre- and post-treatment. *Psychiatry Res* 2004; 125(1): 29-39.
81. Tallis F, Davey GCL, Capuzzo N. The phenomenology of non-pathological worry: a preliminary investigation. In: Davey G, Tallis F, eds. *Worrying: perspectives on theory, assessment, and treatment*. New York, NY: John Wiley & Sons 1994; 62-89.
82. Tanabe Y, Harada H. 123I-Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in panic disorder. *J Nucl Med* 2004; 45(8): 1305-8.
83. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* 1996; 39(4): 255-66.
84. Virtanen R, Jula A, Salminen JK, et al. Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosom Med* 2003; 65: 751-6.
85. Watkins SS, Grossman P. Anxiety and vagal control of heart rate. *Psychosom Med* 1998; 60(4): 498-502.
86. Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R, et al. Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1504-8.
87. Wells KB, Golding JM, Burnham NA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 1988; 145(8): 976-81.
88. Wittchen HU, Beesdo K, Bittner A, et al. Depressive episodes-evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *Eur Psychiatry* 2003; 18(8): 384-93.
89. Wyszynski A, Schwartz M, Rubenstein B, et al. The patient with cardiovascular disease. In: *Manual of psychiatric care for the medically ill*. 1st ed. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington 2004; 49-67.
90. Yan LL, Kiang L, Matthews KA, et al. Psychosocial factors and risk of hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) Study. *JAMA* 2003; 290: 2138-48.
91. Yeragani VK, Pohl R, Berger R, et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 1993; 46: 89-103.
92. Yeragani VK, Tancer M, Uhde T. Heart rate and QT interval variability: abnormal alpha-2 adrenergic function in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 2003; 121(2): 185-96.
93. Zvolensky MJ, Eifert GH, Feldner MT, et al. Heart-focused anxiety and chest pain in postangiography medical patients. *J Behav Med* 2003; 26(3): 197-209.

Поступила 07/03-2006



ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ ТЕРЕНТЬЕВ

К 60-летию со дня рождения

2 апреля 2006г исполнилось 60 лет со дня рождения ученого, педагога, врача, организатора и общественного деятеля, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой внутренних болезней № 1 РостГМУ, профессора Терентьева Владимира Петровича.

После окончания РМИ в 1969г и четырех лет работы в Пролетарской районной больнице Ростовской области Терентьев В.П. возвращается в родной университет, пройдя путь от ассистента кафедры внутренних болезней № 1 до профессора, ее руководителя. В 2005г профессор Терентьев В.П. становится проректором по лечебной работе РостГМУ.

Научная деятельность Терентьева В.П. связана с кардиологией. В 1980г он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-функциональные, биохимические, гемодинамические корреляции и их информативность у больных ишемической болезнью сердца»; в 1998г состоялась защита докторской диссертации на тему: «Метаболические, гемореологические и функциональные адаптационные механизмы сердечно-сосудистой системы у больных повторным инфарктом миокарда», которая определила место Терентьева В.П. в числе новаторов изучения проблемы повторного инфаркта миокарда. Результаты проводимых им исследований существенно расширили представления о патогенезе, диагностических технологиях и прогнозе течения повторных инфарктов.

За время руководства кафедрой профессором Терентьевым В.П., на кафедре защищены 42 кандидатских и 4 докторских диссертации; им получены 14 патентов на изобретения и опубликовано более 600 научных работ, в т.ч. 3 монографии.

Помимо научной деятельности на протяжении тринадцати лет профессор Терентьев В.П. руководит Ростовским областным научно-медицинским обществом терапевтов. Свидетельством признания больших заслуг руководимого им общества явилось его награждение медалью Боткина С.П. Терентьев В.П. является членом

правления Всероссийского научного общества кардиологов. За заслуги перед медицинской наукой и практическим здравоохранением Дона он награжден премией Главы администрации Ростовской области в 2000г. В 2005г Терентьев В.П. становится лауреатом премии имени Михаила Ломоносова с вручением золотой медали за выдающийся вклад в развитие науки, образования, культуры и искусства.

Терентьев В.П. не только яркий ученый, талантливый педагог и общественный деятель, но и организатор здравоохранения, на протяжении многих лет возглавляющий терапевтическую и кардиологическую службы области. Он является главным терапевтом Южного Федерального округа. На эти годы приходится расцвет областной кардиологической службы, открытие кардиологических отделений и коек в больницах районов и городов Ростовской области, создание Областного центра кардиологии.

Терентьева В.П. отличает большая работоспособность, многогранность и глубина клинических познаний, сочетающаяся с высокой эрудицией и пониманием проблем клинической биохимии, патофизиологии. Терентьев В.П. привлекает молодых специалистов к научному поиску, разрабатывает новые научные направления, оригинальность и новизна которых формируют высокий научный потенциал кафедры на протяжении целого десятилетия.

Новатор и изобретатель, добрый и талантливый педагог, гуманист и личность, наделенная высокой порядочностью и теплотой – вот слова, обращенные в адрес Терентьева В.П. его многочисленными учениками, живущими и работающими в разных уголках родного отечества и зарубежья.

Всероссийское научное общество кардиологов, редколлегия журнала сердечно поздравляют Владимира Петровича Терентьева с замечательным юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов в его благородном труде.

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ РОСЗДРАВА**

Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что в 2006г в Центре профилактической медицины продолжается обучение специалистов на основании организационно-методического письма, утвержденного Минздравом РФ от 02.08.02.

Цель обучения

Повышение квалификации, усовершенствование знаний и навыков специалистов медицинского и немедицинского профиля по проблемам охраны и укрепления здоровья, профилактики заболеваний.

Обучение платное, очно-заочное (заочная часть – работа над рефератом по предложенным темам). По окончании обучения выдается удостоверение государственного образца.

Перечень обучающих мероприятий

Для представителей первичного здравоохранения

Название цикла	Сроки проведения	Стоимость обучения
Профилактика ишемической болезни сердца в первичном звене здравоохранения	Июнь, ноябрь (2 недели)	6000 руб.
Организация Школ здоровья для пациентов с артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения	Апрель, сентябрь (2 недели)	6000 руб.
Школа по диагностике и лечению гиперлипидемий	Ежемесячные, двухдневные	бесплатно
Психологические аспекты возникновения и профилактики факторов риска хронических неинфекционных заболеваний	Май, декабрь (2 недели)	5000 руб.

Для представителей системы образования

Название цикла	Сроки проведения	Стоимость обучения
Психологические аспекты раннего формирования зависимостей. Методы профилактики зависимости в подростковом возрасте	Октябрь (2 недели)	5000 руб.

Циклы обучения проводятся по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10 помещение библиотеки: 3 этаж, комната 301.

Проезд: станция метро «Китай-город», выход на улицу Маросейка, 2-ой переулок направо.

С предложениями и за информацией обращаться к ответственной за проведение обучения н.с. Тепловой Анне Анатольевне.

Контактные тел./факс: (495) 627-03-73, факс: (495) 928-50-63, e-mail: pgorobets@gnicpm.ru