

Особенности центральной и почечной гемодинамики у мужчин и женщин в возрасте 40–60 лет больных гипертонической болезнью

И.Г. Фомина], А.Е. Брагина, Ю.Н. Салимжанова

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

Central and renal hemodynamics in hypertensive men and women aged 40–60 years

I.G. Fomina], A.E. Bragina, Yu.N. Salimzhanova

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

Цель. Изучить особенности почечной гемодинамики и их взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте 40–60 лет.

Материалы и методы. Обследованы 102 пациента (35 мужчин и 67 женщин) в возрасте 40–60 лет с ГБ. Морфофункциональное состояние миокарда определяли с помощью эхокардиографии. Для оценки почечной гемодинамики и показателя общей скорости клубочковой фильтрации (ОСКФ) использовали метод динамической ангиосцинтиграфии почек.

Результаты. У женщин показатели почечного кровотока и ОСКФ достоверно ниже, чем у мужчин. Выявлены достоверные различия показателей индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) у мужчин и женщин с ГБ. ИММЛЖ у мужчин составил $141,3 \text{ г/см}^2$, у женщин – $111,2 \text{ г/см}^2$ ($p=0,000$), ОПСС у мужчин – $1109 \pm 321 \text{ дин/с/см}^5$, у женщин – $1343 \pm 507 \text{ дин/с/см}^5$ ($p=0,012$). У мужчин существует положительная корреляционная связь средней силы между ОСКФ и ОПСС ($r=0,54$; $p<0,05$); у женщин – отрицательная связь средней силы между ОСКФ и ИММЛЖ ($r=-0,335$; $p<0,05$), ОСКФ и ИМТ ($r=-0,414$; $p<0,05$).

Заключение. У женщин в возрасте 40–60 лет с ГБ отмечены достоверно более низкие показатели почечного кровотока и ОСКФ, чем у мужчин. У мужчин обнаружена положительная корреляционная связь средней силы между ОСКФ и ОПСС, у женщин – отрицательная связь средней силы между ОСКФ и ИММЛЖ, ОСКФ и ИМТ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, почечная гемодинамика, общая скорость клубочковой фильтрации, общее периферическое сосудистое сопротивление, индекс массы миокарда левого желудочка, индекс массы тела.

Aim. To investigate renal hemodynamics features and their interactions with cardiovascular system structure and function in patients with essential arterial hypertension (EAH), aged 40–60 years.

Material and methods. In total, 102 EAH patients (35 men, 67 women) aged 40–60 years were examined. Myocardial morphology and function was assessed by echocardiography. Renal hemodynamics and total glomerular filtration rate (TGFR) was assessed by dynamic angionephrosintigraphy.

Results. In women, renal blood flow and TGFR were significantly lower than in men. Gender difference was observed for left ventricular myocardial mass (LVMM) index and total peripheral vascular resistance (TPVR): $141,3 \text{ g/cm}^2$ vs $111,2 \text{ g/cm}^2$ ($p=0,000$), and $1109 \pm 321 \text{ dyn/s/cm}^5$ vs $1343 \pm 507 \text{ dyn/s/cm}^5$ ($p=0,012$) in men and women, respectively. In men, moderate positive correlation was registered between TGFR and TPVR ($r=0,54$; $p<0,05$); in women – moderate negative correlation between TGFR and LVMM index ($r=-0,335$; $p<0,05$), TGFR and body mass index, BMI ($r=-0,414$; $p<0,05$).

Conclusion. In EAH women aged 40–60 years, renal hemodynamics and TGFR parameters were significantly lower than in men. Men demonstrated moderate positive correlation between TGFR and TPVR, women – moderate negative correlation between TGFR and LVMM index, TGFR and BMI.

Key words: Essential arterial hypertension, renal hemodynamics, total glomerular filtration rate, total peripheral vascular resistance, left ventricular myocardial mass index, body mass index.

В исследовании NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) [1] показано, что частота дисфункции почек достигает 5 % в общей популяции. Аналогичная ситуация с распространенностью хронической болезни почек (ХБП) характерна и для России [2]. Увеличение показателей распространенности патологии почек связано с рядом таких факторов, как табакокурение, ожирение и/или метаболический синдром, которые в свою очередь являются независимыми предикторами снижения функциональной способности почек в общей популяции [3–6].

В настоящее время существует множество свидетельств наличия половых различий течения артериальной гипертензии (АГ) и ХБП [7–8]. Результаты авторитетных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что терминальная почечная недостаточность у мужчин прогрессирует быстрее, чем у женщин [9], с другой стороны повышение уровня креатинина у женщин увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в большей степени, чем у мужчин [10].

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей почечной гемодинамики и их взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте 40–60 лет.

Материалы и методы

В исследование были включены 35 мужчин и 67 женщин в возрасте от 40–60 лет, госпитализированных по поводу эссенциальной АГ II–III степеней (ст.) по классификации ВОЗ, 1999.

Критериями исключения из исследования служили: наличие у больных симптоматической АГ, клинических проявлений атеросклероза, в т.ч. ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, клинико-лабораторных признаков хронической патологии печени и почек, сахарного диабета, воспалительных заболеваний любой локализации.

Всем пациентам проведено полное лабораторно-инструментальное обследование, предусмотренное медико-экономическими стандартами по ГБ, а также динамическая ангиосцинтиграфия почек.

Для оценки почечной гемодинамики использовался метод динамической ангиосцинтиграфии почек с Tc^{99m} в положении сидя с использованием гамма-камеры. Показатель общей скорости клубочковой фильтрации (ОСКФ) рассчитывали, учитывая площадь поверхности тела. Нормальными значениями ОСКФ считали 90–120 мл/мин/м².

Морфофункциональное состояние миокарда оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), определяли систолический и диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и толщину задней стенки ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V. и Reichek N., с последующим вычислением индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) определяли расчетным методом.

При статистической обработке полученных результатов использовали стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 6.0. Цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Достоверность различий оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для выявления корреляционных связей рассчитывали коэффициенты корреляции методом Спирмена (r_s). Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Обследованные группы были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, ст. АГ, индексу массы тела (ИМТ), уровню креатинина.

По данным динамической ангиосцинтиграфии почек выявлены достоверные различия показателей почечного кровотока у мужчин и женщин, страдающих ГБ (таблица 2). Достоверные отличия, асимметрия показателей почечного кровотока отсутствуют как у мужчин, так и у женщин. Помимо этого, зарегистрированы достоверно более высокая ОСКФ у мужчин по сравнению с женщинами: $135,5 \pm 37,9$ мл/мин и $91,4 \pm 30,5$ мл/мин, соответственно ($p = 0,000$).

Результаты ЭхоКГ свидетельствуют о достоверно более высоком показателе ИММЛЖ у мужчин по сравнению с женщинами (рисунок 1) и достоверно более высоком уровне ОПСС у женщин по сравнению с мужчинами (рисунок 2).

Результаты корреляционного анализа с целью выявления взаимосвязей между ОСКФ и показателями ОПСС, ИМТ, ИММЛЖ, длительностью и ст. АГ приведены в таблице 3. У мужчин обнаружена достоверная положительная корреляционная связь средней силы между показателями ОПСС и ОСКФ, в то время как у женщин зарегистрирована достоверная отрицательная корреляционная связь средней силы между показателями ОСКФ и ИММЛЖ, а также ОСКФ и ИМТ. У мужчин установлена положительная связь средней степени между показателем ОСКФ и длительностью АГ у больных с продолжительностью АГ < 10 лет. При более длительном течении гипертонической болезни (ГБ) у мужчин обнаружена отрицательная корреляционная связь средней силы между этими показателями. У женщин имела место отрицательная корреляционная связь средней силы между показателем ОСКФ и продолжительностью АГ, а также между ОСКФ и ст. АГ.

Обсуждение

В исследование были включены пациенты в возрасте 40–60 лет, поскольку данная возрастная группа характеризуется выравниваем частоты заболеваемости эссенциальной АГ мужчин и женщин

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов			
	Мужчины (N 35)	Женщины (N 67)	p
Возраст, годы	50,0±9,5	50,0±6,5	1,0
Длительность АГ, годы	7,2±7,0	8,8±8,2	0,33
САД (на момент госпитализации), мм рт.ст.	178,0±22,4	176,0±22,3	0,67
ДАД (на момент госпитализации), мм рт.ст.	103,3±12,2	99,6±11,9	0,143
АГ ст. II/III, %	73/27	68/32	
ИМТ, кг/м ²	28,5±2,4	29,4±4,7	0,29
Уровень креатинина, мкмоль/л	83,1±20,8	77,7±15,8	0,146
ФР:			
Курение, %	62	6	
Избыточный вес (25 кг/м ² < ИМТ < 30 кг/м ²) / морбидное ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), %	92/30	7 /35	
отягощенный СС семейный анамнез, %	70	84	
гиперхолестеринемия, %	23	48	
гиперфибриногенемия, %	31	40	
Систематическая антигипертензивная терапия, %	10	35	

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое АД; СС – сердечно-сосудистый.

Таблица 2

Показатели почечной гемодинамики у мужчин и женщин по данным динамической ангиосцинтиграфии почек

Показатель	Левая почка		p	Правая почка		p
	муж	жен		муж	жен	
Уровень почечного кровотока	329,6±256,8	207,7±132,0	0,005	321,5±240,9	216,3±176,7	0,025
Сосудистый объем	55,2±46,2	39,2±38,1	0,093	57,3±41,9	36,7±35,0	0,019
Удельный кровоток	4,5±3,7	3,2±2,0	0,041	4,4±3,4	3,2±1,8	0,038

[11]. Следует отметить, что в настоящем исследовании преобладали больные тяжелыми формами АГ (II-III ст.), что связано с включением в исследование пациентов, госпитализированных в клинику по поводу гипертонических кризов. В сравниваемых группах выявлена статистически недостоверно более высокая концентрация креатинина в сыворотке крови мужчин, что, по данным литературы, связано с большей мышечной массой у лиц мужского пола, и как следствие более высокой интенсивностью синтеза креатинина [12]. Имеются различия в распространенности некоторых факторов риска (ФР), в частности табакокурения, которое чаще встречалось среди мужчин.

Обнаруженное достоверно более выраженное снижение почечного кровотока у женщин косвенно подтверждается данными, свидетельствующими о более высоком сосудистом тоне почечных артерий у женщин, оцененном сходным клиренсным методом [13].

В обследованной группе больных зарегистрировано разнонаправленное изменение клубочковой фильтрации у мужчин и женщин сопоставимых групп. У женщин достоверно чаще наблюдалась гипофильтрация, в то время как у мужчин достоверно чаще – гиперфильтрация. Изучению гендерных различий почечной функции посвящено немного работ. Преобладание гиперфильтрации на ранних ст. АГ выявлено у молодых мужчин в возрасте < 35 лет, однако, в исследовании не проводилось сопоставление с женщинами [14]. Гиперфильтрация является основным неиммунным механизмом прогрессирования гипертонической нефропатии, ведущей со временем к снижению ОСКФ [14,15].

Полученные данные о достоверно более высоком ОПСС у женщин согласуются с результатами, полученными другими авторами (1997) [13]. Высказано предположение о том, что развитие относительного гиперальдостеронизма и гипеоэстрогении

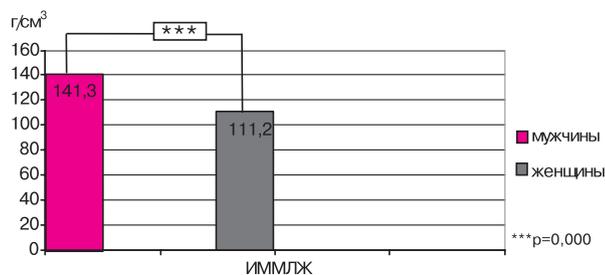


Рис. 1 ИММЛЖ у обследованных мужчин и женщин.

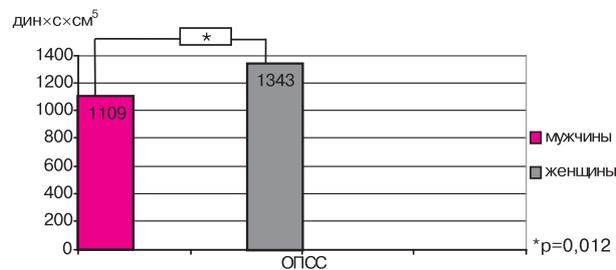


Рис. 2 ОПСС у обследованных мужчин и женщин.

Результаты анализа корреляционных связей ОСКФ с ОПСС, ИММЛЖ, ИМТ, степенью и длительностью АГ

Показатели	ОСКФ			
	муж	р	жен	Р
ОПСС	$r=0,54$	$<0,05$	$r=0,134$	$>0,05$
ИММЛЖ	$r=-0,100$	$>0,05$	$r=-0,335$	$<0,05$
ИМТ	$r=0,098$	$>0,05$	$r=-0,414$	$<0,05$
АГ ст. II	$r=0,463$	$<0,05$	$r=-0,415$	$<0,05$
III	$r=-0,624$	$<0,05$		
Длительность АГ				
< 10 лет	$r=0,406$	$<0,05$	$r=-0,600$	$<0,05$
> 10 лет	$r=-0,521$	$<0,05$		

у женщин в период менопаузальной перестройки организма повышает ОПСС и формирует эндотелиальную дисфункцию, что в свою очередь вызывает структурные изменения сосудистого русла [16].

При анализе взаимосвязи между показателями ОПСС и ОСКФ у мужчин была выявлена положительная связь средней силы ($r=0,54$; $p=0,000$). Подобные результаты были получены в работе на популяции молодых мужчин [14]. Наблюдаемая у этих пациентов гиперфилтрация возможно объясняется дисфункцией клубочкового аппарата, приводящей к внутриклубочковой гипертензии [17].

Наличие отрицательной корреляционной связи средней ст. между показателями ОСКФ и ИММЛЖ ($r=-0,335$, $p<0,05$) у женщин, может быть связано с ремоделированием сосудов почек, т. к. увеличение ИММЛЖ представляет собой критерий гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и структурной перестройки сосудов почек, что ограничивает и снижает почечный кровоток.

У женщин была установлена отрицательная связь средней силы между ОСКФ и ИМТ ($r=-0,414$; $p<0,005$). Сходные результаты получены в другой работе [18]. Однако, обсуждая сходство этих результатов, следует отметить, что в указанной работе была обследована выборка больных АГ I ст. и ожирением, средний возраст которых 37 лет, доля женщин не превышала 25 % и гендерные различия не анализировались. Полученные результаты настоящего исследования подтверждаются данными литературы [3], свидетельствующими о том, что ожирение является независимым ФР развития терминальной почечной недостаточности в общей популяции. Выявленная зависимость близка к корреляционной связи между ОСКФ и ИММЛЖ, поскольку широко известна патоген-

нетическая взаимосвязь между ожирением и ГЛЖ [19].

Результаты анализа взаимосвязи между показателями ОСКФ, ст. и продолжительностью АГ у мужчин и женщин, свидетельствуют о половом диморфизме.

Выводы

У женщин больных ГБ в возрасте 40–60 лет наблюдается достоверно более выраженное симметричное снижение почечного кровотока по сравнению с мужчинам сопоставимой группы ($p<0,05$).

В группе больных ГБ в возрасте 40–60 лет имеет место гендерный диморфизм показателей ОСКФ: у женщин достоверно чаще наблюдалась гипофилтрация; у мужчин достоверно чаще – гиперфилтрация. При этом показатель ОСКФ у женщин был достоверно ниже по сравнению с сопоставимой группой мужчин.

У женщин больных ГБ в возрасте 40–60 лет отмечается достоверно более высокий уровень ОПСС ($p=0,012$) и достоверно более низкий ИММЛЖ ($p<0,001$) по сравнению с мужчинами сопоставимой группы.

Выявлены достоверные ($p<0,05$) корреляционные связи между уровнем ОСКФ и ОПСС у мужчин, а также между ОСКФ и ИММЛЖ и ИМТ у женщин.

Установлены отрицательные корреляционные связи между показателем ОСКФ и продолжительностью АГ, а также между уровнем ОСКФ и ст. АГ у женщин, у мужчин обнаружена положительная связь между ОСКФ и длительностью АГ у больных с продолжительностью АГ < 10 лет. При более длительном течении ГБ у мужчин выявлена отрицательная корреляционная связь между данными показателями.

Литература

1. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US populations: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 1998; 32: 992–9.
2. А.В. Смирнов, В. А. Добронравов, Бодур А. Ш. Ооржак и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. Тер архив 2005; 6: 20–7.
3. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. Epidemiology 2003; 14(4): 479–87.
4. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal diseases: a meta-analysis. Kidney Int 2001; 59: 260–9.
5. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, et al. Metabolic syndrome and

- chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69(2): 369–74.
6. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133: 585–91.
7. Reyes D, Lew SQ, Kimmel PL. Gender differences in hypertension and kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89(3): 613–30.
8. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69(2): 375–82.
9. Lemos CCS, Mandarin-de-Lacerda A, Dorigo D, et al. Chronic renal failure in male and female rats. *J Nephrol* 2005; 18(4): 368–73.
10. Smith G, Radford M. Elevated serum creatinine and increased mortality in women and elderly heart failure patients. *JACC* 2002; 39(5): 441A.
11. Р. Г. Оганов Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. *Тер архив* 1997; 69(8): 66–9.
12. Н. А. Томилина, Б. Т. Бикбов Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер архив* 2005; 6: 92–6.
13. Н. П. Маслова, Е. И. Баранова Гипертоническая болезнь у женщин. СПб, СПбГМУ 2000; 216 с.
14. Т. А. Дьякова Изменения функции почек у молодых мужчин в возрасте до 35 лет на ранних стадиях артериальной гипертензии. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2005.
15. М. Л. Нанчикеева, Е. Я. Конечная, М. Н. Буланов и др. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2004; 9: 29–34.
16. Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко Система кровообращения у здоровых женщин в возрастном аспекте и при физиологическом течении климактерического периода. Климактерический синдром. Москва «Медицина» 1988; 159–74.
17. Keane WF, Anderson S, Aurell M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. *Ann Intern Med* 1989; 111: 503–8.
18. Е. А. Сагинова Клиническое значение нарушения внутрипочечной гемодинамики в формировании поражения почек у больных с ожирением. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2006.
19. Gardin JM, Savage DD, Ware JH, Henry WL. Effects of age, sex and body surface area on echocardiographic left ventricular wall mass in normal subjects. *Hypertension* 1987; 19(Suppl.2): 36–41.

Поступила 26/06–2007

Динамика ауторозеткообразования в периферической крови у больных гипертонической болезнью на фоне лечения

В.С. Волков, Л.Н. Коричкина

Тверская государственная медицинская академия. Тверь, Россия

Dynamics of peripheral blood auto-rosette formation in treated patients with essential arterial hypertension

V.S. Volkov, L.N. Korichkina

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Изучить внутрисосудистое ауторозеткообразование (АРО) в периферической крови у больных гипертонической болезнью (ГБ) на фоне лечения антигипертензивными препаратами (АГП).

Материал и методы. Обследованы 160 больных ГБ, из них 30 – с впервые выявленной ГБ; 100 больных, получающих лечение АГП периодически; 30 пациентов, находящихся на постоянном лечении АГП в течение нескольких лет. Подсчитывали общее число лейкоцитов, ауторозеток (АР), оценивали средний размер, деформируемость, осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ), определяли содержание эритроцитов и гемоглобина (Hb) в крови.

Результаты. У больных ГБ с увеличением количества принимаемых АГП отмечаются увеличение общего количества АР и АР с лизисом эритроцитов, снижение ОРЭ. У больных ГБ III стадии, постоянно принимающих АГП, отмечено клинически незначимое снижение эритроцитов крови.

Заключение. У больных ГБ на фоне лечения количество АР в периферической крови больше, чем у здоровых лиц. Значительное увеличение АРО наблюдается у больных при постоянном приеме АГП, максимальное у больных, находящихся на постоянном лечении в течение нескольких лет, и сопровождается снижением эритроцитов в крови.

Ключевые слова: ауторозеткообразование, ауторозетки, гипертоническая болезнь, эритроциты, антигипертензивные препараты.

Aim. To study intravascular auto-rosette formation (ARF) in peripheral blood of patients with essential arterial hypertension (EAH) during antihypertensive treatment (AHT).

Material and methods. In total, 160 EAH patients were examined, including 30 with first-diagnosed EAH, 100 treated occasionally, and 30 receiving regular AHT for several years. Total white blood cell and auto-rosette count, red blood cell mean size, deformation characteristics, osmotic resistance (RBC OR), blood hemoglobin (Hb) level were measured.

Results. In EAH patients, increased number of AH medications taken was associated with increase in total number of auto-rosettes and RBC lysis auto-rosettes, together with reduced RBC OR. In Stage III EAH patients, regularly receiving AHT, a clinically insignificant decrease in RBC count was observed.

Conclusion. In treated EAH patients, peripheral blood auto-rosette count is higher than in healthy individuals. Increased ARF is typical for regular AHT, being maximal in individuals receiving AHT for several years, and is associated with reduced RBC count.

Key words: Auto-rosette formation, auto-rosettes, essential arterial hypertension, red blood cells, antihypertensive medications.

У здорового человека в периферической крови идет постоянный процесс эндогенного ауторозеткообразования (АРО), при котором с определенной частотой аутологичные эритроциты становятся клетками-мишенями для нейтрофилов и моноцитов и путем экзоцитарного лизиса удаляются из периферической крови. Ауторозетки (АР) в крови находят значительно чаще при различных

заболеваниях, чем у здоровых лиц. В эксперименте [1] установлено значительное повышение АРО при развитии анемии после применения гемолитического яда фенолгидразина. Также обнаружено существенное повышение интенсивности процесса АРО в периферической крови с последующим развитием анемии у работающих с токсическими веществами [2]. Не исключено, что на процесс эн-

Таблица 1

Количество лейкоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$), число АР и АРЛ (% и абс.), содержание эритроцитов ($\cdot 10^{12}/\text{л}$) и Hb (г/л) у больных ГБ I ст. до лечения, II ст. на фоне периодического лечения, III ст. на фоне постоянной терапии и у обследованных Кг ($M \pm m$)

Показатель (в единицах СИ)	Кг (n=40)	ГБ I ст. до лечения (n=30)	ГБ II ст., периодическое лечение (1–2 АГП) (n=100)	ГБ III ст., постоянное лечение (3 и > АГП) (n=30)
Лейкоциты	4,8±0,03	5,8±0,03*	6,3±0,04*#	5,9±0,06*
АР:				
– общ. число (%)	0,75±0,11	0,85±0,37	5,5±0,4*#	22,0±0,8*#
– абс. число	0,036±0,11	0,049±0,09	0,346±0,07*#	1,298±0,07*#
из них				
– с лизисом абс.	0,019±0,004	–	0,040±0,03*#	0,376±0,05*#
– %	53 %	0,1 %*	11 %*#	29 %*#
нейтрофильные	81 %	98 %	92 %	76 %
моноцитарные	19 %	2 %	6,4 %	21 %
эозинофильные	–	–	1,6 %	3 %*#
Эритроциты	4,6±0,05	4,8±0,05*	4,5±0,05#	3,9±0,07*#
Hb	135,0±1,1	138,0±1,5*	141±3,0*#	131,0±1,5*#

Примечание: * – показатель достоверности между КГ и ГБ I-II-III ст., # – показатель достоверности между ГБ I ст. и ГБ II-III ст.

Таблица 2

Показатели осмотической резистентности эритроцитов у обследованных Кг и у больных ГБ на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель (в единицах СИ)	Кг	ГБ впервые выявленная (n=30)	ГБ I ст. (1–2 АГП) (n=30)	ГБ II ст. (2–3 АГП) (n=100)	ГБ III ст. (3 и > АГП) (n=30)
ОРЭ в гипертоническом р-ре (%)	1,5±0,9	2,1±0,8	2,3±0,9	3,2±0,58*#	3,4±0,5*#
ОРЭ в гипотоническом р-ре (%)	28,0±1,0	32,0±1,2*	50,9±1,4*	70,9±2,3*#	80,2±2,5*#

Примечание: * – показатель достоверности между КГ и больными ГБ, # – показатель достоверности между ГБ I ст. и больными ГБ II и III ст., ОРЭ – осмотическая резистентность эритроцитов.

догенного АРО может оказывать влияние лекарственная терапия. Однако исследования в этом плане ранее не проводились.

Цель исследования – изучить интенсивность и характер эндогенного АРО в периферической крови у больных гипертонической болезнью (ГБ) на фоне антигипертензивной терапии.

Материал и методы

В условиях стационара обследованы 160 больных ГБ; 100 мужчин, 60 женщин, средний возраст 49,5±1,3 года, из них 30 больных с впервые диагностированной ГБ I стадии (ст.), 100 больных ГБ II ст., принимавших антигипертензивные препараты (АГП) периодически, 30 больных ГБ III ст., находившихся на режиме постоянного приема АГП. Больным I ст. заболевания были назначены 1–2 АГП, II ст. – 2–3 АГП. Пациенты с III ст. заболевания принимали 3 и более АГП постоянно в течение нескольких лет (в среднем 7,3±0,9 года).

Всем пациентам при поступлении и на фоне лечения забирали капиллярную кровь по стандартной методике. В мазках крови (окраска по Романовскому-Гимзе) подсчитывали общее число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, общее число АР и АР с экзоцитарным лизисом эритроцитов (АРЛ) (рисунок 1). За АР принимали клеточную ассоциацию, состоящую из нейтрофила или моноцита с плотно прилегающими к их поверхности тремя и более эритроцитами. Определяли средний диаметр и деформируемость эритроцитов, их осмотическую резистентность в гипертоническом и гипотоническом растворах, содержание эритроцитов и гемоглобина крови (Hb).

Контрольную группу (Кг) составили 40 здоровых лиц; 20 мужчин, 20 женщин, средний возраст 47,5±1,1 года.

Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У здоровых лиц в периферической крови регистрируются единичные АР. В половине из них наблюдается экзоцитарный лизис эритроцитов. Доминируют АР, образованные нейтрофилами, реже отмечаются АР, образованные моноцитами. Содержание эритроцитов и Hb было в пределах физиологической нормы (таблица 1).

У больных ГБ I ст. до лечения отмечалось увеличение общего числа лейкоцитов в 1,2 раза по сравнению с Кг ($p < 0,01$). Общее число АР в периферической крови не различалось. Однако не отмечены АРЛ. Содержание эритроцитов и Hb было выше, чем в Кг.

У больных ГБ II ст. на фоне периодического приема 1–2 лекарственных препаратов наблюдалось увеличение общего числа лейкоцитов в 1,3 раза и общего числа АР в 7,3 раза по сравнению с Кг и больными ГБ I ст. до лечения ($p < 0,01$). Экзоцитарный лизис наблюдался в 11 % от числа всех АР. Впервые появились АР, образованные эозинофилами. Отмечено снижение числа эритроцитов крови по отношению к больным ГБ I ст. ($p < 0,01$), показатель Hb был выше, чем в Кг и у больных ГБ I ст.

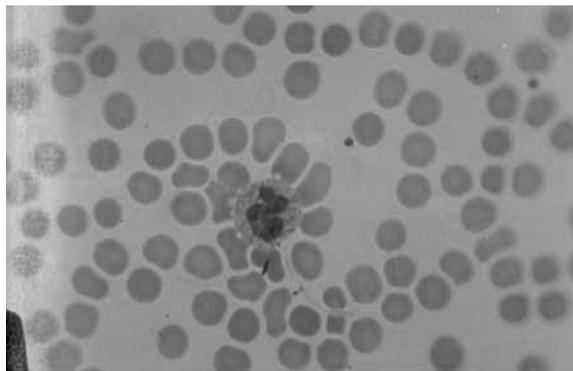


Рис. 1 Мазок периферической крови. В центре видна АР, образованная нейтрофилом, наблюдается экзоцитарный лизис эритроцитов. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. 7х90.

У больных ГБ III ст. на фоне постоянного приема 3 и более АГП общее число лейкоцитов было выше, чем в Кг и ниже, чем у больных II ст. болезни. Общее число АР у них было в 29 раз больше, чем в Кг и у больных ГБ I ст. и в 4 раза больше, чем у больных ГБ II ст. При этом отмечено увеличение числа АР, образованных эозинофилами до 3 %. Наряду с повышением интенсивности АРО у этих больных наблюдалось снижение содержания эритроцитов и Hb крови по отношению к больным ГБ I ст. ($p < 0,001$).

На фоне постоянного приема АГП в стационаре в течение 2–3 недель у больных ГБ I ст. увеличилось число АР в 7 раз, у больных ГБ II ст. в 2,6 раза, у больных ГБ III ст. количество АР не различалось. При этом отмечено, что с увеличением количества АГП возрастало как общее число АР, так и АРЛ.

Показатели среднего размера эритроцитов у здоровых были $7,3 \pm 0,03$ мкм, у больных ГБ I, II и III ст. в пределах 7,3–7,6 мкм. Показатель деформируемости эритроцитов в Кг составил 1,0, у больных ГБ — от 1,2 до 1,7, что было в физиологических пределах.

У больных ГБ I, II, III ст. исследована осмотическая резистентность эритроцитов в гипертоническом и гипотоническом растворах (таблица 2). Наибольшее снижение осмотической резистентности отмечено в гипотоническом растворе, что указывает на появление в крови большого числа старых эритроцитов и значительные изменения проницаемости их клеточной мембраны. У больных III ст. заболевания с увеличением общего числа АР и АРЛ при существенном снижении осмотической резистентности эритроцитов наблюдается клинически незначимое снижение содержания эритроцитов и Hb в периферической крови.

Литература

1. О.В. Волкова, Д.И. Бельченко Эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови при экспериментальных острых постгеморрагической и гемолитической анемиях. Патолог физиол эксперим тер 1994; 2: 10–2.
2. В.С. Волков, Л.Н. Коричкина, А.В. Соловьева Влияние бензолсодержащих соединений на ауторозеткообразование в периферической крови. Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуал

Считается, что цитолитической активностью среди клеток иммунной системы обладают К-клетки, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, тромбоциты, при этом лизис приводит к гибели клетки-мишени [3,4]. Возможно, в процессе АРО нейтрофилы и моноциты удаляют из периферической крови эритроциты с измененной антигенной структурой путем экзоцитарного лизиса. Обращает на себя внимание увеличение общего количества лейкоцитов у больных ГБ, получавших лечение, что, вероятно, является реакцией на повышение измененных эритроцитов в крови под воздействием АГП. В литературе описаны аутоиммунные реакции после приема лекарственных препаратов [4], феномен «случайного свидетеля» [5], псевдоаллергические реакции, сопровождающиеся эритроцитопенией и гемолитической анемией. Феномен эндогенного АРО в этом плане малоизучен.

Таким образом, у больных ГБ до лечения число АР в периферической крови не отличается от здоровых лиц. Однако, в образованных АР существенно снижен лизис эритроцитов. На фоне лечения АГП возрастает число АР и АРЛ, при этом у больных при длительном постоянном приеме АГП обнаружено клинически незначимое снижение эритроцитов в крови. Не исключено, что отчетливая динамика повышения процесса АРО в периферической крови обусловлена лекарственной терапией. В этом плане необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

У больных с впервые диагностированной ГБ I ст. количество АР не отличается от количества АР у здоровых людей, при значительном снижении АРЛ.

У больных ГБ на фоне лечения АГП в соответствии с интенсивностью и длительностью лекарственной терапии увеличивается число АР и нарастает число АРЛ.

У больных ГБ длительно получающих АГП (постоянно в течение нескольких лет) наблюдается снижение содержания эритроцитов и Hb в периферической крови.

У больных ГБ отмечается снижение осмотической резистентности эритроцитов, максимальное при постоянном приеме 3 и более лекарственных препаратов.

пробл профил неинфекц забол». Москва 2003; 36.

3. В. Т. Долгих Основы иммунологии. Москва «Медицинская книга» 2003.
4. Д.К. Новиков, И.И. Генералов, Н.В. Железняк, В.К. Окулич Витебск «Медицинская иммунология» 1998.
5. Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенит Клиническая фармакология. Москва «Медицина» 1993.

Поступила 28/03–2006

Принята к печати 19/12–2006

Влияние курения на функцию почек у молодых мужчин при ранних степенях эссенциальной артериальной гипертензии

Т.А. Дьякова, [И.Г. Фомина], Н.Е. Гайдамакина

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

Smoking effects on renal function in young men with early stages of essential arterial hypertension

T.A. Dyakova, [I.G. Fomina], N.E. Gaidamakina

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

Цель. Изучить влияние курения на скорость развития поражения почек у молодых мужчин при ранних степенях (ст.) эссенциальной артериальной гипертонии (АГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 118 мужчин с АГ в возрасте 18–35 лет (средний возраст $22,1 \pm 4,54$). Длительность АГ колебалась 1–8 лет, в среднем $4,14 \pm 2,1$. При опросе больных выявлено, что 61 (52 %) человек курил > 1 сигареты в день. Курящие и некурящие пациенты были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, индексу массы тела и наличию других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Всем пациентам проводили динамическую ангиосцинтиграфию почек с внутривенным введением $Tc99m$ ДТПА и определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. По данным динамической ангиографии почек с непрямой ангиографией были обнаружены достоверные отличия между значениями общей СКФ при I ст. АГ у курящих и некурящих больных, при II и III ст. отличия были недостоверны.

Заключение. Курение способствует развитию достоверно более выраженной гиперфильтрации у молодых мужчин при I ст. АГ по сравнению с некурящими пациентами.

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

Aim. To study smoking effects on renal damage progression in young men with early stages of essential arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 118 AH men aged 18–35 years (mean age $22,1 \pm 4,54$ years). AH duration varied from 1 to 8 years (mean duration $4,14 \pm 2,1$ years). Self-reported smoking prevalence (>1 cigarette per day) was 52 % (n=61). Smokers and non-smokers were comparable by age, AH duration, body mass index, and other cardiovascular risk factors. All participants underwent dynamic renal angioscintigraphy, with intravenous $Tc99m$ DTPA administration and glomerular filtration rate (GFR) assessment.

Results. According to dynamic renal angioscintigraphy data, GFR levels differed significantly in smokers and non-smokers with Stage I AH. In Stage II and III AH, the difference was not statistically significant.

Conclusion. Smoking facilitated hyperfiltration progression in Stage I AH young men, comparing to non-smoking patients.

Key words: Arterial hypertension, men, target organs, risk factors, smoking.

В России вследствие курения умирают 270 тыс. человек в год, что составляет ~ 23 % от числа умерших по этой причине в Европе [2]. В стране самая высокая смертность по причине курения у мужчин среди стран европейского региона: от заболеваний сердечно-сосудистой системы – 29 % и злокачественных новообразований – 52 % [2]. Распространенность курения увеличивается с возрастом, достигая максимума к 35 годам: 74 % у мужчин и 14 % у женщин [3].

Курение повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у больных артериальной гипертензией (АГ), так и без нее [11]. Никотин, со-

державшийся в сигаретах, повышает артериальное давление (АД) даже у пассивных курильщиков [6]. Доказано, что к курению толерантность не развивается, и сколько бы лет человек не курил, у него продолжает повышаться АД [5]. Курение ассоциировано с инсулинорезистентностью (ИР) [15] и ослаблением эндотелий-зависимой дилатации сосудов (ЭЗВД) [6].

Методом трансраниальной доплерографии была проведена оценка тонуса и реактивности артерий головного мозга у 78 пациентов с эссенциальной АГ I и II степеней (ст.); 26 мужчин, 52 женщины в возрасте 18–50 лет [1]. При изучении влияния атенолола

и нифедипина ретард на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных АГ показано, что к 8 неделе терапии атенололом повышался индекс циркуляторного сопротивления (RI) и индекс цереброваскулярной реактивности (ICVR) у некурящих пациентов, что можно трактовать как адекватную адаптивную реакцию. У курящих пациентов с АГ наблюдалось увеличение индекса пульсации (PI), отражающего эластичные свойства сосудов, которое могло быть основой структурных изменений артерий и артериол головного мозга. Еще более неблагоприятные изменения отмечены у курящих пациентов с АГ на фоне приема нифедипина ретард, когда отсутствовал прирост цереброваскулярной реактивности в ответ на снижение системного АД. Это свидетельствовало о нарушениях тонуса и реактивности сосудов мозга и оценивалось как снижение адаптационно-компенсаторных возможностей мозговых артерий.

У больных хроническими заболеваниями почек курение может усугубить снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), особенно среди мужчин [9,10]. Повреждающее действие курения на функцию почек доказано у больных сахарным диабетом (СД) и/или АГ [13]. Курение является предиктором альбуминурии у пациентов с эссенциальной АГ [16]. Кроме того, курение оказалось независимым фактором риска (ФР) развития микроальбуминурии (МАУ) как у больных СД, так и без него [8].

Таким образом, курение, способствуя повышению уровня эндотелиина и формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), приводит к ремоделированию сосудов и ускорению развития поражения органов-мишеней (ПОМ) [11]. Однако влияние курения на скорость развития поражения почек у молодых мужчин при ранних ст. эссенциальной АГ изучено недостаточно, что и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 118 мужчин с АГ в возрасте 18–35 лет (средний возраст $22,1 \pm 4,54$). Длительность АГ колебалась 1–8 лет, (в среднем $4,14 \pm 2,1$). В связи со значительными трудностями оценки длительности заболевания из-за невозможности точно установить дату начала болезни у многих пациентов началом ее считали впервые документально зафиксированную АГ. Все больные находились на лечении в городской клинической больнице № 61 г. Москвы в период 2001–2004гг. АГ диагностировали согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ 2004 при регистрации АД > 140/90 мм рт.ст. не менее 3 раз в разное время и при различных обстоятельствах, а также проведении суточного мониторирования АД (СМАД). Симптоматический характер АГ исключали, используя обязательные и дополнительные методы обследования больных АГ, рекомендованные ВОЗ/МОАГ 2004. Критериями исключения служили симптоматическая АГ, наличие обменных и воспалительных заболеваний почек: СД, пиело-, гломерулонефрит и хроническая почечная недостаточность (ХПН).

Общеклиническое обследование больных предусматривало изучение анамнеза, физикальное обследование.

Антропометрическое исследование включало определение роста, массы тела (МТ), с последующим вычислением индекса МТ (ИМТ) – индекс Кетле. Всем больным регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), общеклиническое и биохимическое исследования крови, исследования мочи: общеклиническое, по Нечипоренко, по Зимницкому; определение протеинурии в суточной моче; ультразвуковое исследование мочеполовой системы; консультации специалистов – невролога, эндокринолога (по показаниям).

В исследовании не участвовали больные с повышенным уровнем креатинина > 120 мкмоль/л и калия сыворотки крови > 5,5 ммоль/л, удельным весом утренней мочи < 1016.

Динамическую ангиосцинтиграфию почек с внутривенным введением Tc99m ДТГА (диэтилентриаминпентаацетат меченный технецием-99m) 180–250 МБк по болюсной технике и записью задней проекции выполняли в положении больного сидя с использованием гамма-камеры. СКФ рассчитывали по формуле: $СКФ = 999,7 \cdot (C \cdot Osl) / Q - 6,2$, где Q – введенная активность, C – накопление в почках на 2 минуте, Osl – коэффициент ослабления излучения от почек для Tc99m. Общая СКФ выражена в мл/мин и представлена в виде значений, которым она бы соответствовала при стандартной площади поверхности тела обследуемого, равной 1,73 м².

Результаты

При опросе 118 больных было выявлено, что 61 (52 %) из них курил от 2 до 20 сигарет в день. Курящие и некурящие пациенты были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, ИМТ и наличию других ФР сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Для оценки влияния курения на функциональное состояние почек были проанализированы средние величины общей СКФ у курящих и некурящих больных с различными ст. АГ по данным динамической ангиографии почек с непрямой ангиографией (таблица 1, рисунок 1).

Были обнаружены достоверные отличия между значениями СКФ при I ст. АГ у курящих и некурящих больных, при II и III ст. отличия были недостоверны. Выраженная гиперфильтрация у курящих пациентов с АГ I ст. свидетельствовала о большей активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), большем спазме выносящей артериолы и, как следствие, повышении фильтрационного давления и СКФ.

Известно, что подобная реакция возникает в ответ на резкое уменьшение почечного кровотока в результате активации симпатоадреналовой системы, на-

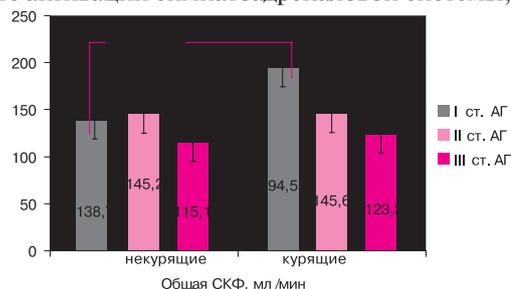


Рис. 1 Общая СКФ в зависимости от ст. АГ у курящих и некурящих больных по данным динамической скинтиграфии почек.

Таблица 1

СКФ у курящих и некурящих больных АГ разных степеней

Степень АГ	Общая СКФ (90–130 мл/мин • 1,73м ²)		p
	Курящие (n=61)	Некурящие (n=57)	
I (n=51)	194,5±68,2	138,7±41,6	p<0,05
II (n=49)	145,6±47,8	145,2±54,1	Нд
III (n=18)	123,3±33,8	115,1±11,4	Нд

рушения эндотелий-зависимого расслабления и спазма приносящих артериол, в т.ч. из-за курения [5]. Увеличение СКФ, несмотря на снижение почечного кровотока, объясняют повышением активности РААС, что приводит к спазму выносящей артериолы и повышению фильтрационного давления в клубочке [7]. В дальнейшем постоянно поддерживающаяся внутриклубочковая гипертензия приводит к стойкому увеличению СКФ – гиперфильтрации [12]. Наличие гиперфильтрации у обследованных пациентов при непродолжительном анамнезе заболевания свидетельствует о раннем поражении почек как органа-мишени при АГ, т.к. увеличение СКФ является одним из первых признаков начинающегося гипертонического нефросклероза [4]. Наличие гиперфильтрации у больных эссенциальной АГ в дальнейшем приводит к более быстрому росту концентрации сывороточного креатинина, чем у больных с нормальной СКФ, т.е. к ускоренному развитию ХПН [14]. Вслед за гиперфильтрацией у больных эссенциальной АГ с течением времени происходит нормализация СКФ, которую принято рассматривать как истощение резерва и начало последующего снижения функции почек [4]. Однако у обследованных пациентов с АГ разных ст. достоверно не отличалась средняя продолжительность заболевания. Выявленные изменения, вероятно, свидетельствуют о

том, что повышение АД до III ст. значительно ускоряет прогрессирование ремоделирования сосудов почек и гломерулярного аппарата, поэтому у курящих и некурящих пациентов с АГ III ст. были отмечены как бы «нормальные» средние значения СКФ вместо компенсаторной гиперфильтрации. У больных АГ II ст. компенсаторные механизмы включены, вероятно, в полном объеме, т.е. спазм приносящих и выносящих артериол максимален, поэтому РААС уже не способна реагировать на дополнительный стимул в виде курения, и прогрессирующее снижение почечного кровотока приводит к уменьшению СКФ.

Таким образом, курение способствует развитию достоверно более выраженной гиперфильтрации у молодых мужчин при АГ I ст. по сравнению с некурящими пациентами, что может быть связано с повышенной активностью РААС.

Выводы

61 (52 %) из 118 мужчин в возрасте 18–35 лет с эссенциальной АГ курили от 2 до 20 сигарет в день.

По результатам динамической ангионефроscинтиграфии курение способствовало раннему развитию достоверно более выраженной гиперфильтрации у молодых мужчин при АГ I ст. по сравнению с некурящими пациентами (p<0,05).

Литература

1. Л.И. Гапон, Г.Н. Веселина, С.Н. Колесникова, А.А. Прилепова Оценка влияния ателолола и нифедипина ретард на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией в зависимости от факторов риска. Артер гипертенз 2003; 9(5): 34–42.
2. Г.Я. Масленникова, Р.Г. Оганов Влияние курения на здоровье населения: место России в Европе. Профил забол укреп здор 2002; 6: 17–20, 29.
3. С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. Профил забол укреп здор 1998; 3: 54–62.
4. Б.И. Шулуто Артериальная гипертензия 2000. Санкт-Петербург «РЕНКОР» 2001; 382 с.
5. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke JL, et al. Tobacco, hypertension, and vascular disease. Kidney Int 2000; 57: 2072–9.
6. Celemajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996; 334: 150–4.
7. Folkow B. The pathophysiology of hypertension. Drugs 1993; 46(Suppl. 2): 3–7.
8. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the heart outcomes prevention evaluation study. The HOPE study investigators. Diabetes Care 2000; 23(Suppl 2): B35–9.
9. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. Kidney Int 2000; 58: 1285–92.
10. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334: 13–8.
11. Mancia G. Manual of Hypertension. London, Churchill Livingstone 2002; 706.
12. Ono H, Ono Y. Nephrosclerosis and hypertension. Med Clin North Am 1997; 81(6): 1273–88.
13. Orth SR. Smoking and the kidney. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1663–72.
14. Schmiieder RE, Veelken R, Jatjra CD, et al. Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension. J Hypertension 1994; 13: 357–65.
15. Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni C, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. J Hypertens 1995; 13: 1209–15.
16. Zillich AJ, Saseen JJ, DeHart RM, et al. Caring for Patients With Chronic Kidney Disease: A Joint Opinion of the Ambulatory Care and the Nephrology Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy 2005; 25(1): 123–43.

Поступила 17/05–2006
Принята к печати 30/08–2006

Оценка влияния рамиприла на мозговой кровоток и микроциркуляцию у больных гипертонической болезнью

Л.И. Маркова, А.Э. Радзевич, И.В. Самсонова*, Е.В. Васильева

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия; *Видновская центральная районная больница. Московская область, г. Видное, Россия

Ramipril effects on cerebral blood flow and microcirculation in patients with essential arterial hypertension

L.I. Markova, A.E. Radzevich, I.V. Samsonova*, E.V. Vasilyeva

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia; *Vidnoye Central District Hospital. Moscow Region, Vidnoye, Russia

Цель. Оценить влияние рамиприла на микроциркуляцию (МЦ) и мозговой кровоток (МК) у больных артериальной гипертонией (АГ) II-III степеней (ст.).

Материал и методы. Обследованы 37 больных АГ II-III ст.; завершили исследование 30 больных, которые в течение 6 месяцев принимали рамиприл в дозе 2,5–20 мг/сут. в сочетании с гидрохлортиазидом 12,5 мг. Исходно, через 1 и 6 месяцев проводили клиническое обследование, ультразвуковую доплерографию экстракраниальных сосудов, исследовали МЦ методом конъюнктивальной биомикроскопии.

Результаты. К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 86 % больных. Выявлены корреляционные связи между основными показателями МЦ и МК. Установлено корригирующее действие рамиприла на нарушенный МК, МЦ с преимущественным влиянием на ее капиллярное и внутрисосудистое звено.

Заключение. Корреляционные связи между показателями МЦ и МК подтверждают взаимозависимость патологических процессов, развивающихся при поражении органов-мишеней у больных АГ, и позволяют оценивать протективное действие препарата на кровоснабжение головного мозга. Длительная терапия рамиприлом в сочетании с гипотиазидом у больных АГ II-III ст. улучшает МК и МЦ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, микроциркуляция, мозговой кровоток, рамиприл.

Aim. To assess ramipril effects on microcirculation (MC) and cerebral blood flow (CBF) in patients with Stage II-III arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 37 patients with Stage II-III AH were examined. Thirty patients completed the study, receiving ramipril (2,5-20 mg/d) and hydrochlorothiazide (12,5 mg/d) for 6 months. At baseline, after one and six months, clinical examination, Doppler ultrasound of extracranial vessels, and MC assessment by conjunctival biomicroscopy were performed.

Results. By the end of the study, target blood pressure level was achieved in 86% of the participants. Main parameters of MC and CBF correlated with each other. Ramipril therapy was associated with normalization of CBF and MC, primary due to the beneficial effects on capillary and intravascular MC.

Conclusion. Inter-correlation between MC and CBF parameters support the interrelation between pathological processes in patients with AH and target organ damage, and also facilitate the assessment of ramipril protective effects on CBF. Long-term ramipril and hypothiazide therapy improved both MC and CBF in patients with Stage II-III AH.

Key words: Arterial hypertension, microcirculation, cerebral blood flow, ramipril.

Головной мозг (ГМ) — один из главных органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ). У больных АГ вероятность развития мозгового инсульта повышена в 3–4 раза. В России заболеваемость и смертность от инсульта остаются одними из самых высоких в мире [3]. АГ вызывает выраженные и разнообразные изменения в сосудах ГМ: гипертрофию и ремоделирование, характеризующиеся увеличением мышечного слоя, уменьшением внутреннего диаметра сосудов; снижение количества сосудов; появление извитости и запустевания с формированием расширенных периваскулярных пространств. В патологический процесс вовлекаются как крупные экстра- и интракраниальные сосуды, так и мелкие, деструктивные процессы в которых вызывают нарушения в системе микроциркуляции (МЦ). Многочисленными исследованиями установлена определяющая роль микрососудов в регуляции мозгового кровотока (МК) [11]. Известно, что основным причинным фактором цереброваскулярных нарушений является повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Блокада РААС с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), имеющих к ним повышенную аффинность, позволяет воздействовать на прогрессирующее патологическое процесса [1,4].

Не так давно в России появился липофильный ИАПФ — рамиприл, обладающий повышенным сродством к тканевой РААС. Препарат был использован в таких крупномасштабных исследованиях как HUCAR (Hypertrophic Cardiac et Ramipril), RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy) [9–12], где была доказана его способность значительно снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты этих исследований показали, что спектр действия у препарата велик и требует дальнейшего изучения его органопротективных свойств.

Целью исследования явилась оценка влияния рамиприла (Хартил®, ЭГИС, Венгрия) на МЦ и МК у больных АГ II–III степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999.

Материал и методы

В исследование исходно были включены 37 больных АГ II–III ст. У 19 больных была диагностирована ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (n=8), постинфарктный кардиосклероз (n=5), нарушения ритма сердца — гемодинамически незначимая суправентрикулярная экстрасистолия по результатам суточного мониторирования по Холтеру (n=6). Завершили исследование 30 больных, т. к. 7 были исключены: 3 больным понадобился прием нестероидных противовоспалительных препаратов на фоне обостре-

рения остеохондроза, 2 больных нарушали протокол исследования, у 2 пациентов упорный кашель продолжался более двух недель.

В исследовании не участвовали больные с вероятностью симптоматической АГ, заболеваниями почек, печени, эндокринной патологией, перенесшие в последние 6 месяцев нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, кардиохирургическое вмешательство, больные с наличием противопоказаний к приему ИАПФ.

Средний возраст больных — $57,25 \pm 0,64$ года; среди обследованных — 42 % мужчин и 58 % женщин. Средняя длительность АГ составила $15,3 \pm 2,5$ года. Уровень систолического артериального давления (САД) исходно — $196,50 \pm 9,85$ мм рт.ст., диастолического (ДАД) — $120,65 \pm 10,38$ мм рт.ст.

Рамиприл был назначен после 7-дневной отмены всех ранее принимаемых препаратов, кроме гидрохлортиазида (Гх) в дозе 12,5 мг/сут. Начальная доза препарата составила 2,5 мг/сут. per os 1 раз в день утром. Удовлетворительным антигипертензивным эффектом считали снижение САД на 20–25 мм рт.ст., ДАД на 10–15 мм рт.ст. через две недели лечения препаратом. Все больные вели дневник оценки самочувствия. При недостаточном антигипертензивном эффекте дозу препарата постепенно увеличивали до 20 мг/сут. Количество больных, которым потребовалось увеличение дозы до 20 мг/сут., составило 13 человек, до 10 мг/сут. — 14 пациентов, остальные продолжали прием в дозе 5 мг/сут. Курс лечения длился 6 месяцев. Всем больным проводилось динамическое (базовое — при поступлении, контрольное через 1 и 6 месяцев), общее, клинико-функциональное обследование с анализом жалоб, объективных данных клинического осмотра. Ежемесячно во время клинического осмотра контролировали АД, переносимость лечения, выявляли побочные эффекты. АД регистрировали в положении сидя после 3-минутного отдыха. Учитывали среднее арифметическое двух последних измерений из 3 с интервалом в минуту.

После клинического осмотра больные продолжали принимать рамиприл в дозах, позволивших достигнуть целевых значений АД.

Состояние МК оценивали с помощью доплерографии в экстракраниальном отделе внутренних сонных артерий (ВСА), позвоночных артерий (ПА), общих сонных артерий (ОСА), непосредственно участвующих в кровоснабжении ГМ. У включенных в исследование больных отсутствовали гемодинамически значимые окклюзионные поражения сосудов. Определялись следующие показатели: Vps — пиковая систолическая скорость кровотока; Ved — максимальная диастолическая скорость; TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока за 5 сердечных циклов; RI — индекс периферического сопротивления; PI — индекс пульсации [5].

МЦ кровотока исследовали методом конъюнктивальной биомикроскопии на фотошелевой лампе фирмы «Opton» (Германия). При изучении изменений МЦ русла использовалась количественно-качественная оценка периферического кровотока. В баллах оценивались: периваскулярные (индекс периваскулярных изменений — ИПИ), сосудистые (индекс сосудистых изменений — ИСИ), внутрисосудистые (индекс внутрисосудистых изменений — ИВИ), капиллярные (индекс капиллярных изменений — ИКИ), а также общий конъюнктивальный индекс (ОКИ) [8].

Таблица 1

МК у больных АГ II-III ст. на фоне терапии рамиприлом в сочетании с Гх (M±m)

Показатели	Исходные данные n=37	Через 1 месяц n=34	Через 6 месяцев n=30	D%1 через 1 месяц	D%2 через 6 месяцев
Vps см/с					
ОСА	40,17±1,70	41,18±1,70	42,10±1,60	2,45	4,58
ВСА	42,55±1,45	43,95±1,45	44,70±1,35	3,18	4,81
ПА	30,00±5,04	30,70±5,00	30,80±4,90	3,38	3,85
Ved см/с					
ОСА	9,10±2,15	9,45±2,14	9,84±2,11	3,70	7,52*
ВСА	11,41±1,65	11,81±1,65	12,21±1,62	3,39	6,55*
ПА	8,15±2,10	8,45±2,10	8,75 ±2,00	3,55	6,86*
PI					
ОСА	1,60±0,04	1,66±0,04	1,75±0,03	3,61	8,57*
ВСА	1,69±0,07	1,75±0,05	1,81±0,04	3,43	6,68*
ПА	1,26±0,05	1,28±0,05	1,40±0,04	1,56	7,14*
RI					
ОСА	0,77±0,08	0,74±0,08	0,72±0,07	-3,89	-6,49*
ВСА	0,73±0,06	0,70±0,06	0,68±0,08	-4,11	-6,85*
ПА	0,73±0,09	0,76±0,08	0,78±0,08	-3,95	-6,41*
TAMXсм/с					
ОСА	19,40±1,04	19,95±1,03	20,45±1,02	2,76	5,13*
ВСА	18,37±1,02	18,87±1,02	19,45±1,01	2,64	5,54*
ПА	17,40±5,20	17,88±5,00	18,50±5,00	2,68	5,95*

Примечание: *p<0,05 относительно исходного уровня, Δ% – изменение показателя в % относительно исходного значения.

Результаты исследования оценивались с помощью стандартных методов вариационной статистики с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0». Применялись методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок) и критерии значимости. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии рамиприлом (Хартиллом®) в комбинации с Гх у больных через месяц исчезли жалобы на головную боль, головокружение, повышенную утомляемость. Отмечена хорошая переносимость препарата. Побочные эффекты развились у 5 пациентов, но отмена препарата потребовалась только у 2 из-за продолжавшегося более 2 недель кашля. У оставшихся 3 больных головокружение, резкая слабость прошли самостоятельно через неделю приема рамиприла, не потребовав коррекции лечения. Через месяц лечения целевой уровень клинического АД наблюдался у 60 % больных. В течение 6 месяцев лечения уровни САД и ДАД снизились достоверно на 28,8 % и 24,4 % соответственно (p<0,05), что сопровождалось достижением целевых значений АД у 86 % больных.

Исходно у всех больных, по сравнению с нормативными показателями, диагностировано нарушение кровотока в экстракраниальных сосудах, о чем свидетельствовало снижение показателя Vps в среднем на 40–45 %, повышение сосудистого сопротивления в ОСА в среднем на 37 %, в ВСА на 35 %, в ПА на 33 %, снижение PI на 40 %, 36 %, 45 % соответственно (таблица 1). Индекс сосудистого сопротивления исходно был ниже в ВСА и ПА по сравнению с таковым в ОСА, что законо-

мерно, т. к. ВСА и ПА – сосуды с более низким сопротивлением [5].

Выявленное нарушение показателей МК связано с падением перфузионного давления и нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса в сторону его повышения на фоне хронической АГ [3]. Структурную основу этих нарушений составляет сосудистое ремоделирование и развитие гипертонической ангиопатии [2].

Через месяц лечения рамиприлом с Гх в целом отмечена тенденция к улучшению скоростных показателей МК и снижению сосудистого сопротивления во всех исследуемых экстракраниальных сосудах; более выраженные изменения обнаружены в ВСА.

Длительная терапия способствовала значимым позитивным изменениям показателей МК, что обусловлено снижением сосудистого сопротивления в экстракраниальных сосудах: RI достоверно уменьшился в ОСА, ВСА, ПА. Наметилась тенденция к повышению Vps, отражающего органические изменения в церебральных сосудах и достоверное увеличение конечной диастолической скорости в ОСА, ВСА, ПА; последнее связано с уменьшением сопротивления кровотоку. Этот показатель имеет обратно пропорциональную зависимость от RI. Улучшение показателей МК на фоне лечения рамиприлом можно объяснить не только нивелированием вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II (АТ II), но и улучшением эндотелиальной функции сосудов, что способствует уменьшению гипертрофии сосудистой стенки, обратному развитию процессов ремоделирования церебральных сосудов [7].

В исходном состоянии у 90 % больных были отмечены изменения в периваскулярном простран-

Таблица 2

Динамика показателей МЦ у больных АГ II-III ст. на фоне терапии рамиприлом в сочетании с Гх (М±м)

Конъюнктивный индекс	Исходно (n=37)	через 1 месяц (n=34)	Через 6 месяцев (n=30)	$\Delta_1, \%$ через 1 месяц	$\Delta_2, \%$ через 6 месяцев
ИПИ	4,75±0,45	4,30±0,30	2,80±0,45	-9,50*	-40,20***
ИСИ	14,40±1,03	13,50±0,90	10,10±1,40	-6,25	-29,90**
ИКИ	2,88±0,34	2,60±0,50	1,20±0,40	-9,70*	-58,30***
ИВИ	15,31±1,01	13,80±0,90	8,00±1,36	-9,90*	-47,70***
ОКИ	37,34±5,40	34,46±1,70	22,57±2,10	-7,70*	-39,56***

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; $\Delta, \%$ – изменение показателя в % относительно исходного значения.

ве, характерные для синдрома хронической гипертензии – от умеренного до выраженного распространенного периваскулярного отека, единичные геморрагии, очаговый липоидоз.

Нарушения сосудистого и внутрисосудистого звеньев МЦ констатированы практически у всех исследуемых больных, но с разной степенью выраженности. Прослеживались неравномерность калибра сосудов, артериолоспазм, извитость венул, соотношение артериол к венулам – на уровне 1:4 (у 75 % больных); микроаневризмы отмечены не только в венулах, но и в артериолах, имелись участки «разрежения». Скорость кровотока во всех отделах МЦ русла была замедленной, ретроградный кровоток отмечен у 45 % больных, необратимая блокада кровотока – у 30 %, наблюдался «сладж синдром» у 55 %, при этом регистрировались «микроглыбки» агрегатов во всех отделах русла у 60 %. У 19 больных зафиксировано расширение лимбальных капилляров с начальными проявлениями дилатационной капилляропатии лимба. У 13 пациентов выявлены стазы и маятниковобразное движение крови в прекапиллярах.

Таким образом, у больных АГ II-III ст. имели место выраженные нарушения МЦ, затрагивающие все звенья микрососудистого русла.

Анализируя исходные данные, можно сделать вывод о наличии у обследованных больных структурных изменений в системе МЦ, закономерных для АГ II-III ст., т. к. прогрессирование морфологических изменений в микрососудах напрямую связано с длительностью и уровнем повышения АД [14]. Обнаруженные нарушения МЦ подтверждают наличие у больных сосудистого ремоделирования, его трансформацию из адаптивного в патологическое [6].

При корреляционном анализе исходно были выявлены прямые взаимосвязи между ОКИ и RI в ВСА, ПА ($r=0,35$, $p<0,05$; $r=0,31$, $p<0,05$), между ИСИ и RI в ВСА и ПА ($r=0,37$, $p<0,05$; $r=0,33$, $p<0,05$), обратная взаимосвязь между ИСИ и Vps в ОСА ($r=-0,33$, $p<0,05$), ВСА ($r=-0,31$, $p<0,05$), ПА ($r=-0,29$, $p<0,05$), что подтверждает зависимость МК от МЦ изменений.

Через месяц лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения периваскулярного отека и исчезновения геморрагий, ускорения кровотока в венулах и капиллярах (таблица 2).

Уменьшились конъюнктивные индексы, что было обусловлено снижением сопротивления в мик-

рососудах и улучшением реологических свойств крови. Динамика показателей МЦ достигла большей достоверности к 6 месяцу лечения: исчез ретроградный кровоток в венулах, артериолах, капиллярах, увеличился калибр микрососудов, улучшилось соотношение артериол к венулам, составив 1:2, уменьшилось количество участков «разрежения», появились новые функционирующие капилляры.

Качественные изменения МЦ сопровождались положительной динамикой количественных параметров, что проявилось в большей степени улучшением ИКИ и ИВИ.

Результаты исследования позволяют констатировать, что рамиприл в сочетании с Гх корригировал все звенья МЦ нарушений. Превалирующее влияние препарат оказывал на капиллярный и внутрисосудистый микроревотоки, что способствовало обратному ремоделированию сосудов и свидетельствовало в пользу органопротективного действия препарата.

Прямые взаимосвязи к 6 месяцу исследования отмечены между ОКИ и RI в ВСА, ПА ($r=0,46$, $p<0,05$; $r=0,45$, $p<0,05$), между ИСИ и RI в ВСА и ПА ($r=0,47$, $p<0,05$; $r=0,41$, $p<0,05$), обратная взаимосвязь – между ИСИ и Vps в ОСА ($r=-0,44$, $p<0,05$), ВСА ($r=-0,48$, $p<0,05$), ПА ($r=-0,42$, $p<0,05$).

Действие рамиприла на структуру и плотность микрососудов, видимо, не связано с влиянием на РААС, т. к. блокада синтеза АП II может вызывать снижение плотности микрососудистой сети (АП II стимулирует ангиогенез) [7]. Протективный эффект рамиприла скорее связан с ингибированием цинк-зависимых металлопротеаз и стимуляцией брадикининовых рецепторов [9,13].

Выводы

Полученные корреляционные связи между показателями МЦ и МК подтверждают взаимозависимость патологических процессов, развивающихся при поражении органов-мишеней у больных АГ, и позволяют оценивать протективное действие рамиприла на кровоснабжение ГМ.

На фоне длительной терапии рамиприлом в сочетании с Гх у больных АГ II-III ст. улучшается МК.

Рамиприл в сочетании с Гх в течение 6 месяцев корригирует нарушенную у больных АГ II-III ст. МЦ, воздействуя преимущественно на внутрисосудистое и капиллярное звенья МЦ русла.

Литература

1. Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Москва 2001; 32–43.
2. В. И. Бувальцев, Ф. Е. Горбачева, Г. М. Натяжкина и др. Состояние мозгового кровотока у больных с тяжелым поражением сосудов головного мозга на фоне артериальной гипертензии. РКЖ 2002; 3: 46–50.
3. Н. В. Верещагин, З. А. Сулина, М. Ю. Максимова Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. Кардиология 2004; 3: 4–8.
4. О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, Л. И. Фролова и др. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: что нового? Справочник поликлинического врача 2006; 2: 49–52.
5. В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк Ультразвуковая ангиопатия. Москва «Реальное время» 1999; 189 с.
6. В. И. Маколкин, В. И. Подколзов, В. И. Павлов и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 60–7.
7. Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Е. М. Носенко и др. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. Кардиология 2000; 1: 83–8.
8. А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев Микроциркуляция. Москва «Медицина» 1984; 110 с.
9. Agabiti-Rosei A, Ambrosioni E, Dal Palu C, et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the b-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Result of the RASE (ramipril cardioprotective evaluation) study. J Hypertension 1995; 3: 1325–34.
10. Arnold JMO, Young S, Mathew J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation 2003; 107: 1284–90.
11. Kaplan N. Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE). The CARE Study: A postmarketing evaluation of ramipril in 11000 patients. Clin Ther 1996; 18(4): 658–70.
12. Lievre M, Gueret P, Gayet C, et al. on behalf of the HYCAR Study Group: Ramipril – induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. Hypertension 1995; 25: 92–6.
13. Mahmud A, Felly J. Cardiovasc. Ther. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. Exp Rev 2003; 1(1): 65–78.
14. Schmid-Schonbein GW. What is relevance of microcirculation in cardiovascular disease? In: microcirculation and cardiovascular disease. Lippincot Williams&Wilkins 2000; 1–13, 308.

Поступила 05/10–2007

Прогноз развития сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования сердца

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М. Губская

Институт медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. Великий Новгород. Россия

Heart failure development in patients with arterial hypertension and various variants of heart remodeling

V.R. Veber, M.P. Rubanova, S.V. Zhmaylova, P.M. Gubskaya

Medical Education Institute, Yaroslav the Wise Novgorod State University. Veliky Novgorod, Russia

Цель. Изучить прогноз развития сердечной недостаточности (СН) у больных артериальной гипертонией (АГ), мужчин и женщин, в зависимости от вариантов ремоделирования сердца.

Материал и методы. Обследованы 48 мужчин и 41 женщина, больные АГ II степени, сопоставимые по возрасту, без признаков СН и заболеваний, способствующих ремоделированию сердца. Всем пациентам проводили доплер-эхокардиографию. При анализе возникновения клинических случаев СН за 5 лет наблюдения использовали критерий Kaplan-Meier.

Результаты. Признаки СН в течение 5 лет появились у 50 % мужчин с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и у 9 % мужчин без ГЛЖ; у 22 % женщин с ГЛЖ и у 14 % без нее. Кумулятивная доля больных АГ мужчин с нормальной геометрией ЛЖ и выраженной диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ ($E/A < 1,0$), у которых в течение 5 лет появились признаки СН, составила 40 %, тогда как в группе больных АГ мужчин без ДД ЛЖ развитие СН в ближайшие 5 лет не прогнозируется. У всех больных АГ мужчин с $E/A > 1,5$ в течение 5 лет появились признаки СН.

Заключение. Масса миокарда ЛЖ и выраженная ДД сердца независимо друг от друга имеют неблагоприятное прогностическое значение для развития СН у больных АГ; выраженная ДД ЛЖ более значима для развития СН, чем наличие ГЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, прогноз развития сердечной недостаточности.

Aim. To study the prognosis of heart failure (HF) development in male and female patients with arterial hypertension (AH) and various heart remodeling variants.

Material and methods. The study included 48 men and 41 women of comparable age, with Stage II AH, at baseline free of HF or other diseases resulting in heart remodeling. All participants underwent Doppler echocardiography. The incidence of clinical HF cases during 5-year follow-up was analyzed by Kaplan-Meier method.

Results. During 5-year follow-up, HF symptoms were registered in 50 % men with left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) and 9 % men without LVH, as well as in 22 % women with LVH and 14 % LVH-free women. Cumulative rate of AH men with normal LV geometry and manifested LV diastolic dysfunction (DD; $E/A < 1,0$), who demonstrated HF symptoms in 5 years, was 40 %; in AH men without LV DD, no HF symptoms were registered in the same period. In all AH men with $E/A > 1,5$, HF symptoms manifested during 5-year follow-up.

Conclusion. LV myocardial mass and manifested DD are independent predictors of HF development in AH patients. Prognostic value of manifested LV DD is higher than that for LVH.

Key words: Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, heart failure development prognosis.

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ) является независимым фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной

смерти [1–4]. Часто ГЛЖ – первый этап в развитии застойной сердечной недостаточности (СН) [3–8]. Поэтому прогноз развития СН у больных АГ с увеличенной массой миокарда левого желудочка

(ММЛЖ) имеет важное значение для практической кардиологии.

Второй значимой особенностью формирования «гипертонического сердца» является нарушение диастолической функции (ДФ). В настоящее время доказано, что изменения ММЛЖ и ДФ происходят независимо друг от друга [9,10]. Представляет интерес как ММЛЖ и постоянное выраженное нарушение ДФ как результат фиброза миокарда влияют на развитие СН у больных АГ.

Цель исследования – изучить прогноз развития СН у больных АГ, мужчин и женщин, в зависимости от варианта ремоделирования сердца.

Материал и методы

Обследованы 48 мужчин (средний возраст $49,9 \pm 1,4$ лет) и 41 женщина (средний возраст $50,02 \pm 1,6$ лет), больные АГ II степени по классификации ВОЗ/МОГ 1999, без признаков СН и заболеваний, способствующих ремоделированию ЛЖ и правого желудочка (ПЖ).

Исследование структурно-функционального состояния миокарда проводилось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с расчетом показателей относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). За норму принимали ОТС до 0,45; ИММЛЖ у мужчин до 134 г/м^2 , у женщин до 110 г/м^2 [11].

ДФ ЛЖ определялась в режиме импульсного доплера из верхушечной позиции. Время изоволюмического расслабления (VIR) было не менее 65 мсек. По характеру трансмитрального и транстрикуспидального потоков определялись: максимальная скорость кровотока в период раннего наполнения ЛЖ и ПЖ – E (м/сек), и максимальная скорость кровотока в период позднего наполнения ЛЖ и ПЖ за счет систолы предсердий – A (м/сек). За основу взят показатель отношения E/A.

При статистической обработке использовались программы «Statistica for Windows» с применением t-критерия Стьюдента и критерия Kaplan-Meier для определения кумулятивной доли «свободных» от СН больных в изучаемых группах.

Результаты и обсуждение

Была исследована частота развития типов ремоделирования сердца у больных АГ, женщин с различным состоянием репродуктивной системы, и у мужчин, больных АГ.

ГЛЖ у больных АГ женщин диагностирована в 69,4 % случаев; несколько чаще в группе женщин, находящихся в постменопаузе (75 %), чем у женщин с сохраненной менструальной функцией (65 %). У больных АГ мужчин ГЛЖ выявлена в 32,4 % случаев, что достоверно реже, чем у женщин в постменопаузе ($p=0,008$).

У больных АГ мужчин и женщин обнаружены все типы ремоделирования сердца (таблица 1). У больных АГ женщин наиболее часто диагностировали концентрический тип ГЛЖ (44,4 %), реже – эксцентрический тип ГЛЖ (25 %; $p>0,05$) и достоверно реже – концентрическое ремоделирование ЛЖ (16,6%; $p=0,017$). Нормальная геометрия

ЛЖ обнаружена лишь в 14 % случаев ($p=0,007$). Этот тип геометрии ЛЖ имел место в основном у больных с сохраненной менструальной функцией (21,4 %). У больных в постменопаузе он диагностирован лишь в 3 % случаев ($p=0,013$). Следует отметить значительное преобладание в постменопаузе больных женщин (56,2 %) с концентрической ГЛЖ ($p<0,05$), тогда как у женщин с сохраненной менструальной функцией этот вариант ГЛЖ и эксцентрическая ГЛЖ обнаружены примерно в равном % случаев – 35 % и 30 % соответственно.

У больных АГ мужчин (таблица 1) достоверно преобладала нормальная геометрия ЛЖ (у 59,5 %) по сравнению с другими типами ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование отмечено в 8,1 % случаев ($p<0,005$), концентрическая ГЛЖ – у 18,9 % больных ($p<0,005$) и эксцентрическая ГЛЖ – у 13,5 % больных АГ мужчин ($p<0,005$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали наличие выраженных половых различий в частоте типов ремоделирования ЛЖ (рисунок 1): у больных АГ женщин нормальная геометрия наблюдается в 4,25 раза реже, чем у мужчин, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ в среднем в 2 раза чаще.

У больных АГ мужчин с нормальной геометрией ЛЖ в 42,4 % случаев диагностирована выраженная диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ ($E/A<1$). У 16,7 % больных АГ мужчин с нормальной геометрией ЛЖ отмечен избыточно высокий показатель трансмитрального кровотока ($E/A>1,5$). Вероятно, нормальный тип геометрии ЛЖ у больных АГ можно расценивать как дезадаптивный вариант ремоделирования сердца, поскольку у больных не развивается ГЛЖ, но имеют место выраженные изменения ДФ.

Представляет интерес влияние ММ на прогноз развития СН у больных АГ мужчин и женщин. Анализ возникновения клинических случаев СН по критерию Kaplan-Meier за 5 лет наблюдения у 89 больных АГ показал, что у мужчин и у женщин, вероятность развития СН в течение 5 лет выше в группах больных с ИММЛЖ, превышающим показатели, принимаемые за норму для соответствующего пола. Признаки СН в течение 5 лет появляются: у 50 % мужчин с ГЛЖ и у 9 % мужчин без ГЛЖ; у 22 % женщин с ГЛЖ и у 14 % с нормальным ИММЛЖ.

Исследование вероятности развития СН в зависимости от нарушения ДФ ЛЖ показало, что выраженная ДД ЛЖ и ПЖ является независимым прогностически неблагоприятным ФР развития СН в обеих группах больных АГ.

Кумулятивная доля больных АГ мужчин с нормальной геометрией ЛЖ и выраженными нарушениями ДФ ЛЖ ($E/A<1,0$), у которых в течение 5 лет появятся признаки СН, составит 40 %, тогда как

Таблица 1

Типы ремоделирования ЛЖ у больных АГ женщин в общем по группе и в зависимости от состояния репродуктивной системы и у больных АГ мужчин

Тип ремоделирования ЛЖ	% больных АГ женщин в целом по группе n=68	% больных АГ женщин с сохраненной менструальной функцией n=33	% больных АГ женщин в постменопаузе n=35	% больных АГ мужчин n=36	Достоверность различий p
Нормальная геометрия ЛЖ	14 % #	21,4 % *	3 % * #	59,5 % #	p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,009 p ₃₋₄ = 0,001
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	16,6 % #	13,6 % #	22 % #	8,1 %	p ₁₋₄ = 0,990 p ₂₋₄ = 0,295 p ₃₋₄ = 0,045
Эксцентрическая ГЛЖ	25 %	30 %	18,8 % #	13,5 %	p ₁₋₄ = 0,866 p ₂₋₄ = 0,054 p ₃₋₄ = 0,565
Концентрическая ГЛЖ	44,4 %	35 %	56,2 %	18,9 %	p ₁₋₄ = 0,671 p ₂₋₄ = 0,090 p ₃₋₄ = 0,003

Примечание: * – достоверные различия % больных с нормальной геометрией ЛЖ между группами женщин: p₂₋₃=0,013; # – достоверные различия показателей в группах по вертикали по отношению к концентрической ГЛЖ (p<0,05).

в группе больных АГ мужчин без ДД развитие СН в ближайшие 5 лет не прогнозируется (Log-Rank Test, p=0,013; Gehan’s Wilcoxon Test, p=0,015).

Установлено, что у больных АГ мужчин прогностически наиболее неблагоприятным для развития СН является показатель E/A>1,5, т. к. в течение 5 лет у всех наблюдаемых ожидается появление признаков СН (Log-Rank Test, p=0,034; Gehan’s Wilcoxon Test, p=0,039).

Полученные результаты согласуются с данными крупных проспективных исследований Cardiovascular Health Study [12] и Strong Heart Study-2 [13], в которых на большом количестве больных показано прогностическое значение для развития СН не только низких, но и высоких значений показателя E/A, причем большую прогностическую ценность имеют значения E/A>1,5 – повышение риска общей смертности в 1,73 раза и сердечно-сосудистой смертности – в 2,8 раза.

Таким образом, выраженные нарушения ДФ ЛЖ повышают риск развития СН и являются более значимыми, чем наличие ГЛЖ.

У мужчин с избыточно высоким показателем E/A (>1,5) через 5 лет прогнозируется появление признаков СН в 100 % случаев наблюдения. Однако известно, что у больных АГ с ГЛЖ и ДД сердца СН чаще развивается у женщин. У мужчин, страдающих АГ, наиболее частой причиной смерти являются тяжелые кардиальные эпизоды, связанные с ишемической болезнью сердца (ИБС), и развитие СН у которых часто опосредовано наличием ИБС. Многие исследователи [14,15] считают, что существует общность патофизиологических механизмов, индуцирующих развитие структурных изменений коронарных артерий и ГЛЖ. Более частое развитие ИБС у больных АГ мужчин, возможно, связано не только с коронарным атеросклерозом, но и с

развитием выраженного фиброза в миокарде, в т.ч. периваскулярного, приводящего к значительному ухудшению перфузии не только кардиомиоцитов, но и самих коронарных артерий. Такое ремоделирование внеклеточного матрикса вносит существенный вклад в развитие коронарной недостаточности или усугубляет уже имеющуюся.

Выводы

Выявлены особенности ремоделирования сердца у больных АГ мужчин и женщин. Ведущим вариантом ремоделирования сердца у больных АГ женщин с сохраненной репродуктивной функцией и в постменопаузе является концентрический тип ремоделирования. У больных АГ мужчин значительно чаще наблюдается нормальная геометрия ЛЖ – в 59,5 % случаев, тогда как у женщин только в 14,0 %.

ММЛЖ и выраженные нарушения ДФ сердца независимо друг от друга имеют неблагоприятное прогностическое значение для развития СН у больных АГ, причем выраженные нарушения ДФ ЛЖ более значимы для развития СН, чем наличие ГЛЖ. Избыточно высокий показатель E/A имеет более неблагоприятное прогностическое значение, т. к. у больных АГ мужчин с E/A>1,5 в течение 5 лет практически у всех вероятно развитие СН.

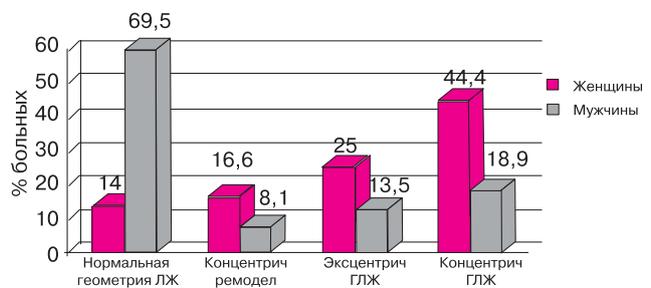


Рис. 1 Типы геометрии ЛЖ у мужчин и женщин, больных АГ.

Литература

1. И. К. Шхвацабая, А. П. Юренев Гипертоническое сердце. Кардиология 1988; 28(12): 5–9.
2. Е. В. Шляхто, А. О. Конради Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение. Кардиология СНГ 2003; 1: 20–5.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. N Engl J Med 1990; 322: 1561–99.
4. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor. J Hypertens 1991; 9(Suppl 2): 3–9.
5. Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Д. В. Захаров, О. Г. Рудоманов Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49–55.
6. Ю. А. Карпов Лечение артериальной гипертонии: новые исследования – новые подходы. Кардиология 2003; 9: 87–90.
7. Mensah G, Pappas T, Koren M, et al. Comparison of classification severity by blood pressure level and World health organization for prediction concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension. J Hypertens 1993; 11: 1429–30.
8. Simone G, Mureddu G, Greco R, et al. Relation of left ventricular geometry and function to body composition in children with high causal blood pressure. Hypertension 1997; 30: 377–82.
9. Вайдья Р. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у больных артериальной гипертензией при эффективной антигипертензивной терапии. Автореферат дисс канд мед наук. Великий Новгород 2004.
10. Deague JA, Wilson CM, Grigg LE, Harraps SB. Increased left ventricular mass is not associated with impaired left ventricular diastolic filling in normal individuals. J Hypertens 2000; 18(6): 757–62.
11. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standartization of M- mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. JACC 1984; 4: 1222–30.
12. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. JACC 2001; 37(4): 1042–8.
13. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and early adults: the Strong Heart Study 2002; 105(16): 1928–33.
14. Е. В. Шляхто, А. О. Конради, О. М. Моисеева Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор). Тер архив 2004; 6: 51–8.
15. Sheider RE, Messerly FH. Hypertension and the heart. J Hum Hypertens 2000; 14: 597–604.

Поступила 05/12–2006
Принята к печати 20/12–2006

Ишемическая болезнь сердца у водителей автотранспорта (частота, профессиональная работоспособность)

З.Ш. Кереева, И.И. Жилова, А.А. Эльгаров

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

Coronary heart disease in drivers: prevalence and professional work capacity

Z.Sh. Kerefova, I.I. Zhilova, A.A. Elgarov

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

Цель. Изучить влияние производственных условий на частоту ишемической болезни сердца (ИБС) и ее факторов риска (ФР) у водителей автотранспорта (ВА), их работоспособность и определить векторы профилактики данного заболевания.

Материал и методы. Стандартными эпидемиологическими методами были охвачены 1196 городских и 1075 сельских ВА – основная группа (ОГ), а также 864 городских и 687 сельских мужчин неводителей-аналогичного возраста – контрольная группа (КГ). Для оценки частоты ИБС и ФР с учетом вида автотранспорта сформированы три подгруппы: грузового (Г) – 408 человек, автобусного пассажирского (А) – 421 и такси (Т) – 416. О состоянии профессиональной работоспособности судили по данным психофизиологического тестирования (ПФТ).

Результаты. Частота ИБС и ФР среди городских и сельских ВА выше, чем в КГ; в целом она коррелирует с возрастом и профессиональным стажем у ВА. Более высокие уровни распространенности ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), ФР, среди ВА ($p < 0,05$) свидетельствуют о напряженной эпидемиологической ситуации в отношении ИБС и ФР у шоферов в связи с их профессиональными особенностями. Максимальные уровни ИБС и ИМ, основных ФР наблюдались у водителей из подгруппы Г и превышали ($p < 0,01$) аналогичные показатели у водителей подгрупп А и Т. Установлено снижение функций системы оперативного реагирования ВА с ИБС, ИМ и АГ при сопоставлении с результатами ПФТ здоровых ВА ($p < 0,01$).

Заключение. Распространенность ИБС, ИМ и ФР среди шоферов достаточно высокая, прежде всего среди водителей грузового транспорта; профессиональная работоспособность у них снижена. Профилактические мероприятия на автотранспортных предприятиях должны включать не только медицинские, но и психокорректирующие методы в сочетании с санитарно-гигиеническим образованием водительского состава.

Ключевые слова: водители автотранспорта, ишемическая болезнь сердца, эпидемиология, профессиональная работоспособность.

Aim. To study the effects of work conditions on coronary heart disease (CHD) and its risk factor (RF) prevalence in automobile transport drivers (AD), to assess AD work capacity and to define CHD prevention vectors.

Material and methods. Standard epidemiologic methods were used in 1196 urban AD and 1075 rural AD (main group), as well as 864 urban and 687 rural non-drivers – males of the same age (control group). To assess CHD and its RF prevalence according to automobile transport type, three subgroups were formed: lorry AD ($n=408$), autobus AD ($n=421$), and taxi AD ($n=416$). Professional work capacity was assessed by psycho-physiological testing (PPT).

Results. CHD and/or its RF prevalence was higher among urban and rural AD than in controls; in general, this prevalence correlated with age and professional service length. Higher rates of CHD and myocardial infarction (MI), as well as smoking, low physical activity, arterial hypertension (AH), dyslipoproteinemia, left ventricular hypertrophy, were observed in AD, comparing to non-drivers ($p < 0,05$). This could be a manifestation of professionally explained adverse epidemiologic situation regarding CHD and RF in drivers. Maximal rates of CHD, MI, and RF (13,2 %, 4,6 %, 24,1–91,1 %, respectively), registered in lorry drivers, were higher than those for autobus and taxi drivers ($p < 0,01$). According to PPT results, active reaction system function was reduced in AD with CHD, MI, and stage I-II AH, comparing to healthy AD ($p < 0,01$).

© Коллектив авторов, 2006

E-mail: elgarov@kbsu.ru

Тел.: (495) 337-99-55

Conclusion. CHD, MI, and RF prevalence in drivers was high, especially in lorry drivers; professional work capacity was decreased. Preventive measures at automobile transport units should include not only medical, but also psycho-correcting methods, as well as health education activities.

Key words: Automobile transport drivers, coronary heart disease, epidemiology, professional work capacity.

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости и смертности населения, прежде всего мужского, вследствие основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди последних особое место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), частота распространения которой зависит от климатогеографических, производственно-профессиональных, психосоциальных, поведенческих и других управляемых и неуправляемых факторов [1,6–8,10,11,14]. Лица с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) характеризуются ранней инвалидизацией и декомпенсацией, высоким риском смерти, снижением продолжительности жизни, что наиболее ярко проявляется в трудоспособном возрасте [12,13]. Несмотря на большое число исследований, в т.ч. кооперативных, национальных и межгосударственных, в литературе встречаются лишь единичные работы [5,9,23], посвященные частоте распространения ИБС и ее факторов риска (ФР) у водителей автотранспорта (ВА). Повышенное внимание специалистов в последние годы привлекает рост экологически и профессионально обусловленных заболеваний [16], среди которых ССЗ занимают значительный удельный вес, отличаются прогрессивным течением и утратой трудоспособности. Именно поэтому важнейшей задачей здравоохранения в настоящее время является разработка действенных методов их профилактики [13,18]. Исследование влияния профессиональных факторов у ВА на возникновение и течение ИБС, разработка системы эффективного мониторинга клинико-гемодинамических и психологических показателей могут обеспечить необходимый уровень здоровья, стабильную безошибочную профессиональную деятельность шоферов в процессе управления транспортным средством. Следует также признать необходимость пересмотра и оптимизации официальных медицинских противопоказаний для управления автотранспортом (приказы № 555 МЗ СССР от 26.09.1989г и № 90 МЗиМП РФ от 14.03.1996г) при наличии ИБС, прежде всего ИМ.

Цель исследования – изучить частоту ИБС и ее ФР у ВА с учетом производственных условий и оценки их профессиональной работоспособности.

Материал и методы

Обследована репрезентативная выборка городских ($n=1196$) и сельских ($n=1075$) мужчин-ВА в возрасте 20–59 лет – основная группа (ОГ) по программе «Эпидемиология ИБС и атеросклероза в различных регионах страны» (отклик 86 %-91 %). Контрольную группу (КГ) составили 864 городских и 687 сельских мужчин не ВА,

которые по возрасту и профессиональному стажу были сопоставимы с ОГ. Скрининг осуществляли в обеих группах, как правило, утром: ВА – перед выездом, лиц КГ – до 12.00. Протокол исследования предусматривал выяснение паспортных данных, сведений личного и семейного анамнеза: перенесенные болезни, вредные привычки – курение (К), употребление алкоголя (А), гиподинамия (НФА), использование стандартного опросника ВОЗ (стенокардия напряжения, перенесенный «возможный инфаркт миокарда»), 2-кратное измерение артериального давления (АД), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях с последующим анализом по Миннесотскому коду, антропометрических параметров, исследование липидного обмена (20 % выборка) – выявление дислипидемий (ДЛП) в соответствии с рекомендациями А. Н. Климова с соавт. 1980, Beaumont IL, et al. 1980. Для оценки распространенности ИБС и ее ФР с учетом вида автомобиля были сформированы 3 подгруппы ВА: грузового (Г) – 408, пассажирского автобусного (А) – 421 и такси (Т) – 416 человек, сопоставимые по возрасту и профессиональному стажу. О состоянии профессиональной работоспособности судили по результатам психофизиологического тестирования (ПФТ) 96 ВА с ИБС ($n=36$), перенесенным ИМ ($n=19$) и АГ I ($n=21$) и II ($n=20$) ст. С помощью хронорефлексометрического комплекса (КХР-1) определяли латентный и моторный периоды зрительно-моторной реакции, время слежения за движущимся объектом (СДО). Полученные результаты ПФТ сравнивали с нормальными характеристиками системы оперативного реагирования здоровых ВА [2].

Результаты и обсуждение

Распространенность ИБС и ее ФР среди городских и сельских ВА представлены в таблицах 1 и 2.

Между частотой распространения ИБС и ее ФР среди городских ВА и среди лиц не водительских профессий, и возрастом существует строгая корреляция ($p<0,01$). Обращает на себя внимание (по данным специального кардиологического опросника и результатам оценки ЭКГ с помощью Миннесотского кода) рост числа случаев стенокардии напряжения (СН) и перенесенного ИМ с увеличением возраста и профессионального стажа шоферов ($p<0,01$). 90–95 % ВА не знали о наличии у них признаков ИБС и ИМ и выполняли свои профессиональные обязанности, хотя на автопредприятиях сохранены предрейсовые осмотры. При сопоставимой частоте АГ – 23,8 % среди ОГ и 24,0 % среди КГ, осведомленность об АГ и охват лечением были выше в ОГ, а процент эффективно леченные преваляли – 37,8 % vs 25,2% в КГ, что повышает сердечно-сосудистый риск у ВА и ухудшает профессиональную надежность [2,21,22,25,26], а значит, и систему безопасности дорожного движения

Таблица 1

Частота ИБС и ее ФР среди городских мужчин ОГ и КГ (%)

Возраст (лет)	Число (n)	АГ	Знали о Болезни	Лечились/ Эффективно	ГЛЖ / НФА	К / А	Избыточная МТ	ДЛП	ИБС/ ИМ
20 – 29	327	11,9	2,4	0 / 0	4,6/90,5	81,0/90,8	2,7	11,3	2,7/0,9
30 – 39	389	19,7	18,7	32,3/25,2	17,7/92,0	84,6/91,5	15,2	17,9	7,5/2,8
40 – 49	284	26,7	39,4	39,7/33,4	24,6/87,6	78,8/87,3	23,2	28,5	19,0/4,2
50 – 59	196	47,4	57,6	48,4/55,6	51,5/84,2	60,2/84,7	31,6	32,6	19,8/6,6
20 – 59	1196	23,8	25,6	27,9/25,2	23,3/89,4	78,8/ 89,3	10,9	18,7	8,2/3,8
20 – 29	335	8,4	4,2	5,7 /10,5	3,6/80,0	76,4/80,2	0,9	9,3	0,6/0,0
30 – 39	224	14,7	26,8	42,8/40,9	15,2/83,0	72,3/82,1	9,3	10,2	3,6/1,3
40 – 49	156	42,9	44,8	48,5/47,1	20,5/79,5	65,4/80,1	13,5	21,2	10,9/3,8
50 – 59	149	50,6	65,8	59,6/67,7	46,1/71,1	50,6/66,7	26,9	25,0	12,2/5,8
20 – 59	864	24,0	22,7	21,0/37,8	17,4/79,2	64,7/78,9	10,1	14,6	5,3/2,1

Примечание: выделены – городские ВА, обычный цвет – лица не водительских профессий.

(БДД). В то же время, распространенность К, употребления А, НФА, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ДЛП оказалась выше у ВА ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть отсутствие различий в частоте избыточной массы тела (МТ) в обеих группах. В ранее выполненном исследовании установлены увеличение случаев ожирения у ВА в динамике за 20-летний период при сравнении с лицами иных профессий, а также преобладание избыточной МТ у первых [2,20]. Заслуживают внимания сочетания ФР ИБС в ОГ и КГ: 2 ФР – в 86,5 % и 67,0 % соответственно; 3 ФР – 56,0 % и 43,7 % соответственно и 4 ФР – 32,8 % и 19,3 % соответственно ($p < 0,05$), что указывает на наличие высокого риска развития основных ССЗ и их осложнений у ВА, производственная деятельность которых сопряжена с систематическим психоэмоциональным стрессом.

В сельской популяции мужчин среди ВА более высокой была распространенность ИБС и ИМ, АГ и ГЛЖ, ДЛП, избыточной МТ и НФА при сравнении с КГ (таблица 2). Лишь число находящихся на лечении с АГ было выше среди лиц не водительских профессий. Комбинации ФР ИБС наблюдались в целом чаще у ВА (78,7 %), при сравнении с КГ (48,5 %).

Эпидемиологическая ситуация в отношении ИБС и ее ФР у сельских ВА представляется более напряженной, чем в КГ.

Полученные результаты показывают достаточно высокие уровни распространенности как ИБС и ИМ, так и основных ФР среди городских и сельских ВА, чем среди лиц иных профессий, что позволяет утверждать наличие связи частоты ИБС у ВА с особенностями их профессиональной деятельности. Различия в частоте ИБС и ФР у работников интеллектуального и физического труда продемонстрировано в ряде исследований [6,7,20,28]. Вместе с тем существует мнение об отсутствии связи между характером профессиональной деятельности и частотой ИБС [8,19].

Особый научный и практический интерес представляют различия в эпидемиологии ИБС и ФР у ВА (таблица 3) с учетом вида транспортного средства.

Среди ВА в целом частота ИБС, ИМ и отдельных ФР достаточно высокая, если иметь в виду характер водительской профессии, сопровождающийся высоким психоэмоциональным стрессом [4,21]. Это свидетельствует о значительной вероятности развития у них пароксизмальных состояний со всеми последствиями не только медицинскими (ухудшение производительности труда и состояния здоровья вплоть до внезапной смерти), но и социальными (снижение качества управления автотранспортом и возникновение дорожно-транспортных происшествий – ДТП).

Таблица 2

Частота ИБС и ее ФР у сельских мужчин ОГ и КГ (%)

Возраст (лет)	Число (n)	АГ	Знали о болезни	Лечились / Эффективно	ГЛЖ / НФА	К / А	Избыточная МТ	ДЛП	ИБС/ ИМ
20–29	315	9,8	22,6	0/0	9,5/94,6	80,9/90,8	2,8	6,0	1,9/0,9
30–39	306	29,0	38,2	10,5/25,0	19,6/97,4	70,5/92,8	15,6	13,1	4,9/2,9
40–49	255	41,6	41,5	31,8/57,1	29,4/85,8	50,9/87,8	22,7	20,0	12,2/4,7
50–59	199	56,3	52,7	47,5/53,6	53,3/64,8	56,3/84,4	33,7	28,6	10,0/5,0
20–59	1075	31,4	42,6	38,2/56,4	25,2/87,8	66,0/89,5	17,0	15,5	6,7/3,2
20–29	215	8,4	0	0/0	3,2/82,8	78,6/78,1	0,9	5,0	0,5/0,0
30–39	204	14,2	25,0	28,5/50,0	13,2/86,3	71,6/82,3	8,8	10,0	3,9/1,4
40–49	136	41,1	41,0	43,5/30,0	19,1/78,6	61,7/80,1	13,9	13,6	11,7/3,6
50–59	129	50,4	52,3	52,9/61,1	43,4/74,4	50,4/65,1	22,5	17,3	12,4/6,2
20–59	687	24,3	38,3	46,8/50,0	16,9/81,0	68,2/77,0	10,0	11,5	5,7/2,4

Примечание: выделены – сельские ВА, обычный цвет – лица не водительских профессий.

Таблица 3

Частота ИБС и ФР среди ВА с учетом вида автотранспорта (%)

Вид автотранспорта	Число (n)	АГ	Знали о Болезни	Лечились / Эффективно	ГЛЖ / НФА	К / А	Избыточная МТ	ДЛП	ИБС/ ИМ
Т	416	19,7	46,3	46,3/50,0	19,2/62,5	68,7/64,6	12,9	7,6	2,1/0,2
А	421	30,1	33,0	33,0/33,3	36,1/73,1	77,9/73,4	19,9	13,1	3,8/2,6
Г	408	41,6	29,6	23,5/25,0	45,6/89,2	91,1/90,4	28,9	24,2	13,2/4,6

Таблица 4

Результаты ПФТиК ВА с ИБС, ИМ и АГ

ПЗФиК Норма ВА	ИБС	ИМ	АГ	p
Латентный 0,738±0,0045	1,694±0,087	1,718±0,109	1,710±0,015	p<0,01
Моторный 0,216±0,038	0,356±0,096	0,476±1,075	0,340±0,089	p<0,05
СДО 10,08±1,07	22,02±0,85	22,98±1,06	21,48±0,19	p<0,001

Максимальная распространенность ИБС (13,2 %) и ИМ (4,6 %), их ФР – употребление А, К, ГЛЖ, избыточная МТ и ДЛП как в отдельности, так и в сочетаниях, наблюдалась у водителей грузового автотранспорта и достоверно превышала частоту приводимых параметров у водителей, занятых пассажирскими перевозками (0,01>p<0,05). На этом фоне показательны выраженная АГ (41,6 %), очень низкие информированность о болезни (29,6 %) и охват лечением (23,5 %), а также эффективность последнего (25,0 %), что в сочетании с ГЛЖ, ДЛП, К и употреблением А, признаками ИБС и ИМ формируют высокий риск развития жизнеугрожающих и других сердечно-сосудистых осложнений у водителей грузового транспорта, потери работоспособности вплоть до инвалидизации и деквалификации, представляя серьезную угрозу БДД. Приведенные результаты демонстрируют чрезвычайную эпидемиологическую напряженность в отношении ИБС и ее ФР среди ВА вообще и, особенно, работающих на грузовом автотранспорте. Подтверждением остроты обозначенной проблемы можно считать результаты многолетних исследований ВА с АГ [2,3,21], установивших наиболее частыми причинами инвалидности кризовое течение АГ (62,9–71,4 %), острые нарушения мозгового (31,5–32,6 %) и коронарного (28,4–33,7 %) кровообращения, хроническую сердечную недостаточность (30,2–31,5 %); психологические особенности инвалидов и ВА, перенесших ИМ [15,17]; широкую распространенность пограничных нервно-психических расстройств у водителей [4], обусловленные экстремально-стрессовым характером их работы. Об эпидемиологии ИБС, ИМ и основных ФР у ВА свидетельствуют отдельные исследования [5,9,15], хотя частота основных эпидемиологических характеристик, представленная авторами, уступает полученным результатам в настоящем исследовании.

Важное значение с точки зрения организации БДД имеют итоги изучения профессионально значимых функций и качеств (ПЗФиК) ВА с ССЗ (таблица 4).

Данные указывают на достоверное снижение системы оперативного реагирования (качества и надежности управления автотранспортом) ВА с

АГ, ИБС и ИМ. Различия ПЗФиК ВА с указанными основными ССЗ оказались высоко достоверными при сравнении с аналогичными параметрами здоровых ВА. Это означает повышение риска ДТП из-за ошибочных действий индивида при наличии ИБС и АГ. Если к изложенному добавить, что применение седативных и снотворных препаратов, отдельных антигипертензивных средств [2,21,24–27,29] негативно влияет на ПЗФиК ВА, т. е. снижает профессиональную надежность, то становится очевидным медико-социальное значение представленных результатов и особая роль ПФТ в обеспечении необходимого уровня системы БДД и результативности профилактики ДТП. Назрела необходимость с учетом выполненных комплексных исследований в области автодорожной медицины активного внедрения в практическое здравоохранение методов ПФТ и пересмотра официальных медицинских противопоказаний для управления автотранспортом [1,21,26].

Заключение

Распространенность ИБС, ИМ и ФР по данным эпидемиологических исследований, среди городских и сельских ВА за последние 15 лет выросла и представляется напряженной при сравнении с частотой обсуждаемых параметров у жителей города и села. Это свидетельствует о формировании сердечно-сосудистого риска у работающего мужского населения региона, особенно лиц операторских профессий. Среди ВА наиболее уязвимой в отношении ИБС и ее ФР оказались водители грузового транспорта. При наличии у ВА ИБС, ИМ и АГ I и II ст. установлены достоверные отклонения системы ПЗФиК, указывающие на повышение вероятности возникновения ДТП. Изложенное подтверждает мнение – водительский труд следует расценивать как ФР, способствующий развитию ССЗ и влияющий на течение уже имеющихся ИБС и АГ, ускоряющий развитие осложнений и раннюю утрату, в т.ч. стойкой, профессиональной работоспособности.

Распространенность ИБС и ее ФР среди ВА связана с особенностями профессиональной

деятельности ВА. Установлены: во-первых, связь между частотой ИБС, ИМ, ФР и характером профессионально-производственных условий водительской работы; во-вторых, негативное влияние ИБС, ИМ и АГ на ПЗФиК ВА, ухудшающее качество профессиональной деятельности и увеличение риска ДТП. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация с ИБС и ФР у ВА влечет за собой рост кардиоваскулярных осложнений, что настоятельно требует разработки системы мониторинга психического и общесоматического здоровья шоферов, их социально-поведенческих характеристик, пополняющихся в динамике рядом медико-психологических и других параметров (изменения уровня и качества здоровья, прием лекарственных и наркотических средств, А, нарушение правил дорожного движения, участие в ДТП) для выбора программы конкретных профилактических (лечебно-оздоровительных, психокорректирующих, реабилитационных) мероприятий. Формирование подобной базы данных на всех ВА и претендентов в ВА обеспечит эффективное управление состоянием здоровья и качеством профессиональной деятельности водительской популяции, а также системой БДД. Это должно быть основой модели медико-психологических аспектов профилактики основных ССЗ и ДТП на автотранспортных предприятиях.

Литература

1. Е. В. Акимова, В. В. Гафаров, В. А. Кузнецов Распространенность факторов риска ишемической болезни сердца, информированность и риск сердечно-сосудистой смерти в различных профессиональных группах открытой популяции Тюмени. Профил забол укреп здор 2004; 6: 35–40.
2. Р. М. Арамисова Гипертоническая болезнь у водителей автотранспорта: эпидемиология, особенности клинического течения и вторичной профилактики, безопасность дорожного движения. Дисс докт мед наук. Нальчик 2002.
3. Р. М. Арамисова, А. А. Эльгаров Профилактика инвалидности у водителей автотранспорта с гипертонической болезнью. Материалы симпозиума «Артериальная гипертония – достижения, проблемы», посвященная памяти проф. Г. Г. Арабидзе. Нальчик 2000; 13–8.
4. А. С. Башкирева Особенности психической адаптации и распространенность пограничных нервно-психических расстройств у водителей грузового автотранспорта. Мед труда пром экол 2003; 9: 18–25.
5. Й. Н. Блужас, В. А. Малинаускене, А. П. Азаравичене, Р. И. Гражулявичене Влияние некоторых факторов риска на возникновение инфаркта миокарда у водителей-профессионалов Каунаса. Кардиология 2003; 12: 37–41.
6. А. А. Буганов, Л. В. Саламатина, Е. Л. Уманская Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в различных профессиональных группах на Крайнем Севере. Мед труда пром экол 2003; 2: 1–6.
7. О. И. Волож Эпидемиология ишемической болезни сердца у населения трудоспособного возраста. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1992.
8. В. В. Константинов Особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца и факторов риска среди муж-

Выводы

Частота ИБС и ее ФР среди ВА достаточно высокая и зависит не только от возраста, профессионального стажа, но и вида автотранспорта; наиболее уязвимыми оказались водители грузового автотранспорта. Сердечно-сосудистый риск у ВА значительно выше, чем в группе лиц неводительских профессий.

При наличии эпидемиологических вариантов ИБС и перенесенного ИМ, а также при АГ I и II ст. у ВА ухудшается система оперативного реагирования, что сопровождается ростом вероятности возникновения ДТП.

Неблагополучная эпидемиологическая ситуация с ИБС и ФР у ВА влечет за собой рост сердечно-сосудистой заболеваемости и осложнений. Это требует разработки адекватной системы медико-психологического сопровождения ВА с начала трудовой деятельности на основе базы данных «Здоровье ВА и безопасность дорожного движения», содержащей общесоматические, социально-поведенческие характеристики, в т.ч. нарушения правил дорожного движения, участие в ДТП, употребление легальных и нелегальных лекарственных средств, изменения уровня и качества здоровья. Такая система должна обеспечить эффективное управление состоянием здоровья и надежностью профессиональной деятельности водительской популяции, а также системой БДД.

9. В. В. Константинов, Л. И. Мазур Ишемическая болезнь сердца и факторы риска среди водителей автотранспорта. Кардиология 1997; 1: 45–8.
10. Л. И. Мазур Анализ распространенности ишемической болезни сердца и факторов риска среди работающего населения Великого Новгорода. Мед труда пром экол 2003; 7: 43–6.
11. Е. А. Овчаров, В. И. Долгинцев, Ю. П. Мамонов Е. Е. Борщ Многофакторная модель заболеваемости с временной утратой трудоспособности нефтяников Западной Сибири. Тюмен мед ж 2000; 1: 37–9.
12. Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4–8.
13. Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. Кардиоваск тер профил 2005; 3: 4–9.
14. А. А. Пенкнович, П. И. Каляганов Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца у работающих в условиях воздействия локальной вибрации. Мед труда пром экол 2005; 5: 32–5.
15. М. Н. Петров, Р. М. Войтенко, Е. В. Гаврилова и др. Состояние психических процессов при оценке реабилитационного потенциала у водителей автотранспорта, перенесших инфаркт миокарда. Мед труда пром экол 1996; 8: 37–9.
16. В. И. Покровский Современные проблемы экологически и профессионально обусловленных заболеваний. Мед труда пром экол 2003; 1: 2–6.

17. С. Н. Пузин, Т. И. Абдуллаева, Т. А. Айвазян, В. П. Зайцев Психологические особенности инвалидов, перенесших инфаркт миокарда. Медико-соц эксп реабил 2002; 1: 18–20.
18. В. И. Стародубов Сохранение здоровья работающего населения – одна из важнейших задач здравоохранения. Мед труда пром экол 2005; 1: 1–8.
19. Т. Н. Тимофеева, Г. С. Жуковский, Н. Г. Халтаев и др. Особенности эпидемиологической характеристики ишемической болезни сердца у научных работников. Тер архив 1987; 1: 29–33.
20. А. А. Эльгаров Образ жизни и сердечно-сосудистые заболевания. Нальчик 1990; 35–46.
21. А. А. Эльгаров, Р. М. Арамисова Гипертоническая болезнь у водителей автотранспорта. Нальчик «Эльбрус» 2001; 122 с.
22. А. А. Эльгаров, А. М. Инарокова, В. М. Василенко, Р. М. Арамисова Сердечно-сосудистые заболевания у водителей автотранспорта и безопасность дорожного движения. Мед труда пром экол 1995; 6: 10–3.
23. Elgarov A, Balkarova A, Aramisova R. Coronary Heart Diseases Profilaxis in Traffic drivers. Abstracts of 3-rd International Conference on Preventive Cardiology. Oslo 1993; 73.
24. Elgarov A, Aramisova R. On whether hypertension subjects are fit to drive a vehicle. 7-th International Congress «Driver Improvement». Salzburg Austria 2001; 88.
25. Elgarov A, Aramisova R. Commentary: Arterial Hypertension in Vehicle Drivers Epidemiology, Treatment, Traffic Safety, Unhanled Problems. J of Traffic Med 2001; 1–2: 45–7.
26. Elgarov A, Aramisova R. Medical and Psychological Car Crash Preventions Aspects in Kabardino-Balkaria. Proceedings 16-th International Conference on Alcochol, Drugs and Traffic Safety. Montreal 2002; 1: 33–6.
27. Ferrara D, Giorgetti R, Zansaner S, et al. Psychoactive substances and driving – State of the Art and Methodology. Proceeding of First North Caucasian International Symposium on Traffic Medicine. J Traffic Med Suppl 1994; 22(1): 83/106–27.
28. Kittel F, Leynen F, Stam M, et al. Job conditions and fibrinogen in 14 226 Belgian workers. Eur Heart J 2002; 23: 1841–8.
29. Laaksonen H. A critical overview of the Western literature on diseases and traffic accidents. Proceeding of First North Caucasian International Symposium on Traffic Medicine. J Traffic Med Suppl 1994; 22(1): 20–30.

Поступила 08/09–2006

Исследование качества жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца на фоне антиангинальной терапии

Б.И. Гельцер, Е.В. Соляник, Е.В. Якухная, Ю.Ю. Карпинская, Е.Л. Шувалова

Владивостокский государственный медицинский университет. Владивосток, Россия

Antianginal treatment and quality of life in patients with chronic coronary heart disease

B.I. Geltser, E.V. Solyanik, E.Ya. Yakukhnaya, Yu.Yu. Karpinskaya, E.L. Shuvalova

Vladivostok State Medical University. Vladivostok, Russia

Цель. Оценить влияние различных вариантов антиангинальной терапии нитратами на качество жизни (КЖ) больных хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 259 пациентов: мужчин – 153 (59,1 %), женщин – 106 (40,9 %); средний возраст – 62,6±3,4 года, со стенокардией напряжения II-IV функциональных классов, получавших антиангинальную терапию. Оценка КЖ пациентов проведена методом анкетирования с использованием «Шкалы состояния пациента, связанного со здоровьем».

Результаты. Суммарная оценка КЖ пациентов, принимавших ретардированные формы изосорбида-5-мононитрата (I группа), выросла за 3 месяца наблюдения с 3,5±0,3 до 7,4±0,25 баллов; у пациентов, получающих изосорбида-5-мононитрат обычной формы высвобождения и изосорбида динитрат умеренно пролонгированного действия (II группа) – с 3,3±0,3 до 6,1±0,2 балла.

Заключение. По истечении 3 месяцев наблюдения пациенты I группы отметили значительное улучшение КЖ, в то время как у пациентов II группы КЖ улучшилось не столь выражено.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, нитраты, качество жизни.

Aim. To assess the effects of various antianginal nitrate therapy variants on quality of life (QoL) in patients with chronic coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 259 patients were examined: 153 males (59,1 %) and 106 females (40,9 %); mean age 62,6±3,4 years. All participants had Functional Class II-IV effort angina and received antianginal therapy, QoL was assessed with Health-Related QoL scale.

Results. In patients receiving retarded isosorbide-5-mononitrate forms (Group I), total QoL score increased from 3,5±0,3 to 7,4±0,25 during three-month follow-up; in participants receiving isosorbide-5-mononitrate and moderately prolonged isosorbide dinitrate (Group II), it increased from 3,3±0,3 to 6,1±0,2.

Conclusion. During three-month follow-up, QoL improved significantly in Group I, and to a lesser extent in Group II.

Key words: Stable effort angina, nitrates, quality of life.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и в частности хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются основной причиной инвалидности и смертности населения во многих экономически развитых странах, в т.ч. в России (55-58 % от общей смертности). Некупированные приступы стенокардии напряжения повышают риск смертности от ИБС в 2,2 раза у мужчин и в 1,7 раз у женщин. Это заболевание сопровождается значительным снижением качества жизни (КЖ) больных [1].

Лечение хронических форм ИБС преследует две основные цели. Первая – улучшить прогноз и предупредить возникновение инфаркта миокарда (ИМ) или внезапную смерть (ВС), и, соответственно, увеличить продолжительность жизни. Вторая – уменьшить частоту и интенсивность приступов стенокардии для улучшения КЖ. Антиангинальную терапию считают эффективной, если удастся стенокардию устранить полностью или перевести больного в I функциональный класс (ФК) по классифи-

кации Канадской ассоциации кардиологов из более высокого ФК при сохранении хорошего КЖ.

Спектр антиангинальных средств достаточно разнообразен [2]. Однако нитраты продолжают занимать одно из ведущих мест в лекарственной терапии ИБС. Их относительно хорошо изученное антиангинальное действие улучшает самочувствие больных, повышает пределы физической активности и благотворно влияет на КЖ. Именно поэтому, несмотря на отсутствие доказательных данных о влиянии терапии нитратами на «жесткие конечные точки» — инвалидизацию и смертность, целесообразность использования органических нитратов в лечении ИБС не вызывает сомнения.

Стандартные схемы лечения стабильной стенокардии (СС) предполагают как монотерапию нитратами, так сочетание их с другими группами лекарственных препаратов [2,3].

Согласно результатам исследования АТР-survey (Angina Treatment Patterns), в России при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение отдается нитратам — 11,9 %, затем — β -адреноблокаторам (β -АБ) — 7,8 % и антагонистам кальция (АК) — 2,7 % [4].

В настоящее время эффективным средством при СС являются препараты изосорбида-5-мононитрата (ИС-5-МН). Применение этой группы нитратов в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением (ПФ) при однократном приеме в течение суток представляется наиболее предпочтительным, что подтверждено во многих исследованиях [5–8]. В международном, многоцентровом исследовании IQOLAN (International study on Quality Of Life in patients with stable ANgina pectoris) по изучению КЖ пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами, было продемонстрировано, что при использовании ИС-5-МН повышалась толерантность к физической нагрузке и удовлетворенность лечением. Достоверно уменьшались количество и длительность ангинальных приступов, что сопровождалось снижением ФК стенокардии. Терапия ПФ ИС-5-МН эффективно предупреждала приступы стенокардии и улучшала КЖ больных ИБС.

По мнению многих авторов, исследование КЖ должно входить в стандартный арсенал методов оценки результатов лечения при различных заболеваниях. Основными инструментами для изучения КЖ служат специализированные анкеты. При анкетированной самооценке пациенту предлагают заполнить специально разработанный опросник. Такой подход позволяет определить восприятие больным своего здоровья, его точку зрения на свои функциональные возможности, мнение о степени своего общего благополучия [9].

Цель настоящей работы — оценка влияния различных вариантов антиангинальной терапии нитра-

тами на КЖ больных с хроническими формами ИБС.

Материал и методы

В исследование вошли пациенты, последовательно поступающие в кардиологическое отделение ФГУ «ДВОМЦ Росздрава» в период 10.2004–08.2005, давшие согласие на участие в исследовании, и соответствующие таким критериям включения, как: СС напряжения, терапия нитратами не > 1 месяца до включения в исследование. Критериями исключения из исследования были: нестабильная стенокардия, тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на КЖ больного, длительная предшествующая терапия нитратами. В течение 3 месяцев наблюдения никто из больных не был из исследования.

В исследовании приняли участие 259 пациентов; из них 153 (59,1 %) мужчины и 106 (40,9 %) женщин; средний возраст больных — $62,6 \pm 3,4$ года. Из общего числа анкетированных больных работающие составили — 18,4 %, пенсионеры — 52,6 %, инвалиды — 29 %. Факторы риска (ФР) ССЗ имели все больные; наиболее распространенными были: артериальная гипертензия (АГ) — 65,6 %, дислипидемия (ДЛП) — 47,8 %, сахарный диабет (СД) — 12,7 %, курение — 18,3 % и ожирение — 10,8 %. Чаще наблюдалось сочетание нескольких ФР — 78,6 %. Симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-IV ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) зарегистрированы у 78 % пациентов, I ФК — у 22 % больных. ХСН диагностировали на основании клинических проявлений, результатов общеклинического и инструментального обследования; ФК определяли по показателям 6-минутной шаговой пробы.

При монотерапии отдавалось предпочтение ПФ нитратов — 22,9 %. В комплексном лечении ИБС применяли комбинацию нитратов с β -АБ — 64,6 %, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — 68,8 %, АК — 8,3 %.

Больные, использующие ПФ ИС-5-МН были объединены в I группу (n=130); пациенты, принимающие ИС-5-МН обычной формы высвобождения или изосорбида динитрат (ИСДН) умеренно пролонгированного действия, составили II группу (n=129) наблюдения. Группы больных были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. Исходные характеристики больных обеих групп представлены в таблице 1.

Из группы пациентов, лечившихся ПФ ИС-5-МН, были выделены три подгруппы. В подгруппе I А (n=42) ПФ ИС-5-МН, + ИАПФ, в подгруппе I Б (n=45) — β -АБ, в I В (n=43) — ПФ ИС-5-МН + β -АБ + ИАПФ. В указанных подгруппах проводилось исследование КЖ, соответствующее общему дизайну исследования.

Для оценки КЖ больных был применен метод анкетирования с использованием «Шкалы состояния пациента». Анкета составлена на основании Сиэтлского опросника КЖ больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire) [10,11] и предусматривала оценку КЖ, связанного со здоровьем в баллах от 1 до 10, где 1 балл — самое плохое самочувствие, которое пациент может себе представить; 10 баллов — самое хорошее самочувствие пациента. Всем исследуемым предлагалось ответить на ряд вопросов, включающих параметры, определяющие КЖ больных ИБС по нескольким направлениям: «Актив-

Таблица 1

Основные характеристики и ФР пациентов, включенных в исследование по группам*

Показатель	I группа (n=130)	II группа (n=129)
Возраст, годы	62,8±3,3	76/53
Мужчины/женщины	27 (20,8 %)	43 (33,1 %)
ХСН (по NYHA)	46 (35,3 %)	14 (10,8 %)
I ФК	65,8	48,1
II ФК	12,9	10,7
III ФК	17,9	62,4±3,4
IV ФК	77/5330 (23,3 %)	45 (33,5 %)
ФР (%)	43 (33,3 %)	11 (8,6 %)
АГ		
ДЛП		
СД	65,4	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	47,5	12,5
Курение	10,9	18,0

Примечание: * – для всех показателей обеих групп $p > 0,05$; ИМТ – индекс массы тела.

ность», «Повседневная жизнь», «Самооценка», «Психологический дискомфорт». Дизайн исследования состоял в определении самочувствия пациента по визуально-аналоговой шкале в разные временные промежутки: до лечения, после стационарного лечения, через 1 и 3 месяца после стационарного лечения. Данные о больном: анамнез заболевания, сердечно-сосудистые ФР, варианты терапии нитратами и сопутствующее лечение, документировал врач.

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica for Windows и Statistica v.6. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней $M \pm m$. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента; достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

Это исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по Этической экспертизе ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава».

Результаты и обсуждение

Распределение обследованных в I группе по ФК стенокардии в начале исследования было следующим: II ФК – 44 (33,8 %), III ФК – 36 (27,6 %), IV ФК – 50 (38,5 %) больных. Во II группе II ФК имели 52 (40,3 %), III ФК – 34 (26,4 %), IV ФК – 43 (33,3 %) больных.

Через 3 месяца терапии ПФ ИС-5-МН в I группе стенокардия I ФК была у 33 (25,4 %), II ФК – у 65 (50,0 %), III ФК – у 21 (16,1 %), IV ФК – у 11 (8,5 %) больных (рисунок 1), что свидетельствует о достоверном уменьшении ФК стенокардии в целом

по группе ($p < 0,001$). У пациентов II группы также имело место снижение ФК стенокардии; 16 (12,4 %) больных отмечали клинические симптомы, соответствующие I ФК, что в 2 раза меньше чем в I группе, где 33 (25,4 %) исследуемых перешли в I ФК. На 9,3 % возросло количество больных со II ФК. Статистически недостоверным во II группе было уменьшение числа больных с III ФК стенокардии (рисунок 2).

Динамика параметров, составляющих интегральную оценку КЖ («Активность», «Самооценка», «Повседневная жизнь», «Психологический дискомфорт») за период наблюдения, представлена в таблице 2.

Рост КЖ имеет место по всем оцениваемым направлениям в обеих группах. Наиболее существенно эти показатели изменились в I группе: показатели «Самооценки» увеличились через 3 месяца наблюдения на 3,7 балла; рост значений в уровне «Активность» и «Повседневная жизнь» был статистически достоверным и составил 2,8 и 1,6 балла, соответственно. Ощущения психо-эмоциональной стабильности до начала лечения оценены пациентами I группы лишь на $3,5 \pm 0,21$ балла, а через 3 месяца на $6,2 \pm 0,24$ балла, что свидетельствует о снижении степени выраженности психологического дискомфорта. Во II группе наблюдения наиболее значительно увеличились показатели в определениях «Активность» и «Психологический дискомфорт» – на 1,9 и 1,2 балла соответственно. Однако при-

Таблица 2

Показатели КЖ больных ИБС на фоне приема нитратов различных форм высвобождения

Показатели	До лечения		Через 1 мес.		Через 3 мес.	
	I группа (n=130)	II группа (n=129)	I группа (n=130)	II группа (n=129)	I группа (n=130)	II группа (n=129)
Активность	3,4±0,21	3,1±0,18	4,7±0,18	4,4±0,18	6,2±0,18*	5,0±0,18*
Повседневная жизнь	4,2±0,18	4,1±0,19	5,1±0,18	4,6±0,18	5,8±0,18*	4,8±0,18
Самооценка	3,8±0,21	3,7±0,19	5,6±0,18	4,0±0,18	7,5±0,16**	4,3±0,17
Психологический дискомфорт	3,5±0,21	3,5±0,20	4,4±0,21	4,5±0,19	6,2±0,24*	4,7±0,18*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями, ** – $p < 0,001$.

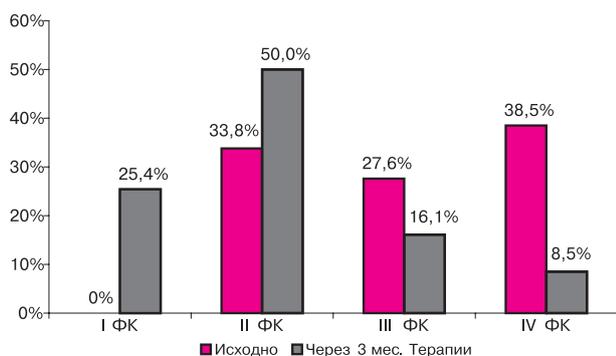


Рис. 1 Динамика ФК ИБС через 3 месяца терапии ПФ ИС-5-МН.

рост всех показателей у пациентов этой группы через 3 месяца был достоверно ниже, чем в I группе наблюдения ($p < 0,05$).

Изначально при заполнении анкеты суммарная оценка КЖ у пациентов I группы, составила в среднем $3,5 \pm 0,3$ балла, после лечения в стационаре $6,8 \pm 0,3$ балла. Через 1 месяц после стационарного лечения больные, продолжающие принимать ту же группу препаратов, оценивали свое самочувствие в среднем на $6,5 \pm 0,2$ балла. По-видимому, отрицательная динамика за этот период связана с эмоциональным и физическим дискомфортом в постстационарном периоде. Спустя 3 месяца от начала лечения эти же больные характеризовали свое самочувствие в среднем на $7,4 \pm 0,25$ балла, что свидетельствует о достоверном улучшении КЖ в сравнении с исходными значениями ($p < 0,001$). В группе пациентов, получающих ПФ ИС-5-МН, через 3 месяца терапии приверженность лечению препаратом составила 100 %.

Больные II группы изначально оценивали свое состояние на $3,3 \pm 0,3$ балла, после лечения в стационаре на $6,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$), через 1 месяц на $6,0 \pm 0,3$ и через 3 месяца на $6,1 \pm 0,2$ балла (рисунок 3).

Таким образом, статистически достоверное увеличение суммарной оценки КЖ происходит у пациентов обеих групп. Однако, к исходу 3 месяца терапии суммарная оценка КЖ у пациентов I группы достоверно выше на 13 % по сравнению с больными II группы. При исследовании

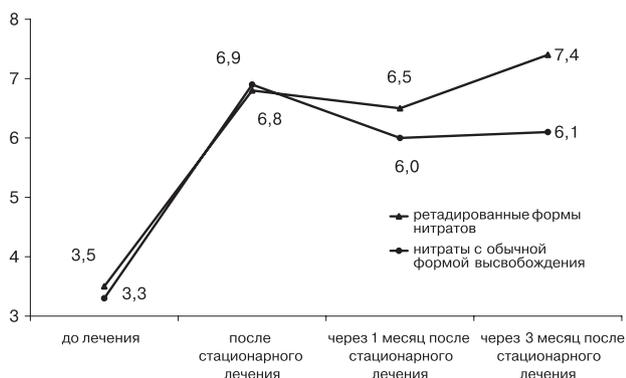


Рис. 3 Показатели КЖ больных, лечившихся различными формами нитратов в динамике.

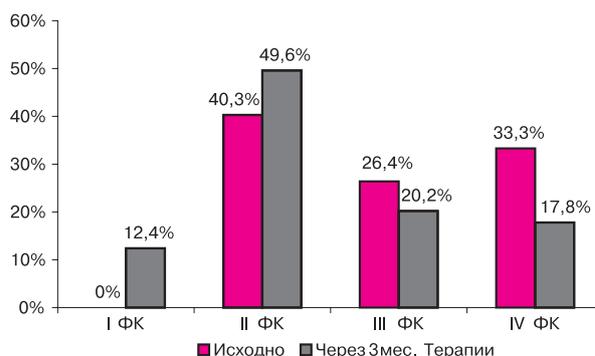


Рис. 2 Динамика ФК ИБС через 3 месяца терапии нитратами других форм высвобождения.

КЖ больных, использующих различные варианты сопутствующей терапии наибольший прирост интегральных показателей КЖ обнаружен в IA подгруппе, составив 66,6 %, в IB и IB – 50,5 % и 52,7 % соответственно. Оценка самочувствия по визуально-аналоговой шкале изменилась в IA подгруппе с $2,4 \pm 0,3$ до $7,3 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,001$); в IB – с $3,9 \pm 0,2$ до $8,0 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,001$) и в IB – с $3,2 \pm 0,3$ до $6,9 \pm 0,3$ баллов ($p < 0,001$) (рисунок 4). КЖ наиболее значительно изменилось в группе больных, получавших вместе с ПФ ИС-5-МН ИАПФ. Это, вероятно, связано с купированием признаков сопутствующей ХСН на фоне приема ИАПФ.

Использование ПФ ИС-5-МН в комплексной терапии хронических форм ИБС оправдано с точки зрения улучшения параметров КЖ. При 3-месячной терапии ПФ ИС-5-МН достоверно снижается ФК СС. По истечении 3 месяцев пациенты отмечают значительное улучшение КЖ, в то время как у больных, принимавших нитраты других форм высвобождения, КЖ улучшается не столь значительно. На фоне антиангинальной терапии ПФ ИС-5-МН вместе с купированием явлений психологического дискомфорта, растут показатели «Самооценки», «Активности» и «Повседневной жизни». Различные типы сопутствующей терапии оказывают неравноценное влияние на уровень КЖ у больных ИБС. Достаточно существенное улучшение КЖ наблюдается при одновременном назначении ПФ ИС-5-МН и ИАПФ.

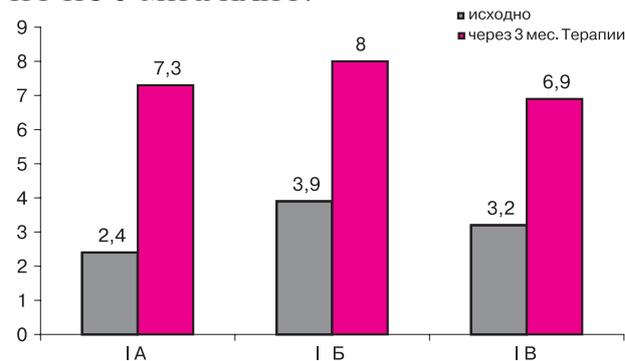


Рис. 4 Суммарная оценка КЖ больных, получающих различные варианты сопутствующей терапии.

Литература

1. Р. Г. Оганов, Ю. М. Поздняков, Ю. А. Карпов Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиология 2004; 10: 95–101.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва 2004; 28 с.
3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IV. Москва «ЭХО» 2003; 144–5.
4. Р. Г. Оганов, В. К. Лепяхин, С. Б. Фитилев и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9–15.
5. Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN). Кардиология 2003; 9: 4–7.
6. Ю.Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, Э. Ю. Нуралиев и др. Оценка клинической эффективности изосорбида-5-моонитрата с помощью парных велоэргометрических проб у больных со стабильной стенокардией напряжения. Кардиология 2005; 9: 11–5.
7. К.В. Попов, А. Д. Куимов Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне приема изосорбида-5-моонитрата в поликлинических условиях. Кардиология 2003;7:53–4.
8. А. Д. Куимов, К. В. Попов Антиангинальная терапия и качество жизни больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск тер профил 2003; 2(6): 32–5.
9. Л.И. Ольбинская, С. Б. Игнатенко Оценка ближайших и отдаленных результатов качества жизни больных ишемической болезнью сердца при лечении нитроглицерина. РКЖ 1999; 4: 69–72.
10. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. JACC 1995; 25(2): 333–41.
11. А. Л. Сыркин, Е. А. Печерина, С. В. Дриницина Валидизация методик оценки качества жизни у больных стабильной стенокардией. Клин мед 2001; 11: 22–5.

Поступила 23/06–2006

Нарушения локальной сократительной функции миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

З.О. Георгадзе, **И.Г. Фомина**, Н.Е. Гайдамакина, А.И. Фролова, Т.С. Варгина, А.Е. Васильева, Н.А. Галанина

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова на базе городской клинической больницы № 61. Москва, Россия

Local myocardial contractility disturbances in patients with coronary heart disease and Type 2 diabetes mellitus

Z.O. Georgadze, **I.G. Fomina**, N.E. Gaydamakina, A.I. Frolova, T.S. Vargina, A.E. Vasilyeva, N.A. Galanina

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

Цель. Изучить локальную сократительную функцию миокарда (ЛСФМ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. В исследование были включены 144 пациента. Больные были разделены на две группы: I группа – 70 больных ИБС + СД-2, II – 74 больных ИБС без нарушений углеводного обмена. Для изучения нарушений ЛСФМ всем больным была выполнена равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ).

Результаты. Зоны локальной дисфункции у больных ИБС + СД-2 имеют различную степень выраженности: от гипокинезии до акинезии и дискинезии. У больных ИБС + СД-2 в сравнении с больными ИБС без нарушений углеводного обмена количество зон с нарушенной ЛСФМ достоверно больше в обоих желудочках сердца.

Заключение. В связи с наличием в миокарде больных ИБС + СД-2 зон, сократимость которых снижена вследствие хронической ишемии и диабетической кардиопатии, целесообразна диагностика нарушений ЛСФМ обоих желудочков, а также оценка обратимости локальной дисфункции в условиях острой лекарственной пробы с нитроглицерином.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, локальная сократимость, равновесная радионуклидная вентрикулография.

Aim. To study local myocardial contractility (LMC) in patients with coronary heart disease (CHD) and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 144 patients: 70 with CHD and DM-2 (Group I), 74 with CHD only (Group II). To study LMC disturbances, all participants underwent balanced radioventriculography (BRVG).

Results. In patients with CHD and DM-2, LMC abnormalities varied from hypokinesia to akinesia and dyskinesia. In this group, comparing to participants with CHD only, the number of disturbed LMC zones was significantly greater in both left and right ventriculi.

Conclusion. In CHD and DM-2 patients, who demonstrate the presence of myocardial zones hypokinetic due to chronic ischemia and diabetic cardiopathy, LMC abnormalities of both ventriculi should be timely diagnosed. LM dysfunction reversibility should be assessed in acute nitroglycerin test.

Key words: Coronary heart disease, diabetes mellitus, local contractility, balanced radioventriculography.

В настоящее время в странах, достигших значительных успехов в борьбе с ишемической болезнью сердца (ИБС), больные сахарным диабетом (СД) являются единственной группой населения, в которой смертность от этой болезни незначительно снижается среди мужчин и увеличивается среди женщин [7].

СД 2 типа (СД-2) – основной и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ним смертности [26]. Наличие СД-2 сопряжено с повышенным риском возникновения всех форм ИБС, включая стенокардию, безболевую ишемию миокарда, инфаркт миокарда (ИМ), а также внезапную сердечную смерть [8,23].

Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее частых клинических проявлений функциональной неполноценности миокарда у больных СД [10,13,17]. Результаты многолетнего Фремингемского исследования показали увеличение риска развития хронической СН (ХСН) в 4 раза у мужчин и в 8 раз у женщин при наличии СД-2 [22]. При этом важную роль в развитии СН при СД играет декомпенсация СД.

Сочетание этих заболеваний не только утяжеляет течение каждого из них, но и приводит к быстрому развитию атеросклероза и сосудистых осложнений. Повышенный уровень триглицеридов в плазме крови больных СД-2 может способствовать ускоренному развитию атеросклероза. Риск развития атеросклероза при СД в ~ 4–5 раз выше, чем в среднем в популяции [6]. Прогрессирующее развитие атеросклероза при СД-2 обусловлено, с одной стороны, нарушением липидного обмена, а с другой – морфофункциональным изменением активности сосудистой стенки [14]. Особенно быстро развивается ИБС при СД-2, когда имеют место гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) на фоне резкого снижения липопротеидов высокой плотности (ЛВП).

Ведущая роль ранней сердечно-сосудистой смертности в ограничении продолжительности жизни у абсолютного большинства больных СД-2 позволила Американской кардиологической ассоциации причислить СД к ССЗ [21].

Синдром обратимой дисфункции, обусловленный гипернирующим и оглушенным миокардом в рамках хронической гипоперфузии, достаточно подробно изучен у больных ИБС [9,20,24,25], однако остаются неизученными проблема значения зон с локальной дисфункцией в снижении общей сократительной способности миокарда, а также влияние обратимости дисфункции миокарда на прогноз и дальнейшую тактику лечения больных ИБС в сочетании с СД-2.

Материал и методы

В исследование были включены 144 пациента. Больные были разделены на две группы: I группа – 70 больных ИБС + СД-2, II группа – 74 больных ИБС без нарушений углеводного обмена. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Среди больных I группы преобладали женщины, во II группе – мужчины. По возрасту, степени тяжести и длительности ИБС; функциональному классу (ФК) ИБС по классификации Канадской ассоциации кардиологов; стадии по классификации Стражеско-Василенко; ФК ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА); наличию ИМ в анамнезе, артериальной гипертензии (АГ), это были сопоставимые группы и достоверно не отличались.

Кроме общеклинических методов исследования в обеих группах больных изучение локальной сократимости миокарда (ЛСМ) проводилось методом равновесной радионуклидной вентрикулографии (РРВГ) на основе унифицированной 16 сегментарной модели левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ). При этом, сегменты, локальная фракция выброса (ЛФВ) которых по данным РРВГ составляла 1–25 % от максимальной, рассматривались как акинетичные, сегменты с ЛФВ 25–50 % – гипокинетичные, с ЛФВ от 0 и меньше – дискинетичные, а с ЛФВ > 50 %, как обладающие нормальной сократимостью (нормокинетичные). После регистрации исходных показателей ЛСМ больным выполняли повторную оценку показателей ЛСМ в условиях острой лекарственной пробы (ОЛП) с нитроглицерином (НГ) – через 30 мин после сублингвального приема 0,5–1 мг препарата. Больным ИБС + СД-2 РРВГ проводили в период компенсации углеводного обмена.

Результаты и обсуждение

Показатели ЛСМ имеют особое значение при изучении сократительной функции миокарда, т. к. локальная дисфункция вносит вклад в снижение общей фракции выброса (ОФВ). РРВГ позволяет определить ЛСМ в отдельных сегментах не только ЛЖ, но и ПЖ. Определение ЛСМ методом РРВГ является ценным в диагностике нарушений сократительной функции миокарда у пациентов с ИБС [4].

У больных I группы ЛСМ проанализирована в 1120 сегментах обоих желудочков, во II группе – в 1184 сегментах. Обращал внимание тот факт, что в миокарде больных с нормальной ОФВ ЛЖ – I группа (ФВ ЛЖ = 60,7±9,7); II группа (ФВ ЛЖ = 62,1±8,7), и ПЖ – I группа (ФВ ПЖ = 50,2±10,9); II группа (ФВ ПЖ = 55,8±10,2) желудочков у больных I и II групп выявлялись сегменты с нарушенной ЛСМ различной степени выраженности, что представлено в таблице 2.

У больных I и II групп в миокарде ЛЖ и ПЖ регистрировались зоны с нарушенной ЛСМ. Локальная дисфункция имела различную степень выраженности от гипокинезии до дис- и акинезии. У пациентов I группы количество зон с нарушенной ЛСМ было достоверно больше как в ЛЖ, так и в ПЖ в сравнении с пациентами II группы. Как показали проведенные ранее исследования, участки с нарушенной ЛСМ могут быть представлены как очагами постинфарктного кардиосклероза после перенесенного ИМ, так и зонами обратимой дисфункции, субстратом которых может быть гипернирующий миокард.

При этом следует отметить, что впервые при РРВГ у пациентов I группы были диагностированы зоны гипо- и акинезии. Однако лишь у 11 (15,7 %)

Таблица 1

Клиническая характеристика наблюдаемых больных

Клиническая характеристика	I группа (n=70) ИБС + СД-2	II группа (n=74) ИБС без нарушений углеводного обмена
Средний возраст (лет)	62,7±8,6	58±10
Мужчины Женщины	21 (30 %) 49 (70 %)	41 (55,4 %) 33 (44,6 %)
ИБС: стабильная стенокардия:		
I ФК	13 (18,6 %)	19 (25,7 %)
II ФК	32 (45,7 %)	34 (45,9 %)
III ФК	21 (30 %)	13 (17,6 %)
IV ФК	4 (5,7 %)	8 (10,8 %)
ИМ в анамнезе	11 (15,7 %)	14 (18,9 %)
АГ	21 (30 %)	19 (25,7 %)
ФК ХСН (NYHA):		
II ФК	24 (34,3 %)	36 (48,7 %)
III ФК	33 (47,1 %)	35 (47,3 %)
IV ФК	5 (7,1 %)	3 (4 %)
Стадия ХСН по классификации Стражеско-Василенко:		
I ст.	26 (37,1 %)	30 (40,5 %)
IIA ст.	38 (54,3 %)	39 (52,7 %)
IIБ ст.	4 (5,7 %)	4 (5,4 %)
III ст.	2 (2,9 %)	1 (1,4 %)
Длительность ИБС	6,95±5,8 лет	7,25±5,9 лет
Длительность СД-2	8±3,6 лет	-
Степень тяжести СД-2	легкой – 8 (11,4 %) средней – 52 (74,3 %) тяжелой – 10 (14,3 %)	-

больных I группы в анамнезе был ИМ, а количество зон с нарушенной ЛСМ в ЛЖ составил 271 сегмент (48,4 %), а в ПЖ – 309 сегментов (55,5 %), которые, по-видимому, представлены как участками постинфарктного кардиосклероза, так и зонами обратимой дисфункции. Нарушения сократимости в зонах, не подвергнутых инфаркту, более часто наблюдаются при наличии СД [16]. Таким образом, впервые у больных ИБС + СД-2 были диагностированы зоны нарушенной ЛСМ не только в ЛЖ, но и в ПЖ сердца.

У больных СД-2 нарушению общей и локальной сократительной способности при ишемизации миокарда способствует диабетическая кардиопатия [1,2,13,16,17]. Диабетическая кардиопатия как отдельное поражение встречается, по-видимому, нечасто, она может вносить существенный вклад в развитие СН, спровоцированной ИБС [1,2].

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) ЛЖ у больных СД свидетельствует о том, что ~ 50 % больных с транзиторным снижением ЛСМ не имеют гемодинамически значимых поражений коронарных

артерий [1]. Схожие результаты были получены в отделении кардиологии Эндокринологического научного центра РАМН: среди больных СД-2, имевших транзиторные нарушения ЛСМ ЛЖ сердца во время стресс-ЭхоКГ, у 30 % лиц отсутствовали гемодинамически значимые нарушения коронарного кровотока, оцененного с помощью коронароангиографии [1].

Таким образом, нарушение общей и локальной сократительной способности миокарда при ИБС + СД-2 обусловлено кардиальными и некардиальными причинами [1,2,13,17]. Коронарогенные и метаболические нарушения взаимно усугубляют энергетическую недостаточность миокарда, оказывают неблагоприятное влияние на его функциональное состояние.

При ИБС гипоксия миокарда может вызывать в кардиомиоцитах метаболические и функциональные изменения, направленные на снижение потребности клеток в кислороде и экономии энергетических ресурсов. В условиях хронической ишемии выделяют особые формы обратимых на-

Таблица 2

Показатели ЛСМ ЛЖ и ПЖ у больных I и II групп

	ЛЖ			ПЖ		
	I группа	II группа	p	I группа	II группа	p
Нормокинезия	289 (51,6 %)	364 (61,5 %)	0,05	249 (44,5 %)	330 (55,7 %)	0,04
Гипокинезия	230 (41,1 %)	209 (35,3 %)	0,02	215 (38,3 %)	188 (31,8 %)	0,05
Акинезия	41 (7,3 %)	19 (3,2 %)	0,03	94 (16,8 %)	72 (12,2 %)	0,03
Дискинезия	0	0	нд	2 (0,4 %)	2 (0,3 %)	нд

Примечание: p – показатель достоверности, нд – недостоверно.

Таблица 3

Показатели ЛСМ ЛЖ и ПЖ у больных I и II групп в условиях ОЛП с НГ

	ЛЖ			ПЖ		
	I группа	II группа	p	I группа	II группа	p
Нормокинезия	368 (65,7 %)	387 (65,4 %)	нд	303 (54,1 %)	349 (58,9 %)	0,04
Гипокинезия	162 (28,9 %)	187 (31,5 %)	0,04	175(31,3 %)	181 (30,6 %)	нд
Акинезия	30 (5,4 %)	18 (3,1 %)	0,05	82(14,6 %)	62(10,5 %)	0,02
Дискинезия	0	0	нд	0	0	нд

Примечание: p – показатель достоверности, нд – недостоверно.

рушений сократительной функции миокарда – «гибернация» и «оглушение» [9]. Информация о наличии в миокарде зон с обратимой дисфункцией миокарда впервые получены в 1982–1985гг. [19].

Особенностью жизнеспособного миокарда является сохранение клеточного метаболизма и резерва сократимости, позволяющие обнаружить их с помощью различных методов диагностики. Для выявления жизнеспособного миокарда в современной клинической практике используется стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом, добутамином или арбутамином [12] и методы радионуклидной диагностики с применением лекарственных проб [19]. Основным дифференциально-диагностическим критерием гибернации служит улучшение функции миокарда при восстановлении коронарного кровотока после хирургической реваскуляризации или под воздействием некоторых препаратов, в частности нитратов [20,24,25].

Проба с НГ позволяет безопасно оценить жизнеспособность миокарда в обоих желудочках сердца [5]. Улучшение перфузии миокарда приводит к восстановлению кинетики именно тех отделов, дисфункция которых является результатом только ограничения коронарного кровотока [18,24,25].

После регистрации исходных показателей ЛСМ у больных I и II групп повторно оценивались показатели ЛСМ в условиях ОЛП с НГ – через 30 мин после сублингвального приема 0,5–1 мг препарата. Прием лекарственных средств, уменьшающих ишемию тканей и снижающих гемодинамическую пред- и постнагрузку, должен был положительно отразиться на состоянии внутрисердечной гемодинамики и параметрах ЛСМ. ОЛП с НГ является классической для определения резервных способностей и обнаружения зон с обратимым

нарушением сократительной способности миокарда [5]. В условиях ОЛП с НГ у больных I и II групп отмечено изменение показателей ЛСМ ЛЖ и ПЖ (таблицы 3 и 4).

В условиях ОЛП с НГ у больных II группы отмечалось достоверно большее количество зон гипокинезии, тенденция к большему количеству зон акинезии ЛЖ, и достоверно меньшее количество зон нормокинезии, достоверно большее количество зон акинезии ПЖ по сравнению с больными I группы. В миокарде ПЖ у больных обеих групп исчезли зоны дискинезии.

Жизнеспособный миокард диагностируется на основании увеличения сократимости участков с исходной гипо- и акинезией, которые обладают инотропным резервом в ответ на инотропную стимуляцию [18]. При отсутствии прироста сократимости в ответ на инотропную стимуляцию речь идет о нежизнеспособном, рубцовом или некротизированном миокарде [3].

В условиях ОЛП с НГ у больных I группы (ИБС + СД-2) отмечалось достоверное улучшение показателей ОФВ ЛЖ и ПЖ и показателей ЛСМ (таблица 4).

Таким образом, в условиях ОЛП с НГ отмечено достоверное улучшение показателей общей и ЛСМ ЛЖ и ПЖ у больных I группы (ИБС + СД-2).

Изменение ФВ под воздействием нитратов определяется несколькими факторами, основными из которых являются функциональное состояние миокарда ЛЖ, а также морфологическое состояние и чувствительность эндотелия, определяющие дилатирующий эффект органических нитратов [11]. У больных I группы достоверно увеличилась ФВ как ЛЖ, так и ПЖ.

Улучшение показателей сократимости ЛЖ и ПЖ связано с наличием в миокарде зон с обратимой мио-

Таблица 4

Показатели общей и ЛСМ ЛЖ и ПЖ у больных I группы (ИБС + СД-2) в условиях ОЛП с НГ

Показатели	ЛЖ			ПЖ		
	До пробы с НГ	После пробы с НГ	p	До пробы с НГ	После пробы с НГ	p
ЧСС, уд/мин	83,8±16,8	84,7±9,9	нд	83,8±16,8	84,7±9,9	нд
ФВ, %	60,7±9,7	67,3±8,5	0,005	50,2±10,9	56,7±10,4	0,01
Нормокинезия	289 (51,6 %)	368 (65,7 %)	0,049	249 (44,5 %)	324 (57,9 %)	0,01
Гипокинезия	230 (41,1 %)	162 (28,9 %)	0,02	215(38,3 %)	163 (29,1 %)	0,03
Акинезия	41 (7,3 %)	30 (5,4 %)	нд	94 (16,8 %)	73 (13 %)	нд
Дискинезия	0	0		2 (0,4 %)	0	

Примечание: p – показатель достоверности, нд – недостоверно, ЧСС – частота сердечных сокращений.

кардиальной дисфункцией, восстанавливающих свое функционирование вследствие гемодинамического и антиишемического действия НГ, что ведет к уменьшению тканевой гипоксии, способствуя нормализации механики сокращения и расслабления миокарда. У больных ИБС + СД-2 в миокарде обоих желудочков при РРВГ в условиях ОЛП с НГ выявляли участки обратимой локальной дисфункции, представленные жизнеспособным миокардом. Положительная динамика ЛСМ ЛЖ и ПЖ в виде увеличения зон нормокинезии соответствует противоишемическому эффекту НГ и отражает «частичное или полное исчезновение миокардиальной дисфункции при восстановлении коронарного кровообращения, характерное для гибернирующего миокарда» [24,25]. Жизнеспособный миокард служит морфологическим субстратом, обуславливающим тактику дальнейшего ведения больных, определяя выбор между хирургическим

вмешательством или продолжением медикаментозной терапии [18].

Выводы

У всех больных ИБС + СД-2 с нормальной ОФВ ЛЖ и ПЖ сердца при РРВГ обнаружены зоны локальной дисфункции: гипокинезии, дис- и акинезии, но лишь 11 (15,7 %) из этих больных имели в анамнезе ИМ, и количество зон с нарушенной ЛСМ в ЛЖ составили 271 (48,4 %) сегмент, и в ПЖ – 309 (55,5 %) сегментов.

У больных ИБС + СД-2 количество зон с нарушенной ЛСМ достоверно больше в обоих желудочках сердца при сравнении с больными ИБС без нарушений углеводного обмена.

Зоны нарушенной ЛСМ диагностированы не только ЛЖ, но и в ПЖ сердца у больных ИБС + СД-2.

Литература

1. А. А. Александров Диабетическое сердце: схватка за митохондрии. *Cons Med* 2002; 5(9): 509–12.
2. А. А. Александров Статины и сахарный диабет: стабилизация «распадающихся» бляшек? *Cons Med* 2002; 5(9): 515–8.
3. М. Н. Алехин, В. П. Седов, Б. А. Сидоренко Возможности стресс-эхокардиографии в выявлении жизнеспособного миокарда. *Кардиология* 1999; 2: 86–91.
4. А. П. Алешкин Радионуклидная оценка функциональных свойств миокарда и внутрисердечной гемодинамики у больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Дисс канд мед наук. Москва 1992.
5. Д. А. Андреев Клинические аспекты применения инотропных препаратов гликозидной и негликозидной структуры. В кн. Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова Лекции по кардиологии. Москва «Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН» 2001; 1: 166–73.
6. И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев Эндокринология. Москва 2000; 632 с.
7. И. И. Дедов, М. В. Шестакова Сахарный диабет. Москва «Универсум Паблишинг» 2003; 455 с.
8. С. Г. Козлов, А. А. Лякишев Лечение ишемической болезнью сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *РМЖ* 2003; 11(9): 525–9.
9. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. *Форум: ИБС* 2000; 2: 2–4.
10. В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? *Тер архив* 2003; 10: 5–11.
11. Л. И. Ольбинская, Л. Б. Лазебник Донаторы оксида азота в кардиологии. Москва 1998; 172 с.
12. О. Г. Рудоманов Диагностическое и прогностическое значение нарушений общей и локальной сократимости левого желудочка при индуцировании ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000; 16 с.
13. Е. И. Соколов Диабетическое сердце. Москва «Медицина» 2002; 416 с.
14. Е. И. Соколов Сахарный диабет и атеросклероз. Москва «Наука» 1996; 404 с.
15. А. В. Стругинский, А. Б. Глазунов, А. А. Рейснер Коррекция нарушений систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с застойной сердечной недостаточностью с помощью пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата. *Кардиология* 2000; 6: 30–4.
16. С. Н. Терещенко, А. В. Голубев Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца). *Кардиология* 2003; 11: 106–10.
17. Ю. Л. Шевченко, Л. Л. Бобров, А. Г. Обрезан Диастолическая функция левого желудочка. Москва «ГЭОТАР-МЕД» 2002; 240 с.
18. В. И. Шумаков, Э. Н. Казаков, А. Ш. Хубутия Ишемическая кардиомиопатия: значение оценки жизнеспособного миокарда для определения показаний к аортокоронарному шунтированию или трансплантации сердца. *Груд и с-с хир* 1999; 6: 11–5.
19. Ayalew A, Marie PY, Menu P, et al. (201) Tl and (99m) Tc-MIBI retention in an isolated heart model of low-flow ischemia and stunning: evidence of negligible impact of myocyte metabolism on tracer kinetics. *Nucl Med* 2002; 43: 566–74.
20. Braunwald E, Kloner R. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146–9.
21. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–46.
22. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
23. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes metab rev* 1987; 3: 463–524.
24. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211–21.
25. Rahimtoola SH. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium. *Am J Cardiol* 1995; 75: 16–22.
26. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.

Поступила 26/01–2006

Принята к печати 28/12–2006

Влияние синусовой аритмии на показатели временной дисперсии интервала QT у практически здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца

П.Я. Довгалецкий, О.К. Рыбак, А.Н. Бурлака, Л.А. Каткова, Е.В. Лазарева,
Я.П. Довгалецкий, А.В. Сорокин

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава. Саратов, Россия

Sinus arrhythmia effects on QT dispersion parameters in healthy individuals and coronary heart disease patients

P.Ya. Dovgalevsky, O.K. Rybak, A.N. Burlaka, L.A. Katkova, E.V. Lazareva, Ya.P. Dovgalevsky,
A.V. Sorokin

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

Цель. Изучить влияние синусовой аритмии (СА) на количественные характеристики временной дисперсии реполяризации миокарда (dQT_t) в группах практически здоровых лиц (ПЗЛ) и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и возможность использования этого признака для диагностики ИБС.

Материалы и методы. Обследованы 94 практически здоровых лица в возрасте 19–60 лет, и 54 больных ИБС в возрасте 39–57 лет. Всем лицам, включенным в обследование, утром в состоянии физического покоя регистрировалась электрокардиограмма во II-ом стандартном отведении в течение 5 минут, которое и служило для измерения показателей variability ритма сердца (ВРС), длительности и дисперсии скорректированного интервала QT (dQT_c).

Результаты. Обнаружено различие средних значений dQT_c в диапазонах синусовой изометрии, умеренной и выраженной СА в группе ПЗЛ независимо от возраста. Предложен новый диагностический признак $dQT_c/RRVR$ (вариационный ранг интервала RR), для нормирования величины dQT_c по степени СА и частоте сердечных сокращений, который по диагностической значимости значительно превосходил показатели ВРС, длительности и dQT_c .

Заключение. Использование нормированной (по величине СА и ЧСС) dQT_t можно рассматривать как самостоятельный диагностический индекс ИБС, не зависящий от степени регулярности сердечного ритма. Чувствительность и специфичность нормированной dQT_t в диагностике ИБС значительно возрастает при ее использовании в комбинации с другими признаками.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, диагностика, дисперсия интервала QT, синусовая аритмия.

Aim. To study sinus arrhythmia (SA) effects on quantitative parameters of time myocardial repolarization dispersion (dQT_t) in healthy people and coronary heart disease (CHD) patients, as well to assess the potential of this predictor in CHD diagnostics.

Material and methods. In total, 94 healthy people aged 19–60 years, and 54 CHD patients aged 39–57 years, were examined. All participants underwent morning registration of rest electrocardiogram (ECG) in SII for 5 minutes, to measure heart rate variability (HRV), QT duration and dispersion.

Results. The difference between mean QT_c dispersions in diapasons of sinus isometry, moderate and manifested SA was observed, irrespective of age. A new diagnostic parameter, $dQT_c/RRVR$, was proposed for normalizing dQT_c according to SA severity and HR. The predictive value of this parameter was substantially greater than that of HRV characteristics, QT and QT_c duration and dispersion.

Conclusion. SA and HR-normalized dQT_t could be regarded as a diagnostic CHD index, independent of HRV characteristics. Sensitivity and specificity of normalized dQT_t in CHD diagnostics is increasing when combined with other parameters.

Key words: Coronary heart disease, diagnostics, QT dispersion, sinus arrhythmia.

Временная дисперсия реполяризации миокарда желудочков, в отличие от пространственной дисперсии, определяемой по 12-ти синхронно зарегистрированным отведениям электрокардиограммы (ЭКГ), вычисляется по коротким записям одного (чаще II) отведения ЭКГ.

Обычно используют 3–5 минутные записи кардиосигнала или фиксированное количество кардиоциклов [1–3].

Общепринятой методикой измерения пространственной дисперсии скорректированного интервала QT (dQTc) является процедура измерения (как правило «ручного») длительности интервала QT в одном и том же синхронно зарегистрированном кардиоцикле по всем 12-ти отведениям и определении его скорректированного значения по формуле Bazett HC 1920 ($QTc = QT \sqrt{RR}$) – деление измеренного QT на предшествующий ему интервал RR. dQTc вычисляется как разница между максимальным и минимальным по длительности интервалами QTc.

Для оценки временной dQT проводятся последовательные измерения длительности интервалов QT в каждом из текущих кардиоциклов. Для определения QTc и его дисперсии (dQTc) используется та же методика, что и при анализе пространственной дисперсии (dQTc).

Есть мнение, что появление дисперсии реполяризации миокарда у практически здоровых лиц (ПЗЛ) связано с синусовой аритмией (СА) [4]. На актуальность решения методических задач измерения и оценки интервала QTc и dQTc при наличии СА указывают многие авторы [3,5,6]. Это особенно важно учитывать при анализе QTc и dQTc по длительным записям ЭКГ (3–5 минут), когда вероятность появления выраженной СА очень велика не только у практически здоровых обследованных, но и у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [7].

В настоящее время изучено диагностическое значение оценки временной дисперсии реполяризации миокарда желудочков, определяемой на фоне СА для диагностики ИБС.

Целью работы было изучение влияния СА на количественные характеристики временной дисперсии реполяризации миокарда в группах практически здоровых лиц и больных ИБС и возможность использования этого признака для диагностики ИБС.

Материал и методы

Обследованы 94 практически здоровых лица в возрасте 19–60 лет (средний возраст $38,5 \pm 7,4$) и 54 больных ИБС в возрасте 39–57 лет (средний возраст $44,8 \pm 6,6$).

В группу ПЗЛ были включены 61 мужчина (средний возраст 31 ± 7) и 33 женщины (средний возраст 29 ± 5). Критерием отбора в группу ПЗЛ было: отсутствие указаний на перенесенные заболевания сердечно-сосудистой системы, характерных жалоб, изменений при физикаль-

ных методах исследования, измерении артериального давления и ЭКГ обследовании. У лиц > 45 лет дополнительно проводили стресс-тест по протоколу Bruce RA на тредмиле.

В группу больных ИБС вошли только мужчины, которым выполняли диагностическую коронароангиографию. Отобраны были только лица с гемодинамически значимыми ($\geq 75\%$) стенозами хотя бы одной коронарной артерии (КА).

Всем лицам, включенным в обследование, утром в состоянии физического покоя регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении в течение 5 минут, которое и служило для измерения показателей вариабельности ритма сердца (BPC), длительности и d интервала QT.

Измерение длительности интервалов RR_j, n и QT (с расчетом dQTc) проводили в автоматическом режиме с помощью технических и программных средств, разработанных совместно с фирмой «Микто-интех» (регистрационное удостоверение Росздрава № ФС 02262005/1537–05 от 07.04.05г, сертификат типа средств измерений Госстандарта РФ RU.C. 39.026.A № 21419 от 01.09.05г).

Учитывая, что в настоящее время отдельные авторы [2], фактически, измеряя временную dQT, используют обозначения, принятые для выражения пространственной дисперсии реполяризации миокарда желудочков (dQT), было предложено для обозначения реполяризации временной d использовать обозначение dQT_t, где t и будет означать временной характер процесса.

Для оценки степени СА по 5-минутным записям ритмограммы определяли величину вариабельности интервалов RR (DRR): $DRR = RR_{max} - RR_{min}$ [8,9].

Для изучения возможного участия вегетативной нервной системы (ВНС) в формировании СА изучались корреляционные связи между DRR и параметрами, характеризующими активность парасимпатического (ПВНС) и симпатического (СВНС) отделов ВНС, для определения которых были использованы временной и спектральный анализы интервалов RR. Для спектрального анализа интервалов RR использован параметрический метод построения спектра RR-ряда на основе авторегрессионной модели. Программа разработана в Саратовском НИИ кардиологии (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12 ноября 1998); она обеспечивает анализ в частотных диапазонах: высокочастотный (HF: 0,15–0,4Гц) и низкочастотный (LF: 0,04–0,15Гц), в которых вычислялась частотная мощность спектра. Кроме того, оценивалась общая спектральная мощность (TP) и уровень среднего значения интервалов RR (RRs) [10]. По данным временного анализа вычислялись: $pNN_{50}\%$ – процент количества пар последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс, полученный за весь период записи; $rMSSD$ – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними интервалами RR_j и RR_{j+1} [11].

Об увеличении влияний СВНС на ритм сердца свидетельствует снижение DRR, $rMSSD$, $pNN_{50}\%$, увеличение мощности LF и увеличение отношения LF/HF. Превалирование активности ПВНС отражается увеличением DRR, амплитуды HF участка спектра и $pNN_{50}\%$. Критерием стабилизации ритма сердца служит уменьшение $pNN_{50}\%$, что идентично усилению влияния высших центров управления на ритм сердца [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакетов программ SPSS.11.0 и STATISTICA.6.0. В связи с тем, что некоторые количествен-

Таблица 1

Корреляционная связь между ОСА и спектральными характеристиками ВРС

Группы обследованных	HF (мс ²)		LF (мс ²)		LF/HF	
	г	р	г	р	г	р
ПЗЛ (≤35 лет) D (RR) мс	0,83	0,0001	0,77	0,0001	-0,41	0,001
ПЗЛ (>35 лет) D (RR) мс	0,80	0,0001	0,82	0,0001	-0,17	0,45
ИБС D (RR) мс	0,6	0,001	0,78	0,0001	0,14	0,31

Примечание: г – коэффициент корреляции, р – достоверность связи между сравниваемыми признаками.

ные признаки, по своему распределению, отличались от нормального, данные представлены в виде доверительного интервала (ДИ, ±95 %) и медианы. Для сравнения двух групп по количественному признаку применяли параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (U-критерий Манна-Уитни) методы. Для анализа связи двух признаков использовали непараметрический метод Спирмена. Для сравнения трех групп использовали однофакторный дискриминантный анализ.

Результаты

Общепринятые критерии деления обследованных на группы в зависимости от выраженности СА сегодня нет [13, 14]. Механизм возникновения СА наиболее наглядно можно представить с позиций двухконтурной модели – система регуляции ритма сердца состоит из двух контуров – управляющего (центральный контур) и управляемого (автономный контур). Управляющий контур задает уровень функционирования синусового узла: частота сердечных сокращений сердца (ЧСС) и число степеней свободы автономного контура регулирования – предел колебаний ЧСС, т. е. разброс длительностей интервалов RR [15].

Когда уменьшаются центральные влияния на автономный контур, усиливается дыхательный компонент сердечного ритма. Усиление этого влияния приводит к увеличению недыхательного компонента синусового ритма.

Периодические колебания ЧСС (длительности интервалов RR) дыхательной природы (высокочастотные – HF) и недыхательной природы (низкочастотные – LF, VLF) формируют общую СА (ОСА). Вариационный размах (DRR) и отражает общую вариативность значений интервалов RR_j, n. Он вычисляется по разности максимального и минимального значений интервалов RR.

При анализе коротких выборок интервалов RR (до 100 RR) DRR обычно связывают с активностью ПВНС [8]. При анализе 5-минутных интервалокардиограмм на величину DRR могут оказывать влияние и медленные волны (LF, VLF) [15], и степень ОСА может быть результатом интерференции HF и LF периодических составляющих спектра.

Анализ собственного материала показал (таблица 1), что во всех группах обследованных величина D (RR) имеет положительную и достоверную корреляционную связь с HF и LF составляющими спектра. С величиной индекса LF/HF корреляционная связь оказалась достоверной только в группе молодых ПЗЛ. При этом увеличение отношения LF/HF приводит к уменьшению степени выраженности ОСА (г=-0,41; р<0,001). В группе ПЗЛ старшего возраста и больных ИБС эта связь оказалась недостоверной.

Помимо корреляционной зависимости было исследовано распределение абсолютных значений мощности спектральных составляющих TP, LF, HF и абсолютных значений величины ОСА отдельно по группам обследованных (таблица 2).

Степень ОСА достоверно уменьшается от группы молодых ПЗЛ к группе больных ИБС. Анализ динамики абсолютных значений изучаемых показателей по группам обследованных выявил определенные закономерности. Во-первых, TP оказалась наибольшей в группе молодых ПЗЛ, наименьшей – в группе больных ИБС. Это указывает на то, что степень вегетативного обеспечения процесса регуляции ритма сердца достоверно уменьшается как по мере старения организма, так и развития ИБС.

Во-вторых, «скорость» уменьшения мощности HF значительно опережает «скорость» уменьшения LF при переходе от одной группы обследованных к другой. Это в итоге приводит к росту величины ин-

Таблица 2

Средние значения (M±SD) величины ОСА и спектральных составляющих сердечного ритма в группах обследованных

Показатель	Группы обследованных		р	
	ПЗЛ (≤35 лет)	ПЗЛ (>35 лет)		
DRR, мс	279±108	225±104	174±81	<0,001
TP, мс ²	2877±1985	2140±2062	1153±959	<0,001
LF, мс ²	828±537	649±412	319±277	<0,001
HF, мс ²	977±828	628±568	241±198	<0,001
LF/HF	1,25±0,9	1,56±1,04	1,8±1,1	<0,01

Примечание: для оценки достоверности различий средних значений показателей использован однофакторный дискриминантный анализ.

Таблица 3

Зависимость средней величины ($M \pm SD$) dQT_{Tc} от степени выраженности СА

Группы обследованных и изучаемый показатель (в мс)	≤ 200	Степень выраженности СА в мс.		p
		201–290	> 290	
ПЗЛ (≤ 35 лет): dQT_{Tc}	$n=12 \ 44 \pm 9$	$n=27 \ 53 \pm 9,7$	$n=22 \ 75 \pm 19$	$< 0,001$
ПЗЛ (> 35 лет) dQT_{Tc}	$n=16 \ 45 \pm 11$	$n=9 \ 47 \pm 7$	$n=8 \ 72 \pm 39$	$< 0,008$
ИБС dQT_{Tc}	$n=38 \ 52 \pm 24$	$n=10 \ 59 \pm 10$	$n=6 \ 64 \pm 4$	$> 0,05$

Таблица 4

Средние значения ($M \pm SD$) длительности и dQT_{Tc} в различных группах обследованных

Показатели (мс)	ПЗЛ (≤ 35 лет)	ПЗЛ (> 35 лет)	Больные ИБС	p
QT_{Tc}	414 ± 16	414 ± 24	424 ± 25	$> 0,05$
dQT_{Tc}	59 ± 18	51 ± 24	55 ± 22	$> 0,05$

декса LF/HF, который вызван не абсолютным, а относительным увеличением активности СВНС.

Известно, что в состоянии покоя степень выраженности СА увеличивается по мере урежения ритма сердца [14], что равнозначно увеличению длительности среднего значения интервалов RR_j , n (RR ср.).

Проведенный анализ показал, что в группах молодых и пожилых ПЗЛ между величиной $RR_{ср}$ и D (RR) существует умеренная положительная корреляционная связь: $r=0,49$ ($p<0,001$) и $r=0,41$ ($p<0,02$), соответственно, а в группе больных ИБС она отсутствует ($p=0,06$). Причиной такого несоответствия является снижение тонуса обоих отделов ВНС и снижение лабильности синусового узла у больных ИБС [8]. Это приводит к рассогласованию нервного, ответственного за формирование ОСА, и гуморального, ответственного за средний уровень функционирования синусового узла (частота ритма), каналов регуляции ритма сердца при возможном одновременном урежении его ритма.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что в формировании ОСА, выраженной через величину D (RR), принимают участие оба отдела ВНС, при этом доля участия каждого из них может быть различной.

Расчет по данным, представленным в таблице 2, показал, что в среднем в группе молодых ПЗЛ доля участия в образовании ОСА больше у ПВНС – 54,1 % vs 45,9 % у СВНС. В группе пожилых ПЗЛ эти цифры оказались – 49,2 % и 50,8 % соответ-

ственно, а в группе больных ИБС – 43,0 % и 56,0 % соответственно.

Таким образом, можно считать, что в формировании ОСА у молодых ПЗЛ большую роль играет ПВНС, в группе пожилых ПЗЛ участие обоих отделов ВНС практически одинаковое, а в группе больных ИБС при формировании ОСА большая роль принадлежит СВНС.

Заслуживает внимания тот факт, что при изучении корреляции между D(RR) и pNN_{50} % была выявлена тесная достоверная связь ($r=0,77$; $p<0,001$) только в группе ПЗЛ, а у больных ИБС она отсутствует ($r=0,07$; $p>0,05$). Если учесть, что величина pNN_{50} % зависит от степени разброса соседних интервалов RR_j , RR_{j+1} (beat-to-beat), которая отражает активность ПВНС, а величина D(RR) у больных ИБС связана преимущественно с преобладанием активности СВНС, как это было показано выше, то отсутствие связи между D(RR) и pNN_{50} % у больных ИБС свидетельствует о рассогласовании нервных каналов регуляции – симпатического и парасимпатического.

Для количественного выражения степени ОСА, согласно литературным данным [16], были выбраны три диапазона: синусовая изометрия – D(RR) ≤ 200 мс, умеренно выраженная СА – D(RR) 201–290 мс и выраженная СА – D(RR) > 290 мс.

Однофакторный дискриминантный анализ обнаружил (таблица 3) достоверное различие средних значений dQT_{Tc} в диапазонах синусовой изометрии, умеренной и выраженной СА в группах ПЗЛ независимо от возраста. Тенденция увеличения dQT_{Tc} по мере нарастания величины D(RR) сохраняется во всех группах обследованных, но в группе больных ИБС она не имеет статистически значимого различия ($p>0,05$). Хотя корреляция между D(RR) и dQT_{Tc} в группе больных ИБС имеет положительное и достоверное значение ($p=0,031$).

Минимальная величина среднего ($M \pm SD$) значения dQT_{Tc} по всем группам обследованных имеет место при синусовой изометрии, а максимальная – при выраженной СА. Внутри групп с различной степенью СА отмечено (таблица 3), что при синусо-

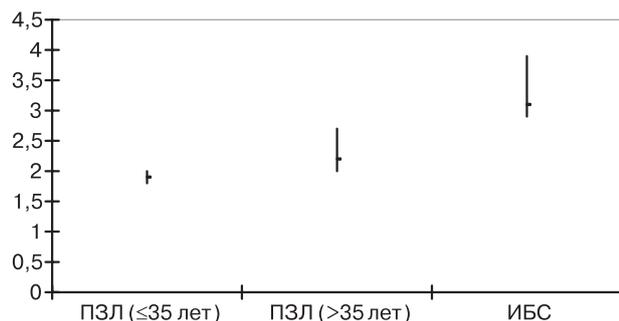


Рис. 1 Значения нормированной дисперсии временной реполяризации миокарда желудочков ($dQT_{Tc}/RRVR$) у ПЗЛ и больных ИБС.

вой изометрии максимальное среднее значение величины dQT_{tc} наблюдается у больных ИБС, а при выраженной СА – в группах ПЗЛ.

Анализ распределения величины длительности интервала QT_{tc} и его d отдельно по группам обследованных, и без учета степени СА, показал, что средние значения величины QT_{tc} и dQT_{tc} не имеют достоверного различия в зависимости от возраста и наличия ИБС (таблица 4). Полученный результат свидетельствует об отсутствии информационной ценности этих признаков в диагностике ИБС. Это, вероятно, связано с тем, что на длительность и d интервала QT_{tc} оказывают опосредованное влияние факторы, не контролируемые при обычном анализе. К ним можно отнести ОСА и среднюю длительность интервалов RR, каждый из которых принимает участие в формировании величины QT_{tc} и dQT_{tc} . Это участие строго индивидуально для каждого человека.

Чтобы нормировать величину dQT_{tc} по степени СА и ЧСС, было использовано отношение dQT_{tc} к вариационному рангу интервала RR ($RRVR$)= $DRR/RR_{ср}$. [17], который нормирует величину ОСА по среднему значению интервала RR_j , n . В итоге был получен новый диагностический признак: $dQT_{tc}/RRVR$.

Верхняя граница ДИ ($=2,0$ мс) у ПЗЛ (≤ 35 лет) совпадает с нижней границей ДИ ($=2,0$ мс) у ПЗЛ (>35 лет). В свою очередь, верхняя граница ДИ ($=2,7$ мс) у ПЗЛ (>35 лет) оказывается ниже нижней границы ДИ ($=2,9$ мс) больных ИБС (рисунок 1).

Сравнения средних значений предложенного показателя выявило их статистически достоверное различие между группами обследованных: ПЗЛ (≤ 35 лет) – $1,93 \pm 0,44$ мс и ПЗЛ (>35 лет) – $2,36 \pm 1,01$ мс ($p=0,005$); ПЗЛ (>35 лет) и больными ИБС – $3,53 \pm 1,9$ мс ($p=0,001$).

Для использования предложенного нормированного показателя временной дисперсии реполяризации миокарда желудочков, были определены его чувствительность и специфичность в диагностике ИБС.

По результатам многофакторного пошагового анализа, по диагностической значимости предло-

женный признак значительно превосходил показатели ВРС, длительность и дисперсию измеренного (QT_t , dQT_t) и скорректированного интервала QT_t (QT_{tc} , dQT_{tc}). Построение регрессионной модели для подбора наиболее информативной комбинации признаков показало, что наиболее важной суммой признаков служили: $dQT_{tc}/RRVR$, $dQT_t/RRVR$ и индекс LF/HF, что обеспечило диагностическое распознавание больных ИБС, имеющих гемодинамически значимый стеноз ($\geq 75\%$) хотя бы одной КА, с точностью до 85%. Чувствительность и специфичность при этом составили 78,8% и 72,2% соответственно.

Таким образом, оценка дисперсии временной реполяризации миокарда желудочков, в отличие от пространственной дисперсии, позволяет и в состоянии физического покоя, независимо от характера синусового ритма (синусовая изометрия, СА), диагностировать ИБС.

Выводы

По данным спектрального анализа 5-минутных записей ЭКГ выявлено, что величина ОСА является следствием интерференции дыхательных (HF) и медленных (LF) волн ритма сердца. Отношение LF/HF позволяет оценить долю участия ПВНС или СВНС в образовании ОСА у конкретного обследованного лица.

Степень ОСА оказывает влияние на формирование временной дисперсии реполяризации миокарда желудочков как у ПЗЛ, так и больных ИБС, что снижает ее диагностическую ценность в распознавании ИБС.

Есть основание полагать, что использование нормированной (по величине СА и ЧСС) временной дисперсии реполяризации миокарда желудочков может рассматриваться как самостоятельный диагностический индекс ИБС, не зависящий от степени регулярности сердечного ритма.

Чувствительность и специфичность нормированной временной дисперсии миокарда желудочков в диагностике ИБС значительно возрастает при ее использовании в комбинации с другими признаками.

Литература

1. И. В. Савельева, С. А. Бакалов, С. П. Голицын Стратификация больных с желудочковыми аритмиями по группам риска внезапной смерти. Кардиология 1997; 8: 82–96.
2. В. Н. Каретникова, С. Д. Бернс, Е. Н. Гуляева и др. Клиническая значимость и взаимосвязь замедленной желудочковой активности, продолжительности интервала QT и его дисперсии у больных инфарктом миокарда на госпитальном этапе. Вест аритмол 1999; 11: 19–22.
3. Л. М. Макаров, И. И. Киселева, В. В. Долгих и др. Оценка интервала QT у детей и подростков 0–17 лет. Кардиология 2006; 2: 37–41.
4. Lee KW, Klingfield P, Okin PM, Dower GE. Determinants of precordial QT dispersion in normal subject. J Electrocardiol 1998; 31: 128–33.
5. Martin A, Perry J, Robinson J, et al. Calculation of QTc duration variability in the presence of sinus arrhythmia. Am J Cardiol 1995; 72(1): 950–2.
6. Garson A. How to measure the QT interval – what is normal? Am J Cardiol 1993; 26: 14B-6.
7. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978; 2: 52–3.
8. Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Москва «Наука» 1984; 221 с.
9. И. А. Овсянгер К вопросу о клинической оценке ритмической деятельности синоаурикулярного узла в норме и патологии. Вильнюс 1970; 162–70.

10. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the North American Society of pacing and electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17: 354–81.
11. О. Б. Степура, О. Д. Остроумова, И. Т. Курильченко, О. И. Панагриева Оценка автономной регуляции сердечного ритма методом анализа вариабельности интервалов RR (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов). Клин мед 1997; 4: 57–9.
12. А. П. Иванов, И. А. Эльгардт, Н. С. Слобнякова Вегетативный баланс, вариабельность и нарушение сердечного ритма у больных, перенесших инфарктом миокарда. Тер архив 2001; 12: 49–52.
13. М. М. Копман, В. М. Тихоненко Характеристики суточной динамической ЭКГ здорового человека. Вестн аритм 1997; 6: 55–61.
14. А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский Спортивная кардиология. Ленинград «Медицина» 1989; 463 с.
15. Р. М. Баевский, А. П. Берсенева Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. Москва «Медицина» 1997; 235 с.
16. С. З. Клецкин Математический анализ ритма сердца. Москва 1979; 116 с.
17. Ю. П. Никитин, А. А. Кузнецов, С. К. Малютина, Г. И. Симонова Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов QT и RR в общей популяции Новосибирска. Кардиология 2002; 2: 76–83.

Поступила 08/09–2006
Принята к печати 14/11–2006

Взаимосвязь переносимости физической нагрузки с показателями свободно-радикального окисления и нитроксидэргической системы у больных нестабильной стенокардией при лазерном облучении крови

В.В. Белов, У.В. Харламова

Государственная медицинская академия. Челябинск, Россия

Physical stress tolerance, free radical peroxidation and nitroxidergic system in patients with unstable angina undergoing laser blood radiation

V.V. Belov, U.V. Kharlamova

State Medical Academy. Chelyabinsk, Russia

Цель. Изучить влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на показатели нитроксидэргической системы, процессы свободнорадикального окисления (СРО), толерантность к физической нагрузке (ТФН) у больных нестабильной стенокардией (НС) в зависимости от статуса сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. Обследованы 100 мужчин (средний возраст $53 \pm 1,0$ лет) с НС. Пациенты рандомизированы в 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и лечению. В группе вмешательства ($n=49$) использовали НИЛИ, в группе сравнения ($n=51$) – плацебо. В группу контроля включили 28 практически здоровых мужчин сопоставимого возраста. Начало курса НИЛИ – 2 сутки с момента госпитализации, курс – 7 процедур. Показателей СРО, нитроксидэргической системы, липидограммы исследовали на 2 и 9 сутки. ТФН оценивали на 9 сутки и через 3 месяца с помощью теста с 6-минутной ходьбой.

Результаты. Под действием НИЛИ у больных НС произошло достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена, нормализация содержания ТБК-продуктов, повышение уровня нитритов. Лазерная терапия больных НС сопровождалась достоверным повышением ТФН в изученных группах независимо от статуса ССЗ в анамнезе.

Заключение. Включение в комплексное лечение больных НС лазеротерапии эффективно, безопасно, существенно оптимизирует лечение НС, что определяет целесообразность ее использования при указанной форме ИБС.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, свободнорадикальное окисление, нитроксидэргическая система, толерантность к физической нагрузке, низкоинтенсивное лазерное излучение.

Aim. To investigate low-energy laser radiation (LELR) effects on parameters of nitroxidergic system and free radical peroxidation (FRP), as well as on physical stress tolerability (PST), in patients with unstable angina (UA) and various cardiovascular disease (CVD) status.

Material and methods. The study included 100 men with UA (mean age $53 \pm 1,0$ years). The patients were randomized into two groups, comparable by age, gender, cardiovascular anamnesis, and treatment received. The intervention group ($n=49$) was administered LELR, the comparison group ($n=51$) – placebo intervention. The control group included 28 healthy men of the same age. LELR course started at Day 2 after hospitalization, and included 7 sessions. FRP and nitroxidergic system parameters, together with lipid profile, were assessed at Days 2 and 9. PST was assessed in 6-minute walk test (WT) at Day 9 and 3 months later.

Results. In UA patients, LELR was associated with significant decrease in atherogenic lipid profile parameters, TBA product level normalization, and increase in nitrite levels. Laser therapy was also associated with significant improvement of PST, regardless of CVD status in anamnesis.

Conclusion. Adding laser therapy to complex treatment of UA patients could be recommended as an effective, safe, and UA treatment-optimizing intervention.

©Коллектив авторов, 2006
e-mail – MD-Belov@mail.ru
Тел.: 8(351) 772- 80-22

Key words: Unstable angina, free radical peroxidation, nitroxidergic system, physical stress tolerance, low-energy laser radiation.

Совершенствование методов лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжает оставаться одним из актуальных аспектов кардиологии в связи с непрерывным нарастанием заболеваемости, высокими показателями инвалидизации и смертности больных [12]. В настоящее время модифицированным (прежде всего окисленным) липопротеинам низкой плотности (ЛНП) приписывается ключевая роль на всех этапах атерогенеза. Одним из факторов, способствующих повышенному образованию окисленных ЛНП (оЛНП), является супероксиданион, образующийся в избытке на фоне угнетения антиокислительной системы (АОС) у больных нестабильной стенокардией (НС) [8]. Супероксиданион взаимодействует с оксидом азота (NO), образуя пероксинитрит, стимулирующий воспалительные процессы в сосудах, перекисное окисление липидов (ПОЛ), ослабляющий механизмы защиты от других свободных радикалов, что способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), играющей важную роль в патогенезе НС [3]. Результаты изучения процессов свободнорадикального окисления (СРО) и системы L-аргинин-NO в их взаимодействии у больных НС немногочисленны и противоречивы [8,10]. Значительный положительный опыт использования низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) открывает возможности применения его у больных ИБС. Воздействие НИЛИ на кровь сопровождается рядом терапевтических эффектов: анальгезирующим, антиаритмическим, антигипертензивным, что связывают с улучшением функции эндотелия, реологических свойств крови, микроциркуляции (МЦ), активацией АОС, повышением резистентности организма [15]. Несмотря на широкое использование НИЛИ в клинике, преобладает эмпирический подход в обосновании указанного метода лечения. Многие механизмы действия и пути реализации лечебного действия НИЛИ до сих пор остаются нераскрытыми, обсуждаются возможные первичные акцепторы энергии гелий-неонового лазерного излучения – молекулы ферментов антиокислительной защиты, восстановленный гемоглобин, ферменты дыхательной цепи, циклические нуклеотиды, NO-синтазы [2,7,13]. Оценка влияния НИЛИ на показатели СРО, нитроксидэргической системы, толерантности к физической нагрузке (ТФН) у больных НС неоднозначна. Комплексный анализ обоих звеньев единой системы, функционирующей на основе производства активных кислородных метаболитов, ТФН у больных НС при НИЛИ практически отсутствует.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния НИЛИ на кровь на показатели нитроксидэргической системы, процессов СРО, ТФН у

больных НС в зависимости от статуса сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

Источниковая популяция – пациенты, поступившие в кардиологическое отделение ГКБ № 8 г.Челябинска в период 2004–2005 гг. Критерии включения в исследование: клинические признаки НС, возраст 40–65 лет, мужской пол, информированное согласие на участие в исследовании; критерии исключения: лабораторные, инструментальные признаки инфаркта миокарда на момент поступления, аритмии (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальные тахикардии, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада II и большей степени, желудочковая экстрасистолия III и большей градации по Lown B 1971) на момент поступления, хроническая сердечная недостаточность ПА стадии и выше, онкозаболевания, острые инфекции, анемия, геморрагические диатезы, внутрисосудистый гемолиз, психические заболевания [11]. В исследовании участвовали 100 мужчин (средний возраст $54 \pm 1,0$ лет) с НС. Все больные были сопоставимы по возрасту, полу, сердечно-сосудистому анамнезу и получали стандартную терапию [9]. Методом сплошной выборки с помощью генератора случайных чисел пациенты рандомизированы в 2 группы. В группе вмешательства ($n=49$) проводили внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК), в группе сравнения ($n=51$) – плацебо-вмешательство. Эффект плацебо обеспечивался введением плацебо-световода в кубитальную вену, без подключения генератора лазерного излучения. В группу здорового контроля включили 28 практически здоровых мужчин сопоставимого возраста.

Сроки начала курса лазеротерапии – 2 сутки с момента госпитализации; длительность курса – 7 ежедневных процедур; экспозиция излучения – 30 минут на 1 процедуру. Для ВЛОК использовали аппарат АЛОК-1 (длина волны 630 нм, мощность излучения на выходе световода 1 мВт).

Биохимические исследования у пациентов обследуемых групп проводили на 2 и 9 сутки. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), продуктов, дающих позитивную реакцию с тиабарбитуровой кислотой (ТБК-позитивных продуктов) определяли в соответствии с методическими рекомендациями [14].

Для исследования концентрации метаболитов NO – нитритов (NO₂), нитратов (NO₃) сыворотки крови использовали известный метод [4].

ТФН оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6-мх) на 9 сутки и через 3 месяца после выписки из стационара.

Результаты обрабатывали, используя пакет программ “Statistica” 6,0. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), стандартная ошибка среднего (m). Оценка нормальности распределения показателей осуществлялась по критерию χ^2 и проверкой статистической гипотезы равенства нулю асимметрии и эксцесса. Анализ проводили на основе допущения, что все пациенты получали лечение (intention-to-treat analyses). Для пар-

Таблица 1

Динамика показателей липидограммы, нитроксидаэргической системы, СРО (M±m)

Показатели	Группа вмешательства (n=49)		Группа сравнения (n=51)		Группа контроля (n=28)	p ₃
	2 сутки	9сутки	2 сутки	9сутки		
ОХС, ммоль/л	5,41±0,21*	4,90±0,21**	5,51±0,26*	5,92±0,29	5,01±0,03	p ₃ <0,001
ТГ, ммоль/л	2,10±0,19*	1,61±0,12**	1,91±0,11*	1,81±0,15	1,27±0,06	p ₃ >0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10±0,02	1,21±0,03	1,17±0,02	1,15±0,02	1,17±0,04	p ₃ >0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,41±0,21*	2,88±0,20**	3,71±0,25*	4,10±0,26	3,70±0,22	p ₃ <0,05
ТБК, нМ/мл	4,17±0,13*	3,57±0,11**	3,83±0,11*	4,13±0,17	3,56±0,13	p ₃ <0,05
NO ₃ , ммоль/л	17,6±1,85	25,13±2,13**	13,7±1,50	22,23±1,17**	15,82±2,41	p ₃ >0,05
NO ₂ , ммоль/л	8,16±0,52*	12,31±0,63**	9,56±0,55*	9,53±0,49	12,00±6,99	p ₃ <0,05

Примечание: * - различия показателей достоверны у больных обеих групп на 2 сутки и в контроле (p<0,05); ** - различия показателей достоверны внутри групп на 2 и 9 сутки (p<0,05); p₃ - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения на 9 сутки.

ных сравнений средних применяли критерии Стьюдента, множественных — дисперсионный анализ. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели липидограммы, нитроксидаэргической системы, СРО у пациентов обследованных групп представлены в таблице 1.

По результатам исследования выявлено, что у всех обследованных больных до начала лечения концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛНП были достоверно выше таковых в группе контроля. На 9 сутки в группе сравнения уровни вышеуказанных параметров достоверно не отличались от таковых на 2 сутки, в то время как в группе вмешательства отмечено достоверное снижение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛНП, в сравнении с результатами исследования концентраций липидов до начала лечения. Статистически значимых отличий концентраций ХС ЛВП в группах не выявлено.

При изучении показателей системы СРО в обеих группах до начала лечения отмечено достоверное увеличение уровня ТБК в сравнении с группой здорового контроля. На 9 сутки в группе сравнения концентрации ТБК достоверно не отличались от таковых на 2 сутки. В группе вмешательства произошло достоверное снижение уровня ТБК на 9 сутки. При оценке показателей конечных метаболитов NO статистически значимая разница концентраций нитратов в группах отсутствовала. Концентрации нитритов до начала лечения в обеих группах оказались ниже, чем в группе контроля. На 9 сутки наблюдали достоверное повышение содержания нитри-

тов в группе вмешательства. Достоверные изменения концентрации нитритов в группе сравнения на 9 сутки отсутствовали.

По данным 6-мх на 9 сутки результаты в группах достоверно не различались — 340±5,6м и 328±6,1м (p>0,05); через 3 месяца показатели 6-мх оказались достоверно выше по сравнению с данными на 9 сутки независимо от лазеротерапии — 455±6,9м и 390±5,8м (p<0,05). Прирост показателей 6-мх через 3 месяца в группе вмешательства достоверно выше, чем в группе сравнения (p<0,05). На ТФН оказали влияние, как фактор времени, так и НИЛО. В таблице 2 представлены результаты 6-мх у больных НС в зависимости от статуса ССЗ на момент госпитализации.

Средние величины ТФН в группах с лазеротерапией достоверно выше показателей ТФН у больных НС без лазеротерапии независимо от статуса ССЗ в анамнезе.

Случаев ухудшения течения НС на фоне лазеротерапии зафиксировано не было. Выявленное снижение атерогенных показателей липидного обмена под действием НИЛИ, по мнению ряда авторов, может быть связано с улучшением функционирования липид-транспортной системы, возможным устранением блокады рецепторного транспорта ЛНП, быстрым удалением оЛНП макрофагами, активированными НИЛИ [6,7].

После курса НИЛИ произошло снижение интенсивности окислительного стресса. Ранее в работах было показано, что НИЛИ не оказывает влияния на показатели системы ПОЛ-АОС, что может быть обусловлено разной степенью отклонения ис-

Таблица 2

Средние значения ТФН у больных НС в зависимости от статуса ССЗ в анамнезе и лазеротерапии (M±m)

Статус ССЗ в анамнезе	Группа вмешательства (n=49)		Группа сравнения (n=49)		p
	9 сутки (м/6-мин)	3 месяца (м/6-мин)	9 сутки (м/6-мин)	3 месяца (м/6-мин)	
ИБС+ГБ	342,8±4,4 (n=37)	435,6±9,7* (n=36)	338,3±7,2 (n=36)	377,1±8,0* (n=34)	p<0,001
ИБС	345,8±12,9 (n=7)	435,7±25,9* (n=6)	322,0±7,4 (n=5)	326,0±14,4 (n=5)	p<0,05
ГБ	352,5±9,7 (n=3)	460,2±13,4* (n=3)	335,0±15,0 (n=7)	385,0±5,0 (n=6)	p<0,05
Без ИБС и ГБ	340,7±18,6 (n=2)	490,0±17,4 (n=2)	333,9±6,8 (n=3)	370,0±10,2 (n=3)	

Примечание: * - различия показателей достоверны внутри групп на 9 сутки и через 3 месяца (p<0,05); p - достоверность различий между группами вмешательства и сравнения через 3 месяца; ГБ — гипертоническая болезнь.

ходных показателей ПОЛ-АОС от нормальных значений при различных формах ИБС [1]. Уменьшение содержания ЛНП, наряду со снижением активности СРО, сокращает способность ЛНП окисляться и оказывать повреждающее действие на эндотелий, препятствует разрушению NO, деградации его до пероксинитрита [5]. Увеличение концентрации метаболитов NO может быть обусловлено распадом нитрозильных комплексов гемоглобина при лазерном облучении с высвобождением NO, стимуляцией индуцибельной NO-синтазы [2,13]. Повышение ТФН, в известной мере, связано с улучшением функции эндотелия, снижением интенсивности окислительного стресса. В свою очередь, нормализация показателей СРО, нитрокси-дэргической системы приводит к устранению дефицита поступления в клетки полиеновых жирных кислот (ЖК) вследствие уменьшения блокирования их транспорта. Компенсация дефицита полиеновых ЖК приводит к оптимизации физико-химических свойств клеточной мембраны с последующим восстановлением адекватного энергообеспечения кардиомиоцита, оптимизации простагландин-тромбоксанового обмена, торможению адгезии и агрегации тромбоцитов, улучшению МЦ, расширению коронарных сосудов и увеличению коронарного кровотока, значительному повышению амплитуды и скорости сокращения сердца,

эффективной плотности капилляров, следствием чего является рост ТФН [6,8,15]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о положительном влиянии лазеротерапии на ТФН у больных НС, которое проявилось во всех изученных группах с указанным заболеванием независимо от статуса ССЗ в анамнезе, что определяет целесообразность использования НИЛИ при указанной форме обострения ИБС.

Выводы

У больных НС под действием внутривенной лазеротерапии показано достоверное снижение атерогенных показателей липидного обмена: ОХС, ХС ЛНП, ТГ.

Установлено увеличение концентрации нитритов после курса внутривенной лазеротерапии.

Происходит нормализация содержания ТБК-продуктов под влиянием ВЛОК у больных НС.

После курса НИЛИ у больных НС доказан достоверный прирост показателей 6-мх. Увеличение ТФН после курса лазеротерапии у больных НС проявляется в течение 3 месяцев и не зависит от сердечно-сосудистого анамнеза.

Включение в комплексное лечение больных НС лазеротерапии эффективно, безопасно, существенно оптимизирует лечение указанного заболевания.

Литература

1. Белов В.В., Волчегорский И.А., Лозовая Л.П. Динамика клинико-функциональных и биохимических показателей у больных инфарктом миокарда при лазеротерапии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(часть 2): 63-6.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. Гуанилатциклаза и NO-синтаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения. Лазер мед 1997; 1(2): 39-42.
3. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. Кардиология 1996; 11: 4-16.
4. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. Клинический журнал 1994; 6: 19-20.
5. Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2002; 4: 58-67.
6. Карягина И.Ю., Эмануэль В.Л. Последствия нарушений транспорта липопротеинов (атеросклероз, метаболический синдром – новый взгляд клинической химии). Санкт-Петербург «СПбГМУ» 2001; 47 с.
7. Клебанов Г.И., Крейнина М.В., Поланова Е.А. К вопросу о механизме лечебного действия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения. Бюлл экспер биол мед 2002; 131(3): 286-9.
8. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-61.
9. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Москва 2004; 24 с.
10. Марков Х.М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов. Кардиология 2005; 6: 87-95.
11. Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. Москва НПЛЦ «Техника» 2003; 32 с.
12. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
13. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., К.Д.Казаринов Оксид азота, гемоглобин и лазерное излучение. Вестник РАМН 2000; 4: 48-51.
14. Показатели липидного обмена в сыворотке крови практически здорового населения, проживающего в Южно-Уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям. Методические рекомендации. Челябинск 2002; 48 с.
15. Попов К.В. О механизмах реализации клинических эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии при ишемической болезни сердца. Бюлл СО РАМН 2005; 117(3): 21-5.

Поступила 10/07-2006
Принята к печати 14/11-2006

Клиническое значение повышенных уровней аполипопротеина-В при ишемической болезни сердца

С.А. Патарая, Д.В. Преображенский

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Clinical role of increased apolipoprotein B levels in coronary heart disease

S.A. Pataraya, D.V. Preobrazhensky

Educational and Research Medical Center, RF President Administration. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническое значение сыровоточных концентраций аполипопротеина-В (апо-В) при ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. 122 больных (средний возраст $49,7 \pm 7,1$ лет) прошли клинико-инструментальное обследование в связи с подозрением на ИБС. Диагноз основан на анамнестических данных, результатах нагрузочных проб и коронароангиографии. Концентрацию апо-В определяли иммуноферментным методом.

Результаты. У женщин чувствительность повышенных концентраций апо-В ниже, чем у гиперхолестеринемии (ГХС), однако специфичность обоих показателей практически одинаковая. У мужчин в целом ГХС превосходит повышенные концентрации апо-В по чувствительности и специфичности.

Заключение. Установлены существенные различия в чувствительности и специфичности повышенных концентраций апо-В у женщин и мужчин с подозрением на ИБС, а также у различных категорий мужчин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, концентрация аполипопротеина В, чувствительность и специфичность.

Aim. To investigate clinical role of serum apolipoprotein B (apo B) levels in coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 122 patients (mean age $49,7 \pm 7,1$ years) with possible CHD diagnosis, who underwent clinical and instrumental examination. The diagnosis was confirmed by anamnesis data, stress tests and coronary angiography results. Apo B concentration was measured by immune-enzyme method.

Results. In women, sensitivity of elevated apo B levels was lower than that of hypercholesterolemia (HCH); nevertheless, specificity of both parameters was similar. In men, HCH was more sensitive and specific than increased apo B levels.

Conclusion. Substantial differences in sensitivity and specificity of increased apo B levels were observed in women and men with possible CHD, as well as in various groups of men.

Key words: Coronary heart disease, apolipoprotein B concentration, sensitivity and specificity.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти населения промышленно развитых стран мира. В 2001г от ишемической болезни сердца (ИБС) в мире умерли 7,1 млн. человек, а к 2020г эта цифра достигнет предположительно 11,1 млн. человек [1]. Одним из основных факторов риска (ФР) ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (КА) является дислипидемия, связанная с повышенными уровнями липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности.

О содержании ЛНП в крови обычно судят по уровню в плазме или сыворотке входящего в их состав холестерина (ХС). Однако разработаны весьма чувствительные иммунохимические методы, позволяющие определить концентрации основного белкового компонента ЛНП – аполипопротеина-В (апо-В) [2,3]. В настоящее время к методам, применяемым для определения концентрации апо-В, относятся электрофорез в натрий додецил-сульфат-полиакриламидном геле (sodium dodecyl sulphat polyacrylamide gel electrophoresis; SDS-PAGE), им-

муноблоттинг и проба с ферментосвязывающим иммуносорбентом (Enzyme-linked immunosorbant assay; ELISA).

Показано, что повышенные концентрации апо-В являются более чувствительным и специфическим показателем наличия ИБС, чем уровни ХС ЛНП и других плазменных липидов и липопротеидов. Эти данные были впоследствии подтверждены другими исследователями [4–7]. Однако не удалось выявить достоверных различий в средних концентрациях апо-В в плазме или сыворотке крови между больными ИБС, обусловленной стенозирующим атеросклерозом КА, и больными с ангиографически неизменными КА.

Целью исследования явилось изучение клинического значения сывороточных концентраций апо-В, определяемого иммуноферментным методом, при ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 122 больных в возрасте 28–63 лет (средний возраст $49,7 \pm 7,1$), подвергшихся комплексному клинико-инструментальному обследованию по поводу болей в грудной клетке, напоминающих стенокардию. У всех больных были выявлены основные ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определены концентрации апо-В, общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ). Критериями исключения служили острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, мозговой инсульт в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа; первичные гиперлипидемии (ГЛП); ГЛП, связанные с алкоголизмом, гипотиреозом, заболеваниями печени и почек; применение гиполлипидемических препаратов; онкологические и другие заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Среди больных – 92 мужчины и 30 женщин. ИБС диагностировали на основании клинико-anamnestических данных, результатов проб с физической нагрузкой и коронароангиографии (КАГ) или у лиц с ИМ в анамнезе.

На основании результатов КАГ больные были разделены на 3 группы: I группа с поражением одной КА – 13 мужчин и 14 женщин; II группа с поражением 2 КА – 18 мужчин и 1 женщина; III с поражением 3 КА – 25 мужчин и 7 женщин. Контрольную группу составили больные, у которых при КАГ признаки коронарного атеросклероза отсутствовали – 19 мужчин и 8 женщин.

Кровь для исследования брали не ранее чем через 12–14 часов после последнего приема пищи. Содержание апо-В определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием поликлональных антител кролика *ELISA*. В качестве ферментной метки использовали пероксидазу хрена (фирмы «Sigma»). Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли на анализаторе «Technicon-ААII» (США).

Результаты исследования обработаны при помощи пакетов прикладных программ BioStat (S.Glanz ©, США 1999), STATGRAPHICS Plus for Windows 2.1 (Statistical Graphics Corp. ©, США 1994–1996), Statistika for Windows 6/0 (StatSoft Inc. @, США 2001), а также пакета статистического анализа программы Excel (Microsoft @, США 2000).

Результаты

В целом больные ИБС отличались от пациентов без поражения КА достоверно более высокими уровнями ОХС – $294,8$ мг/дл vs $224,3$ мг/дл; концентрации ТГ и апо-В не различались между сравниваемыми группами. Значения липидного спектра (ЛС) крови в зависимости от пола больных представлены в таблице 1.

В связи с тем, что группы больных значительно различались по ЛС крови в зависимости от пола и распространенности ФР, то дальнейший анализ полученных результатов проводили отдельно для мужчин и женщин.

У женщин не обнаружено различий между сравниваемыми группами в средних уровнях ОХС, ТГ и апо-В, в то время как у мужчин средние уровни ОХС и апо-В были достоверно выше у больных ИБС по сравнению с больными без поражения КА – $297,3$ мг/дл vs $214,7$ мг/дл, $139,1$ мг/дл vs $120,1$ мг/дл соответственно. У женщин с ИБС отмечена тенденция к повышению концентрации ОХС и апо-В в сыворотке крови в зависимости от числа пораженных КА. У больных с многососудистым поражением коронарного русла средний уровень ОХС (но не апо-В) был достоверно выше, чем у женщин без поражения КА – $415,4$ мг/дл vs $240,0$ мг/дл. В связи с малочисленностью группы женщин анализ динамики ЛС крови в зависимости от наличия ФР ИБС не проводился. Не было отмечено существенной зависимости концентраций апо-В от возраста ни в группе больных ИБС, ни в группе без поражения КА. У женщин с ИБС в возрасте 50 лет средний уровень ОХС был достоверно выше по сравнению с показателем контрольной группы того же возраста – 403 ± 133 мг/дл vs 232 ± 33 соответственно ($p < 0,05$).

Наибольшую диагностическую ценность при подозрении на ИБС у женщин имеет повышение ОХС > 200 мг/дл и апо-В ≥ 120 мг/дл (чувствительность – 82 % и 77 %, а специфичность – 62,5 % и 60 % соответственно).

У мужчин не обнаружены достоверные различия в ЛС крови между больными ИБС и больными контрольной группы. Были проанализированы изменения показателей ЛС крови в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза КА (таблица 2).

При сравнении показателей ЛС крови у мужчин в зависимости от наличия и распространенности коронарного атеросклероза выявлены достоверные различия в концентрациях апо-В (но не ОХС или ТГ) между больными ИБС с однососудистым поражением коронарного русла и больными с многососудистым поражением, а также больными без КАГ изменений. У мужчин больных ИБС отмечена тенденция к повышению уровней ОХС в зависимости от числа пораженных КА. Напротив, наиболее высокое содержание апо-В об-

Таблица 1

Показатели ЛС крови в зависимости от пола			
Показатель (мг/дл)	Контрольная группа	Больные ИБС	p
Мужчины	n=17	n=75	
ОХС	231,0±37,3	291,3±73,4*	<0,05
ТГ	161,8±88,0	205,1±104,9	нд
Апо-В	118,8±40,3	135,5±42,8*	нд
Женщины	n=8	n=22	
ХС	240,0±38,6	377,4±100,3	<0,05
ТГ	149,4±61,2	216,3±162,5	нд
Апо-В	144,1±44,6	175,0±61,8	нд

Примечание: * – $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами, нд – недостоверно.

Таблица 2

Показатели ЛС крови в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза КА

Показатель (мг/дл)	Контрольная группа (n=17)	Больные с ИБС (n=75)	Число стенозированных КА		
			1 КА (n=13)	2 КА (n=18)	3 КА (n=25)
ОХС	231,0±37,3	291,7±73,4	286,4±97,2	296,9±79,2	288,0±52,7
ТГ	161,8±88,0	205,1±104,9	199,5±127,8	225,2±96,1	188,1±97,4
Апо-В	118,8±40,3	135,5±42,8	156,6±36,0*	130,1±44,1	130,9±35,2

Примечание: – $p < 0,05$ между больными с однососудистым поражением, с одной стороны, и контрольной группой и больными с многососудистым поражением КА.

наружено в группе мужчин с однососудистым поражением КА – 159,6 мг/дл vs 120,1 мг/дл.

Связь между повышением концентрации апо-В, ОХС и ТГ и наличием или отсутствием таких ФР как возраст, длительность заболевания, возраст начала болезни, наследственность, курение, ожирение, СД и артериальная гипертензия не имела статистической значимости.

Проведено сравнение диагностической ценности содержания апо-В по сравнению с концентрацией ОХС (таблица 3).

Обнаружено, что ГХС у женщин является более чувствительным диагностическим признаком при подозрении на ИБС, чем у мужчин (82 % vs 69 %), при одинаковой специфичности. У женщин чувствительность повышенных концентраций апо-В ниже, чем ГХС, однако специфичность обоих показателей практически одинаковая. У мужчин в целом ГХС превосходит повышенные концентрации апо-В по чувствительности и специфичности.

Обсуждение

В целом повышенные уровни апо-В уступают по чувствительности ГХС при подозрении на ИБС у мужчин. Однако при однососудистом поражении коронарного русла чувствительность апо-В значительно, хотя и недостоверно, выше,

чем ГХС – 77 % vs 62 %. Это может быть использовано при диагностике стенозирующего атеросклероза уже на начальной стадии. При многососудистом поражении коронарного русла ГХС оказалась более чувствительной. Следовательно, повышенные уровни апо-В и ГХС имеют разную диагностическую ценность у различных категорий больных с подозрением на ИБС. На ранних стадиях коронарного атеросклероза более чувствительным показателем могут служить повышенные концентрации апо-В, а на более поздних стадиях – ГХС.

Таким образом, концентрация апо-В может не только отражать содержание в крови атерогенных ЛНП, но и указывать на вероятность развития стенозирующего атеросклероза в КА, особенно на ранних его стадиях. Однако о тяжести и распространенности коронарного атеросклероза невозможно судить с определенностью по концентрациям ОХС или апо-В. Это может быть связано с различиями в методах определения апо-В, избранными критериями повышения уровней апо-В, а также с возрастными, половыми и расовыми особенностями обследованных групп.

Заключение

Выполненное исследование позволило определить диагностическую ценность повышенных кон-

Таблица 3

Сравнение диагностической ценности повышенных уровней апо-В и ГХС у женщин и мужчин с подозрением на ИБС

Пол обследованных больных	Чувствительность		Специфичность	
	ОХС (≥ 250 мг/дл)	Апо-В (> 120 мг/дл)	ОХС (≥ 250 мг/дл)	Апо-В (> 120 мг/дл)
Женщины	82 %	77 %	63 %	60 %
Мужчины	69 %	55 %*	65 %	47 %

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с чувствительностью ГХС.

центраций апо-В (в сравнении с ГХС) у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке для исключения ИБС. Установлены существенные различия в чувствительности и специфичности повышенных концентраций апо-В у женщин и мужчин с подозре-

нием на ИБС, а также у различных категорий мужчин. Показано, что наибольшее диагностическое значение повышенные концентрации апо-В (>120 мг/дл) имеют у мужчин с подозрением на ИБС в возрасте < 50 лет.

Литература

1. Serruys PW, Aoki J. Therapeutic option for patients with chronic myocardial ischemia. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6: E2–11.
2. Alaupovic P. Use of apolipoprotein parameters and endpoints in drug development and approval processes. *Am J Cardiol* 1998; 81: 40–7.
3. P, Bittolo Bon G, Cazzolato G. Latent dyslipoproteinemias and atherosclerosis. Eds J.L. de Gennes, J. Polonovski, R. Paolchetti. New York 1984; 147–55.
4. Jackson KG, Williams CM. Apolipoprotein B-48: comparison of fasting concentrations measured in normolipidaemic individuals using SDS-Page, immunoblotting and ELISA. *Atherosclerosis* 2004; 176: 207–17.
5. Desager JP, Rousseau M, Reisen WF. Latent dyslipoproteinemias and atherosclerosis. New York 1984; 165–74.
6. Tsuji A, Ikeda N, Nakamura T. Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins and sudden cardiac death. *Int J Legal Med* 1999; 112(3): 151–4.
7. Assman G. (Ed.). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag, Munich 1993.

Поступила 10/05–06
Принята к печати 28/11–2006

Применение аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией для коррекции дислипидемии

Н.Б. Амиров, М.В. Потапова, Ф.И. Ишкинеев, Г.В. Тухватуллина, Н.Г. Ефимова, Л.Ф. Мингазутдинова

Казанский государственный медицинский университет на базе госпиталя № 1 МСЧ МВД по Республике Татарстан. Казань, Республика Татарстан, Россия

Dyslipidemia correction with atorvastatin in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

N.B. Amirov, M.V. Potapova, F.I. Ishkineev, G.V. Tukhvatullina, N.G. Efimova, L.F. Mingazutdinova

Kazan State Medical University, Hospital No. 1, Tatar Republic Ministry of Internal Affairs. Kazan, Tatar Republic, Russia

Цель. Оценить гиполипидемический эффект и переносимость препарата аторвастатин на начальном этапе липидоснижающей терапии

Материал и методы. В исследование включены 47 пациентов; 14 женщин и 33 мужчины; средний возраст $55,6 \pm 11,6$ лет. Критериями включения служили: документированная ишемическая болезнь сердца (ИБС), уровни общего холестерина (ОХС) $> 5,0$ ммоль/л, содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) $> 3,0$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) $\leq 3,5$ ммоль/л. Наличие ИБС было подтверждено у 31 (62 %) пациента; у 38 пациентов была артериальная гипертензия (76 %), 30 (60 %) пациентов имели избыточную массу тела. Всем больным был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больные ИБС получали дополнительно клопидогрель в дозе 75 мг/сут. Пациенты наблюдались в течение 1 месяца. Для оценки эффективности лечения после 14 дней и месяца терапии проводился биохимический анализ крови с определением липидного спектра и функциональных проб печени (ФПП).

Результаты. Гиполипидемическая терапия, длительностью 30 дней позволила снизить уровень ОХС на 33,2 % ($p < 0,01$), ХС ЛНП на 33,9 % ($p < 0,05$), индекс атерогенности на 38,4 % ($p < 0,05$); уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) повысить на 18,5 % ($p < 0,05$).

Заключение. Гиполипидемическая терапия аторвастатином в течение первого месяца лечения приводит к достоверному снижению ОХС, ХС ЛНП, ТГ и повышению концентрации ЛВП. Влияния на ФПП отсутствовало.

Ключевые слова: дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, гиполипидемическая терапия, аторвастатин.

Aim. To assess atorvastatin lipid-lowering effect and tolerability at the initial stage of lipid-lowering treatment.

Material and methods. The study included 47 patients (14 women, 33 men; mean age $55,6 \pm 11,6$ years). Inclusion criteria were: verified coronary heart disease, CHD (stable effort angina, post-infarction cardiosclerosis), total cholesterol (TCH) level $> 5,0$ mmol/l, low-density lipoprotein (LDL) CH level $> 3,0$ mmol/l, triglycerides (TG) level $\leq 3,5$ mmol/l. CHD was verified in 31 patients (62%), including 17 with previous myocardial infarction (MI); 38 participants (76%) had arterial hypertension, 30 (60%) were overweight. All patients received atorvastatin (10 mg/d), individuals with CHD also received clopidogrel (75 mg/d). The follow-up period lasted for one month. After 14 days and one month of the therapy, lipid profile and liver function tests (LFT) were performed.

Results. Thirty-day lipid-lowering therapy resulted in decreased TCH level (by 33,2%; $p < 0,01$), reduced LDL-CH concentration (by 33,9%; $p < 0,05$), elevated high-density lipoprotein (HDL) CH level (by 18,5%; $p < 0,05$), and decreased atherogenicity index (by 38,4%; $p < 0,05$). During one-month follow-up, no significant changes in LFT were observed.

Conclusion. As early as during the first month of the treatment, lipid-lowering therapy with atorvastatin resulted in significant reduction in TCH, LDL-CH, and TG concentrations, together with increase in HDL-CH level. No effect on FLT was observed.

Key words: Dyslipidemia, coronary heart disease, lipid-lowering therapy, atorvastatin.

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России за последнее десятилетие прошлого века выросла более чем в 2 раза. Особенно высокие темпы роста смертности от этих заболеваний отмечались у лиц молодого (20–30 лет) и среднего (40–50 лет) возрастов. По данным Европейского кардиологического общества самая высокая смертность от ИБС среди всех европейских стран наблюдается в России. Современные возможности первичной и вторичной профилактики ССЗ – одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения развитых стран – весьма высоки. Резкому снижению развития атеросклероза способствуют специальные программы профилактики и лечения, разработанные во многих странах мира, составной частью которых является использование гиполипидемических лекарственных препаратов. Развитие теоретической и методологической базы доказательной медицины в течение последних десятилетий обеспечило существенный прогресс в разработке и пропаганде среди врачей и пациентов научно обоснованных подходов к профилактике ССЗ, а также в оценке ее результатов. Научные данные последних десятилетий, с одной стороны, изменили многие «традиционные» подходы к назначению гиполипидемических фармпрепаратов, а с другой, значительно расширили перечень этих лекарственных средств [1]. На фоне стремительного роста доказательной базы эффективности статинов в первичной и во вторичной профилактике ССЗ, сфера применения других гиполипидемических лекарств – фибратов и производных никотиновой кислоты, уменьшается. На основании результатов строго спланированных, крупных, рандомизированных исследований во многих современных медицинских рекомендациях существенно расширены показания к назначению статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ. Если ранее лечение статинами рекомендовали начинать только при гиперлипидемии (ГЛП) на фоне неудовлетворительного эффекта длительной (4–6 месяцев) диетотерапии, то сейчас принимать статины во многих случаях следует начинать сразу после получения данных клинико-лабораторного обследования [2]. Ряд клинических эффектов статинов нельзя объяснить только гиполипидемическим действием. Снижение риска развития острых коронарных синдромов (ОКС) и мозговых инсультов (МИ) происходит раньше, чем существенно изменяется уровень липидов плазмы. В исследовании HPS (Heart

Protective Statin) уменьшение заболеваемости и смертности среди лиц, принимавших симвастатин, не зависело от изменения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) плазмы. Впервые эффективность статинов при вторичной профилактике ИБС изучена в проспективном, рандомизированном исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с участием 4444 больных стабильной стенокардией и/или инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, с повышенным уровнем ХС ЛНП. Лечение в течение 5,4 лет симвастатином в дозе 20–40 мг/сут. достоверно снизило общую смертность на 30 %, сердечно-сосудистую смертность на 42 %, частоту ОКС на 34 %, потребность в реваскуляризации миокарда – на 37 %. После триумфальных результатов исследования HPS активно обсуждаются вопросы целесообразности назначения статинов лицам с «нормальными» показателями липидов, но с несколькими факторами риска (ФР) ССЗ [4]. Недавно досрочно завершено, крупное, рандомизированное исследование ASCOT–LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) было, в частности, посвящено этому вопросу. В исследовании ASCOT–LLA изучалась эффективность atorvastatina при первичной профилактике. В нем участвовали мужчины и женщины в возрасте 40–79 лет с умеренной артериальной гипертонией (АГ), отсутствием ИБС в анамнезе, но как минимум, с 3 ФР ее развития: помимо АГ, при умеренной ГЛП – общий ХС (ОХС) < 6,5 ммоль/л, триглицериды (ТГ) плазмы < 4,5 ммоль/л. Всего в гиполипидемическую часть исследования ASCOT–LLA были включены 10305 пациентов (81 % мужчин, 19 % женщин). Средний возраст участников – 63 года, артериальное давление (АД) 164/95 мм рт.ст.; у каждого больного, помимо АГ, было в среднем по 3–4 дополнительных ФР ССЗ. Исходно средние уровни ОХС – 5,5 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,4 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) – 1,3 ммоль/л, ТГ – 1,31 ммоль/л. В группе активного лечения (n=5168) дополнительно к антигипертензивной терапии назначали atorvastatin в дозе 10 мг/сут., в группе контроля (n=5131) назначали плацебо.

Первоначально планировалось изучать эффективность гиполипидемической терапии в течение 5 лет, однако достоверный положительный эффект atorvastatina по некоторым позициям наступил раньше, поэтому по этическим соображениям исследование ASCOT–LLA было прекращено досрочно – через 3,5 года. У пациентов среднего возраста

Динамика показателей ЛП и ФПП на фоне лечения аторвастатином (n=47)

Параметры	До лечения	КО 1 2 недели	КО 2 1 месяц	p 2-3	p 2-4	Норма
ОХС	6,71±0,83	5,12±0,84	4,84±0,71	p<0,05	p<0,01	3,6- 5,2 ммоль/л
ЛНП	4,38±0,61	3,59±0,82	3,20±0,84	p<0,05	p<0,03	1,6-3,4 ммоль/л
ЛВП	1,23±0,36	1,28±0,35	1,51±0,34	нд	p<0,05	0,77-1,60 ммоль/л
ТГ	1,65±0,83	1,46±0,81	1,2±0,46	нд	p<0,05	0,40-2,3 ммоль/л
ИА	4,79±1,24	3,47±1,69	2,95±1,23	p<0,05	p<0,01	< 4,0
АСТ	0,08±0,05	0,08±0,03	0,08±0,03	нд	нд	0,06-0,14 мккат/л
АЛТ	0,08±0,03	0,07±0,02	0,07±0,02	нд	нд	0,06-0,14 мккат/л
Общий билирубин	14,37±3,77	14,19±3,40	14,05±3,38	нд	нд	8,5-20,5 мкмоль/л
Прямой билирубин	1,30±0,83	1,60±0,49	1,63±0,48	нд	нд	До 25 % от общего
Тимоловая проба	0,98±0,19	0,95±0,20	1,0±0,15	нд	нд	0-4 Ед SH
ЩФ	25,50±7,16	25,47±8,73	25,56±9,26	нд	нд	16,7-50 МЕ/л
ЛДГ	184,0±26,5	190,81±26,83	195,71±9,28	нд	нд	120-240 Е/л
ГГТП	267,33±157,93	262,4±166,62	195,71±38,16	нд	нд	167-1767 нмоль/(с • л)

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза; КО – контрольное обследование, нд – недостоверно.

с АГ, которым по существующим рекомендациям назначение статинов необязательно, аторвастатин в течение 3,5 лет убедительно снизил комбинированный риск нефатального ИМ и смерти от ИБС (-36 %), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и потребности в реваскуляризации (-21 %), риск коронарных осложнений (-29 %), МИ (-27 %) и возникновения стабильной ИБС (-41 %) [5].

Статины продемонстрировали как прямые плейотропные положительные эффекты на сосуды, так и антисклеротические [3]. В России разрешены к применению оригинальные и генерические статины.

Целью работы было изучение эффективности и переносимости генерического аторвастатина (Аторис, КРКА, Словения) на начальном этапе выбора гиполипидемической терапии. При наличии ИБС пациентам дополнительно к проводимому лечению назначали клопидогрел (Зилт, КРКА, Словения) для торможения агрегации тромбоцитов.

Материал и методы

В исследование включены 47 пациентов с ИБС и АГ с наличием дислипидемии (ДЛП), требующей медикаментозной липидснижающей терапии. Среди них 14 женщин и 33 мужчины, средний возраст 55,6±11,6 лет. Пациенты были комплексно обследованы в условиях кардиологического и терапевтического отделений госпиталя № 1 МВД по Республике Татарстан. Критериями включения в исследование служили: документированная ИБС – стабильная стенокардия напряжения (ССН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), уровни ОХС > 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л, ТГ сыворотки крови ≤ 3,5 ммоль/л.

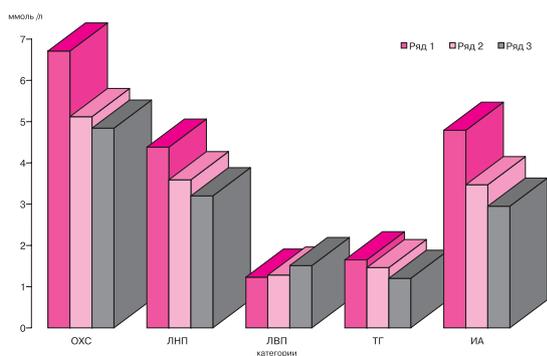
Наличие ИБС было подтверждено у 31 (62 %) пациента, 17 из них перенесли документально подтвержденный ИМ различной давности. У 12 (24 %) пациентов выявлены нарушения сердечного ритма; у 38 (76 %) пациентов была АГ, длительность АГ – 10,4±7,6 лет. 3

(6 %) пациента перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Проведенные исследования: эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов, обнаружили наличие атеросклероза аорты у 28 (56 %) пациентов, брахиоцефальных артерий у 16 (32 %), артерий нижних конечностей у 2 (4 %). 30 (60 %) больных имели избыточную массу тела (МТ).

Забор крови для исследования проводили утром, после 12-часового голодания. Концентрацию ОХ, ТГ, ХС ЛВП (после осаждения из сыворотки крови) определяли ферментативным методом на фотоэлектроколориметре 2МП. Фракции ХС ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формулам в ммоль/л. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле: $IA = (ОХ - ХС ЛВП) / ХС ЛВП$. На момент включения в исследование средние значения ОХС составили 6,71±0,83 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,38±0,61 ммоль/л, ТГ – 1,65±0,83 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,23±0,36 ммоль/л, ИА – 4,4. Всем пациентам был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больным ИБС (ССН и ПИКС) назначен клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Пациенты находились под наблюдением в течение 1 месяца. Для оценки эффективности и переносимости терапии после 14 дней и 1 месяца лечения проводили повторный биохимический анализ крови с определением липидного профиля (ЛП). В связи с тем, что статины обладают некоторыми побочными эффектами, исследовали функциональные пробы печени (ФПП) и ряд других биохимических показателей.

Результаты

Гиполипидемическая терапия, проведенная в течение 14 дней позволила снизить уровень ОХС на 23,7 % – с 6,71±0,83 до 5,12±0,84 ммоль/л (p<0,05), при этом концентрация ЛНП уменьшилась на 18,0 % – с 4,38±0,61 до 3,59±0,82 ммоль/л (p<0,05), а ЛВП незначительно увеличилась на 3,9 % – с 1,23±0,36 до 1,28±0,35 ммоль/л. ИА снизился на 27,6 % – с 4,79±1,24 до 3,47 (p<0,05). Показатели ФПП и другие биохимические параметры практически не изменились (рисунок 1).



Примечание: ряд 1 – до лечения; ряд 2 – 2 недели терапии; ряд 3 – 1 месяц терапии.

Рис. 1 Динамика показателей липидограммы до лечения, через 2 недели и 1 месяц терапии аторвастатином.

Лечение было продолжено, через 30 дней показатели ЛП достигли следующих величин: содержание ОХС снизилось на 33,2 % по сравнению с первичными результатами – до $4,84 \pm 0,71$ ммоль/л ($p < 0,01$); при этом уровень ЛНП уменьшился на 33,9 % – до $3,20 \pm 0,84$ ($p < 0,05$); ЛВП повысились на 18,5 % и достигли $1,51 \pm 0,34$ ($p < 0,05$); содержание ТГ уменьшилось на 27,3 % – до $1,2 \pm 0,46$ ($p < 0,05$); ИА сократился на 38,4 % – до $2,95 \pm 1,23$ ($p < 0,05$). Показатели ФПП и другие биохимические параметры практически не изменились.

Это позволяет сделать вывод о хорошей переносимости лечения аторвастатином и клопидогре-

Литература

1. Д. М. Аронов Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний. *Cons Med* 2001; 1(10): 288–95.
2. Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов. *РМЖ* 203; 11(9): 331–8.
3. Национальный проект «Здоровье» – Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце* 2007; 6(1): 4–24.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 1441: 3831–49.

лом в дозе 10 мг/сут. в течение 2 недель, 1 месяца, при этом следует отметить, что полный эффект гиполипидемической терапии развивается через 1 месяц терапии.

Следует отметить, что при последующем амбулаторном наблюдении, у одного пациента через 2,5 месяца лечения появились неприятные ощущения в области икроножных мышц. Биохимические исследования крови выявили четырехкратное повышение креатинфосфокиназы (КФК) с 0,33 мккат/л до 1,21 мккат/л, что послужило основанием для отмены препарата.

Результаты динамики показателей ЛП и ФПП представлены в таблице 1.

Заключение

Результаты клинического наблюдения за группой из 47 больных ИБС и АГ с наличием ДЛП позволяют сделать вывод о хороших гиполипидемической активности и переносимости препарата аторвастатин (Аторис) уже на начальном этапе выбора лечения и отсутствии влияния терапии аторвастатином и клопидогрелом в дозе 10 мг/сут. и 75 мг/сут., соответственно, на ФПП через 1 месяц лечения. При длительной терапии аторвастатином необходим контроль за содержанием КФК в сыворотке крови.

Поступила 03/10–2007

Клинико-психологические факторы, влияющие на риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда

С.А. Болдуева, А.В. Шабров, И.А. Леонова, Т.Я. Бурак, М.В. Самохвалова, О.В. Трофимова, Е.Г. Быкова, А.Е. Гимгина

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

Clinical and psychological factors affecting sudden death risk in myocardial infarction patients

S.A. Boldueva, A.V. Shabrov, I.A. Leonova, T.Ya. Burak, M.V. Samokhvalova, O.V. Trofimova, E.G. Bykova, A.E. Gimgina

I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St Petersburg, Russia

Цель. Оценить прогностическое значение клинико-психологических факторов для развития внезапной кардиальной смерти (ВКС) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 420 больных на 10–14 дни ИМ, проспективное наблюдение за больными осуществлялось в сроки 1–4 года. Больным выполняли общеклиническое обследование, эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ), определение поздних потенциалов желудочков (ППЖ), активную ортостатическую пробу (АОП), оценку вариабельности сердечного ритма (ВСР) и психологическое тестирование; выборочно – коронарографию и эндокардиальное электрофизиологическое обследование.

Результаты. В течение 1 года после ИМ частота ВКС составила 6,7 %. Следующие клинические признаки влияли на риск ВКС: передняя локализация ИМ, аневризма левого желудочка (ЛЖ), сердечная недостаточность, пресинкопальные состояния в анамнезе, гипотензия при АОП, синусовая тахикардия, блокада левой ножки пучка Гиса, тревожная и депрессивная симптоматика, лейкоцитоз и моноцитоз в острой период ИМ, злоупотребление алкоголем в анамнезе, характер терапии (отсутствие в схеме лечения β-адреноблокаторов, прием мочегонных). При многофакторном анализе из клинических признаков наиболее значимыми оказались повторный ИМ и гипотензия при АОП, фракция выброса ЛЖ, желудочковые нарушения ритма по данным СМ ЭКГ, ВСР и ППЖ.

Заключение. Ввиду высокой частоты ВКС у больных, перенесших ИМ, уже на госпитальном этапе следует оценивать риск развития у пациента ВКС, используя клинические и психологические факторы, после чего – проводить дополнительные обследования и мероприятия по вторичной профилактике ВКС.

Ключевые слова: внезапная смерть, инфаркт миокарда, прогноз, клинические и психологические факторы.

Aim. To assess prognostic value of clinical and psychological factors in regard to sudden cardiac death (SCD) risk in patients after myocardial infarction (MI).

Material and methods. In total, 420 patients were examined at Day 10-14 after MI; follow-up period lasted for 1-4 years. General clinical examination, echocardiography, 24-hour electrocardiography (ECG) monitoring, late ventricular potentials (LVP) detection, active orthostatic test (AOT), heart rate variability (HRV) assessment, psychological testing, if necessary – coronary angiography and endocardial electrophysiological examination were performed.

Results. In the first post-MI year, SCD incidence was 6,7%. SCD risk was predicted by anterior MI localization, left ventricular (LV) aneurysm, heart failure, pre-syncope in anamnesis, hypotension during AOT, sinus tachycardia, left bundle block, anxiety and depression symptoms, leukocytosis and monocytosis in acute AMI period, alcohol abuse in anamnesis, treatment features (no beta-adrenoblockers; diuretic therapy). In multivariate analysis, the most important clinical factors included previous MI, hypotension in AOT, LV ejection fraction, ventricular arrhythmias by 24-hour ECG monitoring, HRV and LVP assessment data.

Conclusion. Due to high SCD rates in MI patients, SCD risk should be assessed as early as during hospitalization, using relevant clinical and psychological parameters. If needed, detailed examination and secondary SCD prevention measures should be performed.

Key words: Sudden death, myocardial infarction, prognosis, clinical and psychological factors.

В течение последних десятилетий проблема внезапной кардиальной смерти (ВКС) вызывает пристальный интерес ученых, врачей, работников здравоохранения и людей, далеких от медицины. Такое внимание связано как с драматизмом события – неожиданная потеря для окружающих человека, еще вчера находившегося рядом, так и с распространенностью данного явления. Известно, что наиболее угрожаемы по ВКС лица, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) [1]. По имеющимся сведениям в течение года после ИМ умирают 4 %–6 % больных, причем большинство из них – внезапно [1,2]. Точные статистические данные о частоте ВКС в России за последние годы отсутствуют. Дело в том, что крупные исследования на эту тему давно не проводили, и данная формулировка не включена в статистическую отчетность; кроме того, клиницисты, эпидемиологи и патологоанатомы нередко имеют разные представления о ВКС.

В 90-х годах прошлого века проведено большое количество исследований, направленных на поиски клиничко-функциональных факторов, коррелирующих с риском ВКС [3–5]. К сожалению, большинство из них обращалось к выборке больных, проходивших то или иное клиническое испытание. Такой подход имеет ряд недостатков: включенная в исследование группа больных не всегда отражает всю популяцию лиц с острым ИМ (ОИМ), т. к. бывает ограничена полом, возрастом, этнической принадлежностью испытуемых; иногда из исследований исключаются пациенты с перенесенными ранее ИМ и реваскуляризацией миокарда; наконец, в клиническом испытании могут использоваться или специальные методы лечения и диагностики, недоступные в данный момент широкой врачебной практике, или, наоборот, недостаточный для определения прогноза набор методов обследования. Тем не менее, безусловно, результаты проведенных многоцентровых, клинических исследований, а также работы, посвященные непосредственно прогнозированию ВКС у постинфарктных больных, имеют большое клиническое значение, т. к. они позволили выявить целый ряд важных предикторов ВКС. Последние были обобщены в работе, опубликованной Европейским Обществом кардиологов в 2002г [2], основные положения которой нашли отражение в соответствующих отечественных рекомендациях [6]. Указанные руководства дают представление врачу, какие факторы следует учитывать при прогнозировании риска ВКС, и какие методы обследования выбрать, но они не отвечают на вопрос, как подойти к решению этой зада-

чи у каждого конкретного больного, с чего начать, и насколько высок риск ВКС у данного пациента. В исследованиях последних лет мало внимания уделяется роли клинических факторов в возникновении ВКС у постинфарктных больных, тогда как именно эти факторы должны насторожить врача и заставить его выбрать активную тактику по выявлению риска фатальных аритмий у пациента с ИМ.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности ВКС и определение клиничко-психологических факторов, влияющих на риск ее развития у больных, перенесших ОИМ.

Материал и методы

В исследование включены 420 больных ОИМ (таблица 1), проспективное наблюдение осуществлялось в сроки 1–4 года; все больные прослежены, как минимум, в течение года. ИМ диагностировали по общепринятым стандартам. Критерии включения в исследование: ОИМ давностью 10–14 дней; Возраст больных < 75 лет. Критериями исключения служили: больные с сопутствующей патологией, способной повлиять на выживаемость (злокачественные новообразования, выраженная хроническая почечная, дыхательная недостаточность, острые и хронические инфекционные заболевания и др.); отказ пациента от исследования; невозможность проспективного наблюдения (иногородние больные, перемена места жительства).

Согласно существующим рекомендациям [4,5], первой точкой обследования для определения отдаленного прогноза был 10–14 день после развития ИМ. При наличии критериев включения на 10–14 день ИМ проводилось исследование, включавшее общеклиническое обследование: эхокардиографию (ЭхоКГ); суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ); определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) в покое и при вегетативных пробах; выявление поздних потенциалов желудочков (ППЖ), изучение дисперсии интервала QT (dQT); психологическое тестирование. Общеклиническое обследование включало оценку физических данных, результатов активной ортостатической пробы (АОП), ЭКГ, а также лабораторные исследования: клинические анализы крови, креатинфосфокиназа, показатели липидного обмена – общий холестерин, триглицериды, β-липопротеиды. Ежегодно больные проходили повторное обследование с применением набора клиничко-инструментальных методов, в т.ч. оценка жалоб и характера течения заболевания на протяжении года, физикальное обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, определение ВСР в покое и при выполнении вегетативных проб, выявление ППЖ, СМ ЭКГ, изучение dQT, психологическое обследование, по показаниям – велоэргометрию. В случае летального исхода информацию об обстоятельствах смерти получали от родственников пациента и из медицинской документации: патологоанатомические заключения, амбулаторные карты, посмертные справки.

ЭхоКГ выполняли по общепринятым стандартам в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах. СМ ЭКГ выполняли на мониторе фирмы «Инкарт» с анализом записи с помощью программного обеспечения «Кардиотехника-4000». ВСР определяли на кардиоанализаторе «Кардис 310» фирмы «Геолинк Электроникс» (Москва) с программным обеспечением «Ритмон 1М» фирмы «Биосигнал» (Санкт-Петербург). Ритмокардиограммы регистрировали в течение 5 минут в горизонтальном положении больного в покое, а также во время вегетативных проб: проба с глубоким дыханием (ПГД) и АОП, проводимых и оцениваемых по рекомендациям [7]. Оценку ВСР производили в соответствии с международными стандартами, кроме того, использовали процентный вклад спектральных величин в общую мощность спектра: %LF (Low Frequency – низкие частоты), %HF (High Frequency – высокие частоты), %VLF (Very Low Frequency – очень низкие частоты) [8]. Исследование чувствительности кардиохронотропного компонента артериального барорефлекса (ЧБР) осуществлялось в соответствии с «Оксфордским методом» на фоне внутривенного капельного введения нитроглицерина (0,1 % раствор со скоростью 20 мкг/мин) [9]. Оценивалась степень уменьшения R-R интервалов в ответ на снижение среднего артериального давления (АД). Итоговый показатель ЧБР рассчитывался, как средний из трех измерений.

Контрольную группу составили 18 здоровых лиц такого же возраста.

Определение ППЖ выполняли с помощью ЭКГ высокого разрешения (ВР) на кардиоанализаторе «Кардис-310» фирмы «Геолинк Электроникс» (Москва) с использованием программного обеспечения «Ритмон-1М» («Биосигнал», СПб) по стандартной методике, утвержденной в 1991г международными экспертами [10].

При психологическом обследовании применяли методы Mini-Mult – вариант Миннесотского многостороннего личностного анкетного теста для экспресс-диагностики личностных черт [11], и шкалы ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина 1976 [12]. За высокий уровень тревожности принимали значение ≥ 45 баллов, средний – 44–31, низкий ≤ 30 .

При статистической обработке материала на персональном компьютере использовали пакеты прикладных программ для статистического анализа «SPSS 10.0». Для оценки риска ВКС применяли регрессионный анализ пропорционального риска Кокса и анализ дожития Каплана-Мейера. Цифровые значения представлены как $M \pm S$, где M – среднее значение, S – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты ВКС за время проспективного наблюдения

В качестве конечных точек изучались общая смертность (ОС), кардиальная смертность (КС) и в структуре последней – ВКС. При определении ВКС пользовались опубликованными критериями [1]. За 4 года наблюдения среди обследованных больных, о судьбе которых имелась точная информация (n=405), ОС составила 16,3 % (n=66), от некардиальных причин погибло 2,2% (n=9), общая КС имела место у 14,1 % (n=57), в т.ч. ВКС – у 9,9 % (n=40).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Признак	Обследованные больные n (%)
Возраст	59,8 \pm 7,0
Мужчины	292 (69,5)
Передний ИМ	232 (55,2)
Q-ИМ	256 (60,9)
ПИМ	139 (33,1)
Аневризма ЛЖ	88 (20,9)
СН I-II ФК по NYHA	342 (81,4)
СН III-IV ФК по NYHA	78 (18,6)
ФВ<40 %	101 (24)
СН по Killip II-III	85 (20,2)
РПС	42 (10)
ЖНР	323 (76,9)
Блокады ножек пучка Гиса	79 (18,8)
ГБ I-II ст.	276 (65,7)
СД	55 (13,1)

Примечания: РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Причинами некардиальной смертности были: опухоли в 4 случаях, инсульты у 3 больных, острый геморрагический панкреатит – 1 и несчастный случай (убийство) – 1 больной. Причиной внезапной КС (n=17) в 13 наблюдениях явилось прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), в т.ч. на фоне повторного ИМ у 7 больных. ВКС наиболее часто имела место в первый год после ИМ (таблица 2), что соответствует данным литературных источников [10,13], однако, по полученной информации, в течение последующих 2 лет, особенно – второго года после ИМ, летальность также оставалась высокой.

Из 40 умерших внезапно скончались 32 мужчины (11,3 % от всех обследованных мужчин) и 8 женщин (6,5 % от всех обследованных женщин), что соответствует литературным данным о большей частоте ВКС среди мужчин [12]. Средний возраст умерших женщин был выше (62,5 \pm 10,5 лет vs 58,1 \pm 7,2 лет), что также не противоречит общепринятому мнению [13]. При анализе ВКС оказалось, что наибольшая частота случаев смерти приходилась на летние и весенние месяцы (70 %), что не согласуется с имеющимися данными о более высокой вероятности ВКС зимой [15]. В литературе можно встретить информацию о зависимости частоты ВКС от дней недели, согласно которой ВКС и ОИМ наиболее часто возникают по понедельникам, что

Таблица 2

Частота ВКС за время проспективного наблюдения

Срок после ИМ	Показатели смертности	
	Доля ВКС, n (%)	Частота ВКС, n (%)
1 год	27 (67,5)	27 (6,7)
2 года	10 (25,0)	10 (2,7)
3 года	3 (7,5)	3 (1,4)
4 года	0	0

Таблица 3

Сравнительная характеристика ВУ и ВЖ больных

Признак	ВУ (n=40)	ВЖ (n=339)	p
Возраст	59,1±9,6	58,0±9,5	Нд
Передний ИМ	67,5 %	51,0 %	0,04
Q-ИМ	67,5 %	59,0 %	Нд
ПИМ	62,5 %	31,0 %	0,001
ОСН по Killip II-III ст.	22,5 %	9,1 %	0,007
СН III-IV ФК по NYHA	42,5 %	13,6 %	0,0001
Аневризма ЛЖ	57,5 %	19,5 %	0,0001
ДД	85,0 %	31,9 %	0,001
ФВ (%)	40,7±12,2	50,7±11,0	0,001
ЖТ/ФЖ	22,5 %	5,3 %	0,001
Блокады ЛНПГ	32,5 %	18,9 %	0,04
Гипотензия при АОП	30,0 %	8,6 %	0,001
ПСС	67,5 %	37,8 %	0,003
ЧСС минимальная	59,6±12,2	55,8±8,7	0,045
Моноциты >960 мм ³	60,0 %	37,8 %	0,008
ГБ I-II стадии	70,0 %	60,2 %	Нд
СД	12,5 %	11,2 %	Нд
Злоупотребление алкоголем	15,6 %	5,9 %	0,001
Курение	45,0 %	44,0 %	Нд
β-АБ	56,8 %	76,1 %	0,009
Аспирин	67,5 %	68,7 %	Нд
ИАПФ	69,8 %	69,7 %	Нд
Мочегонные	40,0 %	13,6 %	0,001
Дигоксин	15,0 %	3,2 %	0,01
Кордарон	22,5 %	12,4 %	0,048

Примечания: ДД – диастолическая дисфункция; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), ОСН – острая СН.

объясняют эмоциональным напряжением, связанным с возобновлением трудовой деятельности [16,17]. По результатам настоящего исследования четкая зависимость ВКС от дней рабочей недели отсутствовала: суммарно в конце недели (пятница-воскресенье) внезапно умерло более половины больных – 57,5 %. Полученные данные также не соответствуют литературным в вопросе о времени суток развития ВКС. Среди умерших пациентов не было пика ВКС в утренние часы, на что чаще ссылаются в литературе, объясняя это гиперсимпатикотонией в это время [16,18]. ВКС у обследованных пациентов одинаково часто наступала в любое время суток, что частично можно объяснить тем, что большинство пациентов в настоящем исследовании принимали β-адреноблокаторы (β-АБ) утром

и вечером; 14 больных погибли ночью, в т.ч. во сне – 12. В связи с небольшим количеством наблюдений не представляется возможным сделать конкретные выводы, но вопросы, касающиеся циркадности возникновения ВКС, в т.ч., во время сна, влияния метеорологических факторов, по-видимому, требуют дальнейшего изучения; это поможет разработать дополнительные меры профилактики для таких больных.

Известно, что вопрос о временном критерии ВКС до сих пор обсуждается в литературе [1,13]. В настоящей работе из 38 больных, смерть которых произошла при свидетелях, ВКС развилась практически мгновенно: несколько секунд – 2–3 минуты у 34 пациентов; в течение 5–15 минут у 4. Следует отметить, что родственники погибших и свидетели

Таблица 4

ОР внезапной смерти для наиболее информативных показателей в модели Кокса

Показатель	β	ОР	95 % ДИ	p
ППЖ	-0,23	22,8	3,2 – 84,5	0,033
ПИВС	2,02	21,5	3,9 – 112,2	0,001
ФВ ЛЖ	0,52	4,7	1,5 – 15,4	0,038
ЖНР	1,16	3,2	0,7 – 13,7	0,001
ПИМ	0,45	2,6	0,5 – 4,8	0,043
Гипотензия при АОП	0,17	1,9	0,8 – 3,6	0,028

Примечания: ПИВС – прогностический индекс внезапной смерти, рассчитываемый по показателям ВСП в покое и по результатам вегетативных проб [24].

Таблица 5

Сравнение показателей ЛТ и РТ у ВУ и ВЖ больных, перенесших ИМ

Показатель	ВЖ (n=298)	ВУ (n=22)
Высокая ЛТ	36 %*	86 %*
Умеренная ЛТ	64 %*	14 %*
Низкая ЛТ	-	-
Высокая РТ	8 %*	23 %*
Умеренная РТ	45 %*	77 %*
Низкая РТ	47 %*	-

Примечания: * различия показателей достоверны при $p < 0,05$.

в подавляющем большинстве случаев не предпринимали адекватных неотложных мер. Патолого-анатомические вскрытия проводились 28 больным, результаты которых изучены у 24 умерших. У 8 больных был обнаружен текущий ОИМ давностью до суток, у остальных – выраженный атеросклероз коронарных артерий, рубцовые изменения миокарда, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), дилатация полостей, довольно часто – аневризма ЛЖ.

Таким образом, анализ конечных точек показал высокую частоту возникновения ВКС у постинфарктных больных, которая соответствует результатам, полученным отечественными авторами [19,20], но более чем в 2 раза превышает аналогичные результаты зарубежных исследователей [3–5]. Высокая частота наступления ВКС в настоящей работе может объясняться отсутствием широкого использования системной тромболилитической терапии (ТЛТ) и первичной ангиопластики в остром периоде ИМ, а также качеством лечения постинфарктных больных на амбулаторном этапе. Согласно полученным данным, несмотря на то, что при выписке β -АБ получали – 81,4 % больных, через год после ИМ их использовали чуть больше половины – 47,4 %. Такая же тенденция прослеживалась в отношении кордарона, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и статинов, тогда как количество больных, лечившихся сердечными гликозидами, увеличилось. Через год после ИМ не получала никакого лечения почти треть пациентов. Одной из причин высоких показателей ВКС является также редкое применение процедур реваскуляризации миокарда в постинфарктном периоде и самого эффективного способа профилактики ВКС – имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов; последние были установлены только 5 (1,2 %) больным.

Прогностическое значение для ВКС клинико-эпидемиологических факторов

Сравнение внезапно умерших (ВУ) и выживших (ВЖ) больных показало, что пациенты обеих групп не отличались по возрасту, не было достоверных различий по уровню образования, а также факторам риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) (таблица 3). Из анамнестических данных обращал на себя внимание факт злоупотребления ал-

Таблица 6

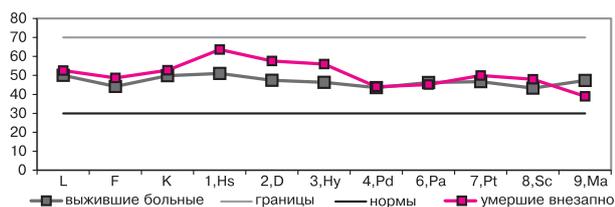
Некоторые показатели ВСР у пациентов с различным уровнем РТ

Показатель	SD	R-R	RMSSD	HFnu
Низкая РТ	27,3±12,9	915,2±136,2	16,5±9,0	46,4±17,7
Высокая РТ	19,4±10,3	760,8±198,7	6,8±6,3	26,8±14,2
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: SD – стандартное отклонение для всех RR интервалов; R-R – средняя длительность RR интервала (мс); RMSSD – корень квадратный из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними RR интервалами; HFnu – мощность высоких частот в нормализованных единицах.

коголем (> 40 г в сутки в пересчете на этанол), что достоверно чаще встречалось в группе ВУ. При анализе распространенности основных предикторов ВКС в группе больных, не употреблявших алкоголь и злоупотреблявших им, оказалось, что между группами не было разницы в частоте ППЖ, желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и степени снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Однако исследование ВСР показало, что в группе «злоупотреблявших» были более высокие показатели симпатической активности и низкие – парасимпатической, а также наблюдалось более существенное снижение ЧБР. Таким образом, алкоголь, влияя на вегетативный баланс, мог оказывать триггерный эффект в отношении злокачественных ЖНР. По данным однофакторного анализа алкоголь оказался в группе признаков, важных для прогноза: относительный риск (ОР) ВКС – 3,0; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,9–4,9 ($p = 0,002$).

Полученные результаты соответствуют сведениям отечественных авторов [21,22], но в зарубежной литературе в последние годы алкоголь редко приводится в качестве значимого ФР ВКС у постинфарктных больных. У ВУ больных достоверно чаще встречались пресинкопальные состояния (ПСС), в основном, связанные с изменениями ортостаза, и гипотензия при АОП – снижение систолического АД (САД) более чем на 20 мм рт.ст. при вставании. Были обнаружены достоверные корреляции этих симптомов с ППЖ ($r = 0,3$ с ПСС; $r = 0,9$ с гипотензией), аневризмой ЛЖ, размерами ЛЖ, ГЛЖ, ЧБР ($r = 0,4$ для всех признаков) и показателями ВСР, характеризующими симпатическую и парасимпатическую активности в покое и при выполнении вегетативных проб. По данным однофакторного анализа ПСС и гипотензия при АОП оказались в группе значимых для прогноза ВКС: ОР – 3,2; 95 % ДИ 1,6–5,9 ($p = 0,04$) и 5,6; 95 % ДИ 1,0–12,4 ($p = 0,01$), соответственно; вместе с тем, в литературе информация на эту тему отсутствовала. ПСС и гипотензия, возникающие при изменении ортостаза, отражают барорефлекторную недостаточность, которая, как известно, является предиктором ВКС. Следовательно, такой простой тест, как АОП, проводимый в течение нескольких минут



Примечание: по оси ординат — Т-баллы; по оси абсцисс — оценочные (L, F, K) и клинические (от 1-й до 9-й) шкалы: 1 — ипохондрии, 2 — депрессии, 3 — конверсионной истерии, 4 — асоциальной психопатии, 6 — паранойяльности, 7 — психастении, 8 — шизоидности, 9 — гипомании.

Рис. 1 Усредненный профиль личности у ВУ и ВЖ больных.

у постели больного и не требующий никакого специального оборудования, дает информацию о ЧБР и может прогнозировать ВКС.

По результатам этого исследования ВУ по сравнению с ВЖ имели достоверно более высокие значения минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), тогда как в литературе имеются сведения о прогностическом значении только средней ЧСС [23,24]. Показатель достоверно коррелировал с параметрами ВСР, а также ЭхоКГ: с ФВ ($r=-0,7$), размером ЛЖ в диастолу ($r=0,5$) и систолу ($r=0,7$).

Больные ВУ и ВЖ существенно различались по виду и характеру течения ИМ: в группе ВУ чаще диагностировали повторный ИМ (ПИМ), передней локализации, с формированием аневризмы ЛЖ; у пациентов чаще выявлялась хроническая и острая СН, что соответствует литературным данным [3–5,7]. Следует отметить, что в специальной литературе последних лет не акцентировалось внимание на прогностическом значении внутрисердечных блокад, однако по данным авторов, блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) способствовали ВКС [19]. При изучении рутинных клинических анализов крови были получены различия между группами в показателях, характеризующих воспалительный процесс как в первые сутки ИМ, так и на 10–14 день: количество лейкоцитов, в т.ч. палочкоядерных, моноцитов, а также скорость оседания эритроцитов. Моноцитоз ($> 960 \text{ мм} \cdot 3$) по данным однофакторного анализа был связан с риском ВКС: ОР $-3,4$; 95 % ДИ: $1,3-15,8$ ($p=0,04$). Нет работ, в которых бы описывалось важное прогностическое значение для ВКС моноцитоза. При корреляционном анализе были обнаружены умеренные, но достоверные связи этого признака со всеми параметрами ЭхоКГ, характеризующими размеры ЛЖ, а также — с ГЛЖ, аневризмой ЛЖ и ППЖ. Поэтому авторы склонны считать, что моноцитоз, опосредованно через иммунные механизмы и факторы роста, в определенной мере отражает процессы постинфарктного ремоделирования миокарда, что соответствует точке зрения других исследователей [23]; этим можно объяснить его влияние на прогноз ВКС. Важное значение для прогноза ВКС имеет характер проводимого лечения: отсутствие в схеме ле-

чения β -АБ, а также терапия мочегонными повышали риск ВКС.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ВУ больные клинически отличались от ВЖ пациентов с ИМ. У ВУ больных чаще имели место признаки, характеризующие структурные нарушения в миокарде: ПИМ, передняя локализация ИМ, аневризма ЛЖ, СН, блокады ЛНПГ. У этих пациентов был более выражен вегетативный дисбаланс, играющий роль триггера в развитии ВКС: высокая ЧСС, гипотензия при АОП и ПСС. Следует отметить, что наряду с хорошо известными предикторами, предрасполагающими к возникновению ВКС, были обнаружены новые — моноцитоз, гипотензия при АОП, ПСС, а также подтверждена роль несколько «забытых» в последнее время, уже известных (блокады ЛНПГ, алкоголь) факторов. Информация о рутинных клинических признаках, прогнозирующих риск ВКС, а также их корреляциях с результатами более сложных методов обследования имеет определенную ценность для повседневной клинической практики.

Следует отметить, что для выявления факторов, в наибольшей степени влияющих на риск ВКС, был проведен многофакторный Кокс-анализ, и из 192 признаков, включенных в математическую программу, были выделены 6 наиболее значимых для прогноза (таблица 4).

Поскольку в этой статье речь идет только о клинических факторах, необходимо подчеркнуть, что в число наиболее значимых для прогноза ВКС шести признаков вошли 2 клинических: ПИМ и гипотензия в ответ на АОП, которые в последующем были включены в качестве ключевых в модель стратификации риска ВКС для постинфарктных больных.

Значение некоторых психологических факторов для ВКС

Психологическое обследование выполнено 320 больным. В группе ВУ ($n=22$) по сравнению с ВЖ достоверно чаще присутствовал повышенный уровень невротизации, на что указывает повышение профиля личности ВУ по шкалам невротической триады Мичиганского многофакторного опросника для экспресс-диагностики личностных черт (ММР) (рисунок 1). У ВУ чаще обнаруживали как личностную (ЛТ), так и реактивную тревогу (РТ), степень которой была выше (таблица 5). Ранее аналогичные изменения были обнаружены у больных с выраженными ЖНР [26]. В литературе встречаются данные о прогностическом значении депрессии у больных ИМ [27], однако, имеющаяся информация, в основном, касается КС в целом. Еще менее изучен вопрос о прогностическом значении для ВКС тревоги; остается неясным, чем обусловлено влияние психологических факторов на ВКС. При изучении ВСР обнаружено, что у пациентов с депрессивной симптома-

тикой и тревогой нарушения ВСП были более существенны по сравнению с больными без таковых (таблица 6), что соответствует литературным источникам, однако существующая информация на эту тему малочисленна и противоречива [28]. Корреляционный анализ выявил наличие отрицательных связей между показателями ЛТ и РТ, а также уровнем депрессии по шкале депрессии Mini-Mult и параметрами ВСП: SD (стандартное отклонение) – $r=0,4-0,5$ ($p<0,05$); TP (общая мощность спектра) – $r=0,4$ ($p<0,05$); LFnu (низкочастотная составляющая спектра, характеризующая симпатические влияния) – $r=0,3$ ($p<0,05$) и CV (коэффициент вариации изменчивости синусового ритма) – $r=-0,3$ ($p<0,05$). По результатам множественного регрессионного анализа тревога оказалась в конечной модели значимых предикторов КС – ОР=6,6; 95 % ДИ 1,8–18,7 ($p<0,004$). Существующая взаимосвязь тревоги и депрессивной симптоматики с показателями ВСП позволяет предположить, что одним из механизмов вегетативных нарушений, являющихся предикторами ВКС, у данных больных выступают психологические факторы, на которые можно влиять с помощью адекватной терапии. В дальнейшем, после углубленного психологического обследования со-

ответствующих больных проводили лечение антидепрессантами с хорошим клиническим эффектом и положительным влиянием на ВСП.

Заключение

В настоящее время известен целый ряд предикторов ВКС, информацию о которых можно получить с помощью различных, в т.ч. дорогостоящих методов обследования. Не все кардиологические стационары могут использовать такие методы, как эндокардиальное электрофизиологическое исследование или определение ППЖ, но, если анамнез заболевания, клинические симптомы, психологическое состояние больного, а также результаты таких доступных методов, как ЭКГ, ЭхоЭКГ, СМ ЭКГ свидетельствуют о риске ВКС, такие пациенты должны быть направлены в центры, где им будет проведено дополнительное обследование и назначено соответствующее лечение. При отсутствии возможности широко использовать кардивертеры-дефибрилляторы, реваскуляризацию миокарда, а нередко и системную ТЛТ, у кардиологов остаются: информация о симптомах, прогнозирующих риск развития ВКС, и желание не только лечить больного в настоящий момент, но и повлиять на его будущую судьбу.

Литература

1. Myerburg R, Raul M, Interian A, et al. Definitions and Epidemiology of Sudden Cardiac Death. Fighting Sudden Cardiac Death. A Worldwide Challenge / ed. by E. Aliot, J. Clementy, E.N. Prystowsky. Armonk; New York 2000; 3–28.
2. Task Force on Sudden Cardiac Death European Society of Cardiology. Summary of recommendations. Europace 2002; 4(1): 3–18.
3. Malik M. Analysis of clinical follow-up database: risk stratification studies and trial design. PACE 1997; 20: 2533–44.
4. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 561–82.
5. Andersen D, Steinbeck G, Bruggemann T, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era. JACC 1999; 33(1): 131–8.
6. Н. А. Мазур Внезапная сердечная смерть (Рекомендации Европейского общества кардиологов). – Москва «Медпрактика» 2003; 148 с.
7. А. М. Вейн Вегетативные расстройства. Москва «Мед инф Агенство» 1998; 752 с.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, psychological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–65.
9. Д. А. Зверев, А. Е. Терентьева, С. А. Болдуева, О. Г. Зверев Чувствительность артериального барорецепторного рефлекса в оценке риска смерти при остром инфаркте миокарда. Вестн СПб гос мед академии им. И. И. Мечникова 2002; 3: 56–64.
10. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, et al. Standards for analysis of late ventricular potentials using signal averaged or high resolution electrocardiography: A statement by a Task Force Comm. between the Eur. Soc. of Cardiology, the Am. Heart Assoc. and Am. Coll. of Cardiology. Eur Heart J 1991; 12(4): 473–80.
11. В. П. Зайцев Вариант психологического теста Mini-Mult. Психол ж 1981; 3: 118–23.
12. Э. Р. Ахмеджанов Психологические тесты. Москва «Лист» 1996; 320 с.
13. Malik M. Risk of Arrhythmia and sudden cardiac death. BMJ – Books: 2001, 542 p.
14. Quinones M.A. Risk stratification after myocardial infarction. Circulation 1997; 95: 1352–4.
15. Osborn MJ. Sudden cardiac death. Mayo Clinic practice of Cardiology / ed. by B.G.Gersh. New York 1996; 862.
16. Peckova M, Hallstrom AP, Fahrenbruch CE, Cobb LA. Weekly and seasonal variation in the incidence of cardiac arrests. Am Heart J 1999; 137(3): 512–5.
17. Carson PA, O'Connor CM, Miller AB, et al. Circadian rhythm and sudden death in heart failure: results from Prospective Randomized Amlodipine Survival Trial. JACC 2000; 36(2): 541–6.
18. Arntz HR, Muller-Nordhorn J, Willich SN. Cold Monday mornings prove dangerous: epidemiology of sudden cardiac death. Curr Opin Crit Care 2001; 7(3): 139–44.
19. Н. А. Мазур Внезапная смерть. Клин мед 1988; 11: 28–35.
20. Д. В. Абрамкин, И. С. Явелов, Н. А. Грацианский Вегетативные пробы и внезапная смерть в течение 6 месяцев у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда. От исследований к клинической практике: Сб тез Рос нац конгр кардиологов. Санкт-Петербург 2002; 5.
21. И. Е. Ганелина, С. К. Чурина Профессиональный состав больных инфарктом миокарда и умерших внезапно от ИБС в возрасте до 49 лет. Сов мед 1986; 4: 65–70.
22. Б. М. Липовецкий, Г. И. Мирер Эпидемиологическая оценка ишемической болезни сердца и смертности у мужчин старше 70 лет в популяции Санкт-Петербурга. Тер архив 1998; 8: 8–11.

23. И. С. Явелов, Е. Е. Травина, Н. А. Грацианский Прогностическое значение средней частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда. Кардиология 1999; 6: 6–14.
24. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H. Utility of current Risk Stratification tests for Predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. JACC 2001; 38(7): 1903–11.
25. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Prognostic significance of peripheral monocytes after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling. JACC 2002; 39(2): 241–6.
26. С. А. Болдуева, О. В. Трофимова Зависимость вариабельности сердечного ритма от уровня тревоги и депрессии у больных в раннем постинфарктном периоде. Вестн СПб гос мед академии им. И. И. Мечникова 2002; 1–2: 56–64.
27. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6 month survival. JAMA 1993; 270: 1819–25.
28. Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Sherwood A. Anxiety and vagal control of heart rate. Psychosom Med 1998; 60: 498–502.

Поступила 17/05–07

О некоторых дефектах диагностики и их причинах при оказании экстренной кардиологической помощи

Ю.Д. Сергеев, Ю.В. Бисюк

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва; Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1. Воронеж, Россия

Some diagnostic defects and their causes in emergency cardiac care

Yu.D. Sergeev, Yu.V. Bisyuk

I.N. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow; City Clinical Hospital for Emergency Medical Care № 1. Voronezh, Russia

Цель. Проанализировать ошибки диагностики, выявить объективные и субъективные факторы, способствующие ненадлежащему оказанию экстренной кардиологической помощи (ЭКП).

Материал и методы. Изучены 2 тыс. медицинских карт больных, госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ) и острым коронарным синдромом.

Результаты. Неблагоприятные исходы имели место в 312 случаях (15,6 %), из них дефекты диагностики составили 83,3 %. В 52,6 % причиной послужила недостаточная квалификация врачей; достаточно частой была небрежность на этапе диагностики и лечения (48,4 %); в 44,6 % случаев – спешка; недостаточная квалификация и небрежность сочетались с ограниченностью как специалиста в 34,6 %. Высока доля случаев, где фигурировали: невнимательность врачей – 21,5 %, неуверенность (19,6 %), обусловленные недостаточным уровнем квалификации. В 11,5 % случаев отмечена самоуверенность врача, что нашло отражение в недооценке жалоб, анамнеза, клинической симптоматики, приведшей к несвоевременной диагностике ИМ и нестабильной стенокардии.

Заключение. Постоянное и систематическое изучение структуры дефектов при оказании ЭКП, их причин и источников позволит повысить качество ее оказания на всех этапах и существенно снизить риск возникновения судебных исков со стороны пациентов и их родственников.

Ключевые слова: дефекты, ошибки, экстренная кардиологическая помощь, ненадлежащее оказание медицинской помощи, неблагоприятный исход.

Aim. To analyze diagnostic defects and to identify objective and subjective factors causing inadequate emergency cardiac medical care (ECMC).

Material and methods. Two thousand medical histories of patients hospitalized with myocardial infarction (MI) and acute coronary syndrome, were analyzed.

Results. Adverse outcomes were registered in 312 cases (15,6 %), including diagnostic defects in 83,3 %. The causes included inadequate doctor qualification (52,6 %), diagnostics and treatment inaccuracy (48,4 %), haste (44,6 %), or combination of inadequate qualification, inaccuracy, and specialist incompetence (34,6 %). Low doctor qualification resulted in inattentiveness (21,5 %) and uncertainty (19,6 %). Over-self-assurance (11,5 %), associated with underestimation of complaints, anamnesis, or clinical data, caused late MI and unstable angina diagnostics.

Conclusion. Continuous analysis of ECMC defects, their causes and sources could improve ECMC quality and decrease the risk of legal actions initiated by patients and their relatives.

Key words: Defects, mistakes, emergency cardiac medical care, inadequate medical care, adverse outcome.

В процессе оказания экстренной медицинской помощи (ЭМП) медицинские работники, и в первую очередь врачи, берут на себя моральную, и, что очень важно, юридическую ответственность за качество и последствия своих действий; при этом они вступают в определенные правовые отношения с пациентами и их родственниками. Результат этих действий определяется значительным количеством объективных и субъективных факторов [1,2].

Своевременное выявление и анализ дефектов оказания медицинской помощи (ДОМП) являются одними из важнейших направлений в лечебно-профилактической работе. В каждом конкретном случае ДОМП должны быть установлены характер дефекта, его причина, влияние на исход, а также лица, допустившие дефект [3,4].

С целью обнаружения и качественного анализа дефектов и их причин при оказании ЭМП были изучены 2 тыс. медицинских карт больных, госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ) и острым коронарным синдромом (ОКС). Неблагоприятные (летальные) исходы были зафиксированы в 312 случаях (15,6%). Из них у 275 (88,1%) пациентов на догоспитальном и раннем госпитальном этапах диагностирован ИМ, у 37 (11,9%) – ОКС, впоследствии верифицированный как ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) или ИМ без зубца Q (неQ-ИМ). Во всех 312 случаях имели место фатальные осложнения ИМ.

Поскольку до настоящего времени не существует утвержденных Минздравсоцразвития РФ стандартов-протоколов ведения больных ИМ и ОКС, при анализе качества диагностики и лечения в основном ориентировались на клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, а также рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в отделениях экстренной помощи стационаров, разработанные Санкт-Петербургским НИИ скорой медицинской помощи им. И.И. Джанелидзе.

Дефекты диагностики были выявлены в 216 случаях оказания ЭМП (69,2%) из 312 летальных исходов, зарегистрированных в стационарах.

Неудовлетворительное качество описания жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни отмечено в 8,3%, 20,8% и 21,8% медицинских карт стационарного больного, соответственно. В 57,5% случаев эти дефекты сочетались.

При описании жалоб (8,3%) в структуре дефектов диагностики в медицинских картах не были указаны: локализация болей, причины и условия их возникновения, характер, продолжительность, иррадиация, чем купировались, имела место ошибочная интерпретация эквивалентов ангинозных болей. В большинстве случаев отмечено сочетание дефектов в сборе жалоб.

При описании анамнеза заболевания врачи не указывали время появления симптомов болезни, их характер, интенсивность; отсутствовали сведения о

проводимом ранее лечении ишемической болезни сердца (ИБС), и как оно влияло на течение болезни. Данный дефект составил 20,8%.

Значительное число дефектов выявлено при описании анамнеза жизни – 47 случаев (21,76%). Врачи не указывали перенесенные ранее заболевания, не выясняли наличие неблагоприятных условий жизни и труда. Сочетание дефектов данной группы отмечено в 21,28%.

Дефекты в описании объективного статуса обнаружены в 78 случаях (36,1%): не указывались характеристики пульса – ритм, частота, напряжение, наполнение, величина, форма; локализация верхушечного толчка сердца; его перкуторные границы; крайне скудным было описание результатов аускультации сердца и легких. В 6,4% случаев аускультативная картина легких вообще отсутствовала.

Необходимо пояснить, что при оценке обнаруженных многочисленных дефектов по описанию жалоб, анамнеза и статуса следует учитывать сложность работы врачей, оказывающих ЭМП, когда записи о первичных осмотрах носят редуцированный характер по объективным причинам. Однако анализировались не только записи, сделанные при первичном осмотре больных, но и последующие записи в медицинских картах, когда у врачей уже было время уточнить данные анамнеза, более детально провести физикальное обследование. Однако выяснилось, что это делалось ненадлежащим образом в большинстве изученных случаев; связаны эти дефекты были как с субъективными особенностями самих врачей, так и с недостатками в организации работы.

На догоспитальном и раннем госпитальном этапах электрокардиография (ЭКГ) остается одним из наиболее информативных методов диагностики ИМ. В типичных случаях ЭКГ-диагностика ИМ не представляет особых трудностей, однако при ОКС, включающем неQ-ИМ и нестабильную стенокардию, возникают существенные проблемы с интерпретацией ЭКГ. На ЭКГ, зарегистрированной на догоспитальном и раннем госпитальном этапах, достоверный ИМ наблюдался в 87 случаях (27,9%) неблагоприятного исхода оказания ЭМП. В остальных 225 случаях ИМ протекал по типу ОКС (72,1%), сопровождаясь подъемом сегмента ST (n=31; 13,8%), депрессией сегмента ST (n=48; 21,3%), инверсией зубца T (n=25; 11,1%) и без динамики ЭКГ (n=17; 7,6%). В остальных 104 случаях (46,2%) имели место атипичная клиника и отсутствие или неспецифические изменения ЭКГ. Таким образом, в 46,2% сложность диагностики атипичного ИМ можно было объяснить не только наличием атипичной клиники, но и высокой частотой неспецифических изменений ЭКГ.

Правильная интерпретация ЭКГ отмечена в 87 случаях достоверного ИМ (27,9%) и в 9 случаях ОКС (2,9%). В остальных 216 случаях (69,2%) неб-

лагоприятного исхода имели место диагностические ошибки, причем в 104 случаях (46,2%) они были связаны с атипичной клинической картиной и отсутствием характерных изменений на ЭКГ.

Недостаточное и несвоевременное лабораторно-инструментальное обследование зафиксировано у 28 пациентов (12,9%): отсутствие динамики ЭКГ, отсутствие коагулограммы и исследования активности трансаминаз. К сожалению, ни в одном стационаре на раннем госпитальном этапе не определяли в крови МВ-фракцию креатинфосфокиназы (КФК), тропонины Т и I. Эти недоработки в своевременной диагностике ИМ в значительной мере были вызваны организационными недостатками (невозможность обеспечить стационары всем необходимым для современных методов диагностики), что напрямую связано с недостатками финансирования стационаров.

В 30 (13,9%) случаях госпитализации больных с предварительными диагнозами «стабильная стенокардия» и «прогрессирующая стенокардия» помещали не в кардиологическое (в связи с отсутствием мест и перегруженностью специализированных отделений), а в терапевтическое отделение, не проводили консультацию кардиолога, своевременная организация которой, несомненно, помогла бы в более ранние сроки поставить правильный диагноз и, соответственно, начать адекватное лечение. Это, бесспорно, было связано с дефектами в организации работы.

Неверная постановка клинического диагноза отмечена в 19 (8,8%) случаях; ошибочное формулирование заключительного диагноза имело место в 17 (7,9%) случаях. Основными недостатками при этом были следующие: ошибки при рубрикации диагноза, отсутствие даты предполагаемого развития ИМ, стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН), ее функционального класса (ФК), указаний фоновых и сопутствующих заболеваний, осложнений основной болезни.

Расхождение диагнозов на догоспитальном и госпитальном этапах зафиксировано у 33 (15,3%) пациентов. Все эти случаи являлись причиной гиподиагностики ОИМ и ОКС: достоверный ИМ не был диагностирован в 2 случаях (6,1%), неQ-ИМ без подъема сегмента ST – в 11 (33,3%), прогрессирующая стенокардия – в 20 (60,6%). Структура расхождений диагнозов свидетельствует о недостаточном профессионализме врачей, оказывавших ЭМП при ИМ и развитии ОКС, особенно тогда, когда они не сопровождаются выраженной динамикой ЭКГ.

При анализе 312 неблагоприятных исходов, наступивших при оказании ЭМП кардиологическим больным, были обнаружены следующие субъективные факторы, способствовавшие ненадлежащему врачеванию: в 82,7% случаев неблагоприятных исходов имело место нарушение врачами медицинских стандартов, общепринятых в медицине

правил, нормативных документов, регламентирующих медицинскую деятельность. У 60,9% больных оказание ЭМП было признано недостаточным, в 17,6% – неправильным и в 16,9% – запоздалым.

Клиническим примером может послужить следующее наблюдение.

Больная Р. 61 год, была доставлена в больницу с направительным диагнозом «Желудочно-кишечное кровотечение». Бригада скорой медицинской помощи ЭКГ не регистрировала; на ЭКГ, сделанной в приемном отделении стационара, выявлены высокие зубцы R по типу реципрокных изменений, которые должны были насторожить терапевта приемного отделения в отношении заднебазального ИМ, однако этого не произошло. Терапевт описывает при осмотре больного отсутствие острой коронарной патологии; им игнорируется старческий возраст пациентки, свидетельствовавший о высокой вероятности наличия у нее хронической ИБС. Терапевт приемного отделения поставил диагноз: «Язвенная болезнь желудка, обострение. Желудочно-кишечное кровотечение?». Больная была госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом «острый панкреатит», где ее лечили спазмолитиками, анальгетиками, «поляризирующей смесью». Все 7 дней пребывания в отделении больная заторможена, на боли не жаловалась. Примечательна запись лечащего врача: «Обход зав. отделением. Состояние без изменений. В сознании. От пальпации живота отказывается. Замечаний нет, плановая терапия». Полноценный дневник с описанием статуса больной отсутствует. Следующая запись только дежурного врача. За время нахождения в стационаре ЭКГ в динамике не регистрировали, с терапевтом и кардиологом больную не консультировали. В последние 2 дня терапию сокращают, отменяют спазмолитики и анальгетики. Больная умерла во сне. Только в посмертном эпикризе был поставлен диагноз: ИБС, кардиосклероз атеросклеротический, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический пиелонефрит. На патологоанатомическом вскрытии – ОИМ заднебазальной локализации.

В данном, конкретном случае допущены грубые ошибки в диагностике и лечении на всех этапах ОМП, обусловленные как субъективными факторами, так и серьезными недоработками в организации лечебно-диагностического процесса в хирургических отделениях: отсутствием четкого протокола ведения больных с подозрением на острую хирургическую патологию, в рамках которой должна исключаться и острая коронарная патология.

Выявленные ошибки и организационные недоработки свидетельствуют о необходимости совершенствования организации стационаров, работающих в условиях круглосуточного оказания экстренной кардиологической помощи, внедрения в широкую практику современных методов диагностики и

обеспечения адекватного медикаментозного лечения, важности разработки и внедрения стандартов и протоколов ведения ургентных больных с использованием достижений доказательной медицины.

Необходимо подчеркнуть чрезвычайную важность юридических аспектов проблемы ДОМП, поскольку в последние годы отмечается неуклонный рост числа судебно-медицинских экспертиз, назначенных в рамках уголовных и гражданских

дел по обвинению врачей в некачественном оказании медицинской помощи [6,7].

Таким образом, постоянное и систематическое изучение структуры дефектов при оказании экстренной кардиологической помощи, их причин и источников позволит повысить ее качество на всех этапах и существенно снизить риск возникновения судебных исков со стороны пациентов и их родственников.

Литература

1. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Неблагоприятный исход оказания медицинской помощи. Москва-Иваново 2001; 288 с.
2. Доронкина М.В. Врачебные ошибки при диагностике различных заболеваний и пути их устранения на амбулаторном этапе. РМЖ 2003; 6: 7-8.
3. Томилин В.В., Соседко Ю.И. Обоснование основных понятий дефектов оказания медицинской помощи. Судебно-медицинская экспертиза 2000; 6: 4-8.
4. Хапий Х.Х., Старченко А.А., Шифман Е.М. Правовые аспекты деятельности врача. Петрозаводск: Изд-во «Интел-Тек» 2003; 344 с.
5. Белокриницкий В.И., Фиалко В.А. Анализ причин ошибок в диагностике острых форм ишемической болезни сердца. СМП 2001; 2: 26-8.
6. Пашинян Г.А., Ившин И.В. Профессиональные преступления медицинских работников против жизни и здоровья. Москва «Медицинская книга» 2006; 196 с.
7. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Проблема ненадлежащего оказания медицинской помощи: методика изучения и актуальность. Мед право 2003; 1: 3-5.

Поступила 23/11-2006

Валидность опросников, используемых для оценки качества жизни больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза

Э.В. Минаков¹, С.А. Ковалев², В.Н. Белов, Е.А. Белова²

¹Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н.Бурденко; ²Межтерриториальный кардиохирургический центр на базе Областной клинической больницы № 1. Воронеж, Россия

Validity of the questionnaires assessing quality of life in patients with non-valvular atrial fibrillation

E.V. Minakov¹, S.A. Kovalev², V.N. Belov, E.A. Belova²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; ²Inter-regional Cardiosurgery Center, Regional Clinical Hospital No. 1. Voronezh, Russia

Цель. Изучить валидность Ноттингемского профиля здоровья (НПЗ), анкеты «Жизнь больных с аритмиями» (ЖБА) и индекса активности университета Дьюка (DASI) у пациентов с резистентной к медикаментозной терапии фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Обследованы 78 пациентов с резистентной к медикаментозной терапии ФП, 54 из них в дальнейшем была проведена радиочастотная модификация или абляция атриовентрикулярного узла.

Результаты и обсуждение. Отмечена достоверная корреляция между результатами тестов с физической нагрузкой (ФН) и используемых в исследовании методов для определения функциональных возможностей пациентов с ФП. Положительная корреляционная связь между разделами НПЗ «эмоциональные реакции», «физическая активность» и «энергичность», что может служить доказательством конструктивной валидности данного метода у больных с ФП. Показатели анкеты ЖБА достоверно коррелировали со всеми разделами НПЗ, а также с показателями функционального состояния организма, определяемого с помощью метода DASI, что свидетельствует о достаточной валидности этой анкеты у исследуемой категории больных.

Заключение. НПЗ, DASI и анкеты «ЖБА» обладают достаточной валидностью у больных с ФП; они могут быть использованы для изучения качества жизни больных с различными формами ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, качество жизни, Ноттингемский профиль здоровья, индекс активности университета Дьюка, анкета «Жизнь больных с аритмиями».

Aim. To study the validity of Nottingham Health Profile (NHP), “Arrhythmia Patient quality of Life” (APL) scale, Duke Activity Status Index (DASI) in patients with drug-resistant atrial fibrillation (AF).

Material and methods. In total, 78 patients with drug-resistant AF were examined. Later on, 54 underwent atrioventricular radio-modification or radio-ablation.

Results. During functional capacity assessment in AF patients, physical stress test results and questionnaire data significantly correlated with each other. There was a positive correlation between NHP “emotional reaction”, “physical abilities”, or “energy level” domains, that might point to constructive validity of this questionnaire in AF patients. APL scale data significantly correlated with all NHP domains, as well as with functional status parameters by DASI method, that also points to sufficient validity of APL instrument in this patient group.

Conclusion. NHP, DASI, and APL scale are sufficiently valid in AF patients; these methods could be used for quality of life assessment in individuals with various AF forms.

Key words: Atrial fibrillation, quality of life, Nottingham Health Profile, Duke Activity Status Index, “Arrhythmia Patient quality of Life” scale.

Анализ современной медицинской литературы показывает, что изучению качества жизни (КЖ) при фибрилляции предсердий (ФП) посвящено незначительное количество исследований, выполненных, в основном, зарубежными авторами. Существует ряд проблем при выборе методов оценки КЖ. Для этого используются более 400 различных опросников, что значительно затрудняет сравнение полученных результатов [4]. Одним из важнейших свойств оценки КЖ является ее валидность. Под валидностью опросника понимают его способность достоверно измерять те параметры, которые необходимо изучить в данном исследовании [5]. Использование методов оценки КЖ, валидность которых у исследуемого контингента больных не доказана, может приводить к ошибочным или искаженным результатам.

Целью исследования явилось изучение валидности Ноттингемского профиля здоровья (НПЗ), анкеты «Жизнь больных с аритмиями» (ЖБА) и индекса активности университета Дьюка (DASI) у пациентов с ФП неклапанного генеза.

Материал и методы

КЖ было изучено у 78 пациентов с ФП неклапанного генеза. Критериями включения в исследование служили: наличие подтвержденной электрокардиографически, пароксизмальной, персистирующей или постоянной формы ФП; отсутствие гемодинамически значимой орга-

нической патологии клапанного аппарата сердца (врожденных и приобретенных пороков сердца); отсутствие на момент исследования тяжелой сопутствующей патологии, выраженность симптомов которой преобладала бы над клиническими проявлениями ФП; добровольное согласие больного на участие в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов с ФП, включенных в настоящее исследование, представлена в таблице 1.

Из общих методов использовался НПЗ, который по данным литературы, наряду с SF-36, является одним из самых широко распространенных опросников для оценки КЖ больных с различной сердечно-сосудистой патологией [8]. Русская версия методики валидизирована и имеет высокие чувствительность и надежность [1]. Для оценки КЖ использовалась первая часть НПЗ. Из болезнью-специфических опросников для определения влияния аритмического синдрома на повседневную жизнь больных применялась анкета «ЖБА» [2]. Было показано, что классификация Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) по функциональным классам (ФК) является нечувствительным показателем КЖ при ФП [6]. В связи с этим, для более детальной оценки функциональных возможностей пациентов с аритмией применяли метод DASI [7].

Для определения степени корреляции между выборками, имеющими нормальное распределение, служил коэффициент корреляции Пирсона. В случае если изучаемые выборки распределены не по нормальному закону, использовали коэффициент корреляции рангов Спирмена. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы «Biostat».

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	M±m (%)
Возраст (лет)	61,4±7,4
Мужчины, n (%)	26 (33%)
Женщины, n (%)	52 (67%)
Длительность ФП (мес.)	99,1±63,5
Продолжительность приступов ФП (час)	13,2±5,1
ЧСС при пароксизме ФП (в 1 мин.)	159±39
Частота приступов ФП а) ежедневные, n (%)	27 (37%)
б) еженедельные, n (%)	27 (37%)
в) ежемесячные, n (%)	19 (26%)
Постоянная форма ФП, n (%)	5 (6%)
Синдром слабости синусового узла, n (%)	36 (46%)
Приступы МЭС, n (%)	28 (38 %)
ФК (НУНА)	2,6±0,7

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Корреляция пороговой нагрузки, объема выполненной работы с данными DASI и разделами НПЗ «энергичность», «физическая активность»

Показатели	r	p
DASI / пороговая нагрузка	0,349	<0,05
DASI / объем выполненной работы	0,401	<0,05
Энергичность / пороговая нагрузка	0,388	<0,05
Энергичность / объем выполненной работы	0,351	<0,05
Физическая активность / пороговая нагрузка	0,466	<0,01
Физическая активность / объем выполненной работы	0,399	<0,05

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – достоверность.

Таблица 3

Корреляция данных разделов НПЗ «эмоциональные реакции», «физическая активность» и «энергичность»

Раздел НПЗ	г	р
Эмоциональные реакции / физическая активность	0,563	<0,001
Эмоциональные реакции / энергичность	0,527	<0,001

Примечание: г – коэффициент корреляции, р – достоверность.

Таблица 4

Корреляция показателей анкеты «ЖБА» с данными НПЗ и DASI

Показатель	г	р
«ЖБА» / DASI	-0,367	<0,05
«ЖБА» / энергичность (НПЗ)	0,404	<0,01
«ЖБА» / боль (НПЗ)	0,317	<0,05
«ЖБА» / эмоциональные реакции (НПЗ)	0,576	<0,001
«ЖБА» / сон (НПЗ)	0,439	<0,01
«ЖБА» / социальная изоляция (НПЗ)	0,489	<0,01
«ЖБА» / физическая активность (НПЗ)	0,387	<0,05

Примечание: г – коэффициент корреляции, р – достоверность.

Результаты и обсуждение

Установление валидности DASI, а также разделов НПЗ: «энергичность» и «физическая активность», осуществляли путем определения корреляции между данными разделами и показателями нагрузочных тестов [1]. Велоэргометрическая проба была выполнена у 30 пациентов (38%). Сравнительно низкий процент больных, которые прошли данное исследование, объясняется высокой частотой распространения у включенных в исследование пациентов приступов Морганьи-Эдемса-Стокса (МЭС), а также значительным количеством больных, у которых приступы аритмии были ежедневными и еженедельными. Отмечается достоверная корреляция между данными тестов с физической нагрузкой и результатами используемых в исследовании методик при определении функциональных возможностей пациентов с ФП (таблица 2). Достоверная корреляция ФК по NYHA с пороговой нагрузкой и объемом выполненной работы отсутствовала.

Определение валидности остальных разделов НПЗ затруднено. Тем не менее, по наличию корреляции между психологическим состоянием больного и его физическими возможностями можно судить о высокой конструктивной валидности метода по данным разделам [1]. Был выполнен корреляционный анализ между результатами раздела НПЗ «эмоцио-

нальные реакции» и разделов «физическая активность», «энергичность» (таблица 3). Установлено, что между разделом НПЗ «эмоциональные реакции» и разделами «физическая активность», «энергичность» имеется достоверная положительная корреляционная связь. Это может служить доказательством достаточной конструктивной валидности НПЗ у больных с ФП, включенных в настоящее исследование.

Анкета «ЖБА» предназначена для оценки влияния аритмического синдрома на физическое, психоэмоциональное и социальное состояния больного. Для определения ее валидности был проведен корреляционный анализ между исходным уровнем КЖ пациентов по данным DASI, НПЗ и анкеты «ЖБА» [3]. Полученные результаты представлены в таблице 4. Показатели анкеты «ЖБА» достоверно коррелировали со всеми разделами НПЗ, а также с показателями функционального состояния организма, определяемого с помощью метода DASI, что свидетельствует о достаточной валидности этой анкеты у исследуемой категории больных.

Выводы

НПЗ, DASI и анкеты «ЖБА» обладают достаточной валидностью у больных с ФП;

данные методики могут быть использованы для изучения КЖ больных с различными формами ФП.

Литература

1. Гиляревский С.Р. Оценка качества жизни больных с митральными пороками сердца после протезирования митрального клапана. Дис канд мед наук. Москва 1992.
2. Коц Я.И., Либис Р.А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 1993; 5: 66-72.
3. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями Кардиология 1998; 3: 49-51.
4. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб «Элби» 1999; 140 с.
5. Fletcher A, Hunt B, Bulpitt J. Evaluation of quality of life in clinical trials of cardiovascular disease. J Chron Dis 1987; 40(6): 557-66.
6. Ganiats TG, Browner DK, Dittrich HC. Comparison of Quality of Well-Being scale and NYHA functional status classification in patients with atrial fibrillation. New York Heart Association. Am Heart J 1998; 135(5) Pt. 1: 819-24.
7. Harvey RM, Doyle EF, Ellis K, et al. Major changes made by the Criteria Committee of the New York Heart Association. Circulation J 1974; 49: 390.
8. O'Brien BJ, Buxton MJ, Ferguson BA. Measuring the effectiveness of heart transplant programs: quality of life and their relationship to survival analysis. J Chronic Dis 1987; 40: 137-53.

Поступила 02/08-2007

Роль медико-генетического консультирования в первичной профилактике аритмий

И.Г. Фомина, Н.П. Кулешов, Л.В. Логунова, Н.Б. Моргунов, А.И. Тарзиманова

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

Medico-genetic counseling in primary arrhythmia prevention

I.G. Fomina, N.P. Kuleshov, L.V. Logunova, N.B. Morgunov, A.I. Tarzimanova

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

Цель. Определить роль медико-генетического консультирования в диагностике наименее изученного синдрома преждевременного возбуждения желудочков (ПВЖ).

Материал и методы. Выполнено медико-генетическое консультирование и проспективное наблюдение в период 1973г – настоящее время в семьях 36 больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта с обследованием 222 их родственников и в семьях 40 больных с синдромом Клерка-Леви-Кристеско с обследованием 227 их родственников.

Результаты. Наличие феномена ПВЖ у родственников I-IV степени родства расценивали как проявление наследственной предрасположенности к нарушениям сердечного ритма и показание для проведения профилактических мероприятий возникновения аритмий, в т.ч. электрокардиографического обследования. Они включали в себя регулярные осмотры практически здоровых родственников не реже 1 раза в полгода, а затем 1 раз в год с психотерапевтическими беседами по изменению образа жизни. В течение тридцатилетнего периода наблюдения за семьями больных с синдромом ПВЖ при соблюдении рекомендаций по здоровому образу жизни родственники больных не предъявляли каких-либо жалоб и считали себя практически здоровыми людьми.

Заключение. Медико-генетическое консультирование – наиболее чувствительный метод диагностики синдрома ПВЖ, а общедоступные психотерапевтические мероприятия, направленные на сохранение здорового образа жизни позволяют родственниками III-IV поколения оставаться здоровыми.

Ключевые слова: синдром преждевременного возбуждения желудочков, медико-генетическое консультирование, первичная профилактика аритмий, наследование синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Aim. To assess the role of medico-genetic counseling in diagnostics of the insufficiently explored premature ventricular complex (PVC) syndrome.

Material and methods. Medico-genetic counseling and prospective follow-up (1973-present) was performed in the families of 36 patients with Wolf-Parkinson-White (WPW) syndrome (222 relatives examined), and in the families of 40 patients with Clerc-Levy-Cristesco (CLC) syndrome (227 relatives examined).

Results. PVC phenomenon in I-IV line relatives was regarded as a manifestation of hereditary arrhythmia predisposition and an indication for preventive measures, electrocardiographic assessment included. Healthy relatives were examined at least every 6 months, then once per year, including psychotherapeutic counseling on lifestyle modification. During the 30-year follow-up period, PVC patients' relatives complying with healthy lifestyle recommendations did not have any complaints and regarded themselves as healthy persons.

Conclusion. Therefore, medico-genetic counseling is the most sensitive method for PVC syndrome diagnostics. Widely available psychotherapeutic counseling on healthy lifestyle facilitates the healthy status maintenance in III-IV-line relatives.

Key words: Premature ventricular complex syndrome, medico-genetic counseling, primary arrhythmia prevention, inheritance of Wolf-Parkinson-White syndrome.

Развитие кардиологии в последние десятилетия привело к выявлению генетических маркеров наследственно обусловленных синдромов длинного интервала QT, Бругады, семейных случаев фибрилляции предсердий (ФП) [17]. Среди наименее изученных остается синдром преждевременного возбуждения желудочков (ПВЖ), встречающийся в 0,15–3,1 % в общей популяции [1].

Возникновение клинко-электрокардиографического (ЭКГ) синдрома связывают с существованием дополнительных проводящих путей (ДПП) в виде пучков Кента, Джеймса, Тореля, Венкебаха, Брешан-маша, волокон Махейма. Изменение электрофизиологических (ЭФ) свойств этих аномальных трактов и проводящей системы сердца определяет ЭКГ виды синдрома ПВЖ: от парциального синдрома ПВЖ с наличием волны дельта на восходящей части зубца R, синдрома короткого PR < 0,12 мсек до классического синдрома Вольф-Паркинсон Уайта (ВПУ); постоянные, транзиторные, скрытые формы, а также появление приступов чаще наджелудочковых и реже желудочковых аритмий [2,3].

Многолетнее проспективное наблюдение больных с синдромом ПВЖ и их родственников сделало необходимым проведение медико-генетического консультирования с использованием основных принципов, изложенных в литературе [7–9].

Медико-генетическое консультирование больных с синдромом ПВЖ предусматривает составление, изучение родословной семьи, расспрос и осмотр, ЭКГ и эхокардиографию (ЭхоКГ) у родственников I–IV степени родства [14]. В работе руководствовались критериями ВОЗ 1980г, по которым синдром ПВЖ диагностировался при наличии нарушений сердечного ритма, а феномен – когда они отсутствовали. Существование феномена и синдрома ПВЖ расценивали как проявление клинического полиморфизма [4–6].

С целью изучения синдрома ПВЖ были выполнены медико-генетическое консультирование и проспективное наблюдение с 1973г по настоящее время в семьях 36 больных с синдромом ВПУ с обследованием 222 родственников и в семьях 40 больных с синдромом Клерка-Леви-Кристеско (КЛК) с обследованием 227 родственников [15,16], распределение которых по полу и поколениям представлено в таблицах 1 и 2.

Синдром и феномен ПВЖ, а точнее наличие ДПП, впервые были диагностированы у 32 % (n=72 из 222) обследованных родственников I–IV степеней: среди них синдром ВПУ – у 4 (1,8 %), синдром КЛК – у 12 (5,4 %), феномен КЛК – у 56 (25 %) родственников.

В этих семьях синдром и феномен ПВЖ были выявлены впервые у 36 % (n=82 из 227) обследованных родственников I–IV степеней родства; у 17 (7 %) обнаружен синдром КЛК, у 60 (26 %) – феномен КЛК, а у 5 (2 %) – феномен ВПУ. Несмотря

на то, что у родственников больных в III и IV поколениях были диагностированы феномен и синдром ВПУ, никто из обследуемых не обращался к врачу по поводу нарушений сердечного ритма.

Многолетнее исследование продемонстрировало наследование синдрома ПВЖ по аутосомно-доминантному типу при синдроме ВПУ до 0,94 (94 %), а при синдроме КЛК до 1,0 (100 %). Клинический полиморфизм наследования ДПП в семьях больных с синдромом ПВЖ проявлялся наличием феноменов ВПУ и КЛК, с синдромами ВПУ и КЛК – возникновением различных нарушений ритма сердца в пределах одной родословной [13].

Больные с пароксизмальными аритмиями имели большое количество жалоб, нередко сопровождающихся витальным страхом, поэтому синдром ПВЖ воспринимался пациентами как серьезное соматическое страдание, а ближайшие родственники пациентов были индуцированы яркой клинической картиной приступов аритмии [10,11]. Обнаружение феномена ПВЖ у родственников I–IV степеней родства расценивали как проявление наследственной предрасположенности к нарушениям сердечного ритма [12] и показание для проведения профилактических мероприятий возникновения аритмий, в т.ч. ЭКГ обследования. Они включали в себя: повторяющиеся осмотры практически здоровых родственников не реже раз в полгода, а затем раз в год с психотерапевтическими беседами по изменению образа жизни, недопустимости вредных привычек у подростков и детей больных, рекомендациями по занятиям спортом [16].

В течение тридцатилетнего периода наблюдения за семьями больных с синдромом ПВЖ при соблюдении рекомендаций по здоровому образу жизни родственники больных не предъявляли каких-либо жалоб и считали себя практически здоровыми людьми.

В качестве примера приводим клинический случай больного Г., 53 лет, диспансерное наблюдение 32 года.

Диагноз – нарушения ритма сердца: атриовентрикулярная (АВ) блокада III степени после операции деструкции дополнительного проводящего пучка (27.01.1983г) по поводу пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ПНТ) на фоне синдрома ПВЖ (транзиторная форма синдрома ВПУ тип В, постоянная форма синдрома КЛК).

Из истории заболевания известно, что ПНТ возникла в 19 лет (02.1973г), по поводу которой лечился в госпитале. Графическое изображение истории болезни представлено на рисунке 1.

Приступы ПНТ повторялись 3 раза в течение 6 месяцев и продолжались 5–10 минут, купировались рефлексорными способами. 09.1973г – при обследовании в госпитале по поводу ПНТ был диагностирован тонзиллит и произведена тонзиллэктомия. В последующие 3 года отмечено учащение приступов до 2–3 раз в месяц, а с 23 лет – до 2–3 раз в неделю; они возникали при сильном волнении и без видимой причины. Кратковременные приступы купировались задержкой дыхания, а при мно-

Таблица 1

Распределение обследованных родственников больных с синдромом ВПУ по полу и поколениям

Поколение	Пол женский	Пол мужской	Всего
I поколение	1	2	3
II поколение	22	30	52
III поколение	45	55	100
IV поколение	26	41	67
Всего	94	128	222

Таблица 2

Распределение обследованных родственников больных с синдромом КЛК по полу и поколениям

Поколение	Пол женский	Пол мужской	Всего
I поколение	5	1	6
II поколение	32	23	55
III поколение	49	48	97
IV поколение	33	36	69
Всего	119	108	227

гочасовых приступах успешно применялись внутривенно (в/в) сначала 0,5 г, а затем 1 г новокаинамида вместе с норадреналином или мезатоном, иногда синусовый ритм восстанавливался во время физической нагрузки (ФН).

С 01.1978г приступы стали практически ежедневными, в связи с чем был госпитализирован в кардиохирургическое отделение ВКНЦ АМН СССР (руководитель – профессор С. С. Григоров) на базе 20 ГКБ. В отделении больного обследовали, включая исследование центральной гемодинамики, при этом все показатели находились в пределах нормы. Велоэргометрическая проба подтвердила высокую толерантность к ФН (ТФН), аритмии не было. Во время внутрисердечного ЭФ исследования (ЭФИ) обнаружено нарушение ритма сердца, диагностированное как идиопатическая форма желудочковой тахикардии.

Несмотря на полученные результаты ЭФИ, продолжали настаивать на наличии у больного ПНТ с аберрацией желудочковых комплексов на фоне синдрома ПВЖ. В течение года больной самостоятельно в амбулаторных условиях купировал все ПНТ рефлексорными способами или мекситилом, а иногда сочетанием того и другого.

1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	21/ III	27.01.1073-2006
19 лет	Новокаинамид 1 г в/в Сн-ам = 1 мг/л 2г внутрь		Кордарон 150мг в/в 0,6-1,2 внутрь					АВ блокада III степени
Отравление нитроглицерин Тонзиллотомия			Мекситил 250мг в/в или 800-1000 мг per os		Ритмилен 100мг в/в 0,6-1,2 внутрь			Операция деструкции дополнительных АВ путей Велоэргометрия 100 Вт
			Норадреналин 1 раз Велоэргометрия 125 Вт Электрофизиологическое исследование		Изоптин 10мг в/в 240-320 внутрь			
Гепатомегалия								
Δ	1-2 раза в мес яц	3-4 раза в мес яц	ежедневно	I	III			

Рис. 1 Графическое изображение истории болезни больного Г. 50 лет с синдромом ВПУ.

10.1979г – повторно был госпитализирован в 20 ГКБ г. Москвы. При обследовании впервые был диагностирован, наряду с синдромом КЛК, пролапс задней створки митрального клапана. Повторно выполненная велоэргометрическая проба мощностью 150 Вт не вызвала появления аритмии и признаков ишемии миокарда. Для купирования ПНТ успешно применен изоптин в возрастающей разовой дозе 5-10 мг, что также расценивали как проявление толерантности к нему. С этого времени заболевание характеризуется учащением ПНТ, увеличением ее продолжительности > 2–3 часов, возникновением кардиалгии. Приступы аритмии и кардиалгии возникали, как правило, без видимой причины. С целью профилактики аритмии больному был назначен новокаинамид 2 г/сут. Попытка курсового лечения 150 мг/сут. верошпироном оказалась малоэффективна – приступы аритмии продолжались.

С 1980г после успешного в/в введения 450 мг кордарона в течение двух лет лечился этим препаратом в дозах 200-1000 мг в неделю с перерывом в приеме лекарства. С 10.1982г, несмотря на прием 600-800 мг/сут. кордарона ПНТ стала рецидивировать 2–3, а иногда 4–5 раз в неделю. В связи с ежедневно рецидивирующей ПНТ повторно госпитализирован в 20 ГКБ, где больному был назначен ритмилен в дозе 0,6 г per os, однако приступы аритмии продолжали сохраняться. В 1983г наступил период, когда были исчерпаны все резервы фармакотерапии.

27.01.1983г больной был успешно прооперирован академиком В. И. Шумаковым, выполнена ультразвуко-

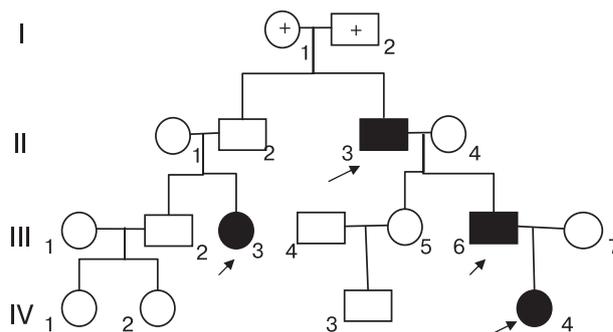


Рис. 2 Родословная семьи больного Г., 53 лет (II, 3) с синдромом ПВЖ. Диспансерное наблюдение 32 года.

вая деструкция ДПП в условиях искусственного кровообращения. После операции на ЭКГ АВ блокада III степени с ритмом 60 ударов в минуту, ТФН хорошая. С 1983г по настоящее время самочувствие больного остается хорошим. Приступы неритмичного сердцебиения отсутствуют, остается высокая ТФН. Отдаленные результаты после операции оцениваются как хорошие.

В течение 32-летнего наблюдения за семьей больного Г. (II, 3) у трех родственников был обнаружен синдром ПВЖ, что представлено на рисунке 2. При медико-генетическом консультировании феномен КЛК был выявлен у сына А. (III, 6), племянницы Ю. (III, 3) и внучки И. (IV, 4). По результатам ЭхоКГ в возрасте 6 лет у сына А. (III, 6) был диагностирован пролапс митрального клапана, но при повторной ЭхоКГ в возрасте 22 лет пролапс отсутствовал. Благодаря соблюде-

нию рекомендаций по здоровому образу жизни при повторных профилактических осмотрах нарушения сердечного ритма у всех родственников больного Г. отсутствовали. Это позволяет сделать вывод о том, что обнаруженный феномен КЛК в течение длительного времени не сопровождается появлением аритмий, и родственники больного остаются практически здоровыми [2].

Таким образом, медико-генетическое консультирование является наиболее чувствительным методом диагностики феномена ПВЖ, а общедоступные психотерапевтические мероприятия, направленные на сохранение здорового образа жизни позволяют родственниками III-IV поколений оставаться здоровыми.

Литература

1. И. Г. Фомина Нарушения сердечного ритма. Москва 2003; 160–2.
2. И. Г. Фомина, Л. В. Логунова, Н. П. Кулешов Наследование синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и эволюция его клинических проявлений в семьях больных при проспективном наблюдении. *Клин мед* 2001; 3: 26–30.
3. В. С. Смоленский, И. Г. Фомина, В. С. Голочевская, Л. В. Логунова Наследование и течение синдрома ПВЖ. *Клин мед* 1987; 6: 120–2.
4. В. С. Смоленский, И. Г. Фомина, Н. Б. Моргунов Ошибки, допущенные в диагностике синдрома ПВЖ. *Клин мед* 1988; 8: 88–90.
5. И. Г. Фомина, Л. В. Логунова, Н. Б. Моргунов Наследование нарушений сердечного ритма в трех поколениях (описание семьи). *Тер архив* 1988; 12: 131–2.
6. В. С. Смоленский, И. Г. Фомина, Л. В. Логунова и др. Фенотипические особенности больных с синдромом ПВЖ. *Тер архив* 1988; 12: 26–8.
7. И. Г. Фомина, Л. В. Логунова, Н. С. Погребенкова Наследование синдрома КЛК. *Клин мед* 1990; 1: 50–3.
8. И. Г. Фомина, Л. В. Логунова, Н. С. Погребенкова Наследование синдрома ВПУ. *Клин мед* 1990; 4: 61–6.
9. И. Г. Фомина Наследование синдрома ПВЖ. *Тер архив* 1990; 10: 84–8.
10. И. Г. Фомина Е. С. Чаусовский, Е. С. Дубровский и др. Обмороки, как прогностически неблагоприятный признак синдромов ВПУ и пролабирования митрального клапана. *Клин мед* 1990; 8: 123–5.
11. И.Г. Фомина, О.Ф. Тузикова, А.А. Решетникова, Н.С. Погребкова Нарушения сердечного ритма при сочетании синдромов ПВЖ и первичного пролабирования митрального клапана. *Тер архив* 1990; 4: 38–43.
12. И. Г. Фомина, Н. Б. Моргунова, А. А. Решетникова и др. Наследование синдрома ПВЖ и первичного пролабирования митрального клапана. *Клин мед* 1990; 6: 125–7.
13. И. Г. Фомина, Н. Б. Моргунов, Е. А. Прусова и др. Варианты клинического течения синдрома ПВЖ. *Клин мед* 1990; 7: 42–5.
14. И. Г. Фомина, О. Ф. Тузикова, Н. Б. Моргунов и др. Причины диагностических ошибок при сочетании синдрома ПВЖ и пролабирования митрального клапана. *Клин мед* 1991; 2: 39–41.
15. И. Г. Фомина, Н. Б. Моргунов, О. Ф. Тузикова и др. Наследование синдромов ПВЖ и первичного пролабирования митрального клапана по данным медико-генетических исследований в семьях 27 больных, страдающих обоими синдромами. *Клин мед* 1991; 3: 10–2.
16. И. Г. Фомина, Н. Б. Моргунов, Л. В. Логунова Проспективное наблюдение 78 больных синдромом ПВЖ. *Тер архив* 1991; 4: 56–60.
17. Brugada R. Genetic bases of arrhythmias. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(4); 274–85.

Поступила 23/03–2006
Принята к печати 25/09–2006

Новые ориентиры в контроле артериальной гипертонии у больных ишемической болезнью сердца на основе рекомендаций по лечению артериальной гипертонии ЕОАГ/ЕОК 2007г

Ю.А. Карпов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии. Москва, Россия

New targets for arterial hypertension control in patients with coronary heart disease: ESH/ESC guidelines on arterial hypertension management, 2007

Yu.A. Karpov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Повышенное артериальное давление (АД) – один из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В клинической практике сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с артериальной гипертонией (АГ) существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода и встречается часто. В июне 2007г были представлены новые рекомендации ЕОАГ/ЕОК по лечению АГ, в которых установлен новый целевой уровень АД для больных АГ в сочетании с ИБС < 130/80 мм рт.ст. Достижение нового целевого уровня АД у больных АГ в сочетании с ИБС при проведении всего комплекса превентивной терапии гарантирует дальнейшее улучшение прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, целевой уровень артериального давления.

Elevated blood pressure (BP) is one of the main independent risk factors for cardiovascular complication development. In clinical practice, the combination of coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH), increasing adverse outcome risk, is highly prevalent. In June 2007, new guidelines on AH management, were presented by ESH and ESC, providing a new target level of BP for CHD and AH patients: <130.80 mm Hg. The achievement of this new target level, as a part of complex preventive measures, guarantees improved prognosis in CHD and AH individuals.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, target blood pressure level.

Повышенное артериальное давление (АД) является одним из основных независимых факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) [1,2]. Результаты крупномасштабного исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) свидетельствуют о том, что уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) тесно коррелируют с показателем смертности от ИБС [3]. В клинической практике сочетание ИБС с артериальной гипертонией

(АГ) существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода и встречается часто [4,5]. При выполнении эпидемиологического этапа Национальной программы ПРЕМЬЕРА (ПРЕстариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня Артериального давления), проведенной под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) было показано, что стабильные формы ИБС выявляются у 66 % больных АГ, а среди мужчин даже в 73 % случаев [6].

©Ю. А. Карпов, 2007
e-mail: karpov.cardio@mtu-net.ru
Тел.: (495) 140-98-39

При анализе распространенности АГ у больных с установленным диагнозом ИБС наблюдается такая же ситуация. Недавно были представлены первые результаты международного проспективного наблюдательного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), в который вошли данные о 67888 больных > 45 лет с установленным диагнозом либо ИБС (n=40258), либо цереброваскулярным заболеванием (n=18843), либо атеросклеротическим поражением периферических артерий (n=8273), либо с наличием 3 и более ФР атеросклероза (n=12389). Регистр проводили в 44 странах мира, включая Россию; в нем приняли участие 5473 врача амбулаторной сети [7]. Оказалось, что у больных ИБС очень часто встречается АГ > 80 % случаев (рисунок 1). Тем самым, впервые в рамках самого большого международного проекта установлено очень частое сочетание ИБС с АГ (ИБС + АГ) – двух наиболее опасных состояний с точки зрения высокого риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Другим, не менее важным результатом регистра, стало выявление явно недостаточного контроля за АД у этой наиболее опасной категории больных. Уровень АД > 140/90 мм рт.ст. не контролировался у 43–65 % больных АГ в зависимости от региона мира, причем худшие результаты были в регионе Восточной Европы, в который была включена Россия. Эти данные полностью подтверждают ранее полученные результаты в программе ПРЕМЬЕРА: должный контроль за уровнем АД осуществлялся только у 42 % больных АГ [6].

Антигипертензивная терапия при ИБС: выбор препарата

Усилия по профилактике ИМ и смерти при ИБС, а это является основной задачей лечения больных, в основном сфокусированы на снижении частоты острых тромботических событий и риска развития дисфункции сердца. Медикаментозная терапия для улучшения прогноза у больных стабильной стенокардией включает применение антитромбоцитарных препаратов, липид-снижающих средств, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторов (β-АБ) для перенесших ИМ [9].

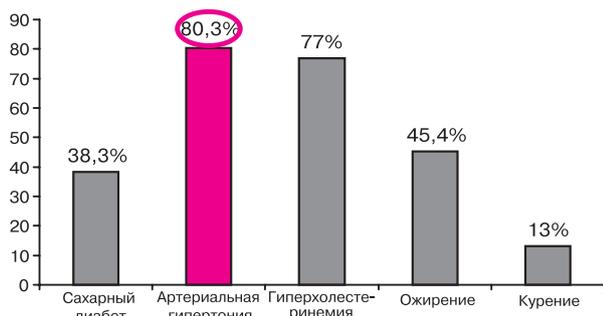
В целом ряде исследований было показано, что снижение САД и ДАД уменьшает степень выраженности ишемии миокарда и предупреждает риск сердечно-сосудистых событий у больных ИБС [4,10,11]. Традиционно для контроля за уровнем АД у больных ИБС + АГ рекомендуются β-АБ и антагонисты кальция (АК) как классы препаратов, которые одновременно с антигипертензивным оказывают и антиангинальное/антиишемическое действие [4].

β-АБ были одними из первых антигипертензивных препаратов, влияние которых на отдаленный прогноз у больных АГ изучалось в плацебо-контролируемых исследованиях [10]. Несмотря на то, что

по данным последнего мета-анализа церебропротективное действие β-АБ было поставлено под сомнение [12], положительное влияние на прогноз после перенесенного ИМ и антиангинальные эффекты по-прежнему выводят этот класс препаратов на ведущие позиции в лечении больных АГ + ИБС [4,9,13]. По мнению экспертов Европейского общества по артериальной гипертонии (ЕОАГ) результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [14] главным образом связаны с худшим контролем АД и особенно центрального АД в группе больных, лечившихся ателололом по сравнению с группой, принимавших амлодипин [13]. Действительно, в другом исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), где изучались две стратегии ведения больных АГ + ИБС – на основе АК и β-АБ, включенные пациенты (22576 индивидуумов > 50 лет с АГ + ИБС) получали либо верапамил с присоединением трандолаприла и гидрохлортиазида для достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст., либо ателолол с присоединением гидрохлортиазида, а затем назначения трандолаприла при необходимости. При одинаковом контроле за уровнем АД через 2 года лечения каких-либо различий в частоте кардиальных и церебральных осложнений не было, что позволило сделать вывод о том, что стратегия ведения больных АГ + ИБС на основе верапамил+трандолаприл также эффективна как стратегия на основе ателолол+гидрохлортиазид [15].

Среди большой подгруппы больных АГ+ИБС, включенных в крупнейшее исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), был отмечен одинаковый риск развития кардиальных и цереброваскулярных событий независимо от выбора первого препарата – хлорталидон (тиазидный диуретик), лизиноприл или амлодипин [16]. Однако следует напомнить, что комбинация β-АБ+тиазидный диуретик сопровождается заметными неблагоприятными метаболическими изменениями и более высоким риском развития сахарного диабета (СД), поэтому ее применение не рекомендуется у лиц, склонных к возникновению этого заболевания [13].

Эффективность АК дигидропиридиновой группы была детально изучена в последние годы у больных ИБС, в т.ч. ИБС + АГ. В исследовании ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) были включены больные стабильной стенокардией с верифицированным диагнозом, которым назначали либо нифедипин пролонгированного действия (n=3825), либо плацебо (n=3840) в условиях двойного слепого метода в течение 5-летнего периода [17]. На фоне АК было отмечено заметное снижение АД – в среднем на 6/3 мм рт.ст. по сравнению с плацебо, однако в рамках основного исследования было достоверное уменьшение риска развития только нескольких вторичных точек. Дополнительный анализ показал, что благоприятные



Примечание: n=40258 больных ИБС.

Рис. 1 Международный регистр REACH 2006: 80% больных ИБС имеют АГ [7].

эффекты этого АК наблюдались только среди 3977 (52 % включенных) больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ (АД \geq 140/90 мм рт.ст. при включении в исследование) в виде достоверного на 13 % снижения риска развития основных сердечно-сосудистых событий, составивших первичную конечную точку [18]. Таким образом, как в этом, так и в другом исследовании CAMELOT (the Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) – изучение эффективности амлодипина у больных ИБС, вновь подтвердилась важность контроля уровня АД в лечении ИБС + АГ [19].

Повышению эффективности лечения больных, страдающих ИБС + АГ, уделяется первостепенное внимание в борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В последнее время было показано, что атеросклероз как патоморфологическая основа развития ИБС, четко ассоциируется с нарушениями (патологическим повышением активности) ренин-ангиотензиновой системы в тканях, главным образом сосудистой стенке. Поэтому перспективным направлением в лечении ИБС должно было стать ингибирование активности АПФ, предупреждающее продукцию ангиотензина II (АП) и в тоже время увеличивающее уровень брадикинина. Для клинической верификации этого предположения было проведено несколько клинических исследований. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study),

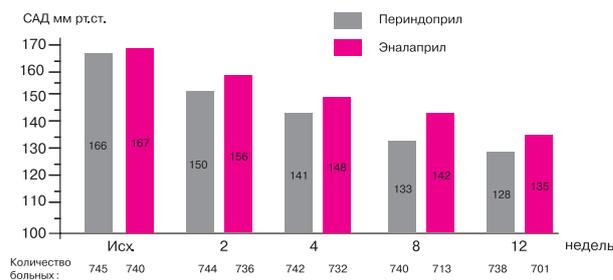


Рис. 2 Исследование ПРИВИЛЕГИЯ: влияние терапии на уровень САД у больных АГ.

в которое были включены 9297 больных высокого риска без клинических признаков СН (~ 80 % с диагнозом ИБС) через 5 лет наблюдения оказалось, что больные, получавшие ИАПФ рамиприл по сравнению с группой плацебо, имели 22 % снижение относительного риска развития первичной комбинированной конечной точки – ИМ, инсульта и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин [20]. Проведенный в 2007г анализ течения сосудистого заболевания у 2755 больных > 70 лет, включенных в исследование HOPE, продемонстрировал протективные эффекты ИАПФ и в этой группе, в частности, достоверное снижение риска развития ИМ на 25 % и инсульта на 31 % [21].

Далее клинически это предположение было подтверждено данными недавно завершившегося, крупномасштабного, международного исследования EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), в рамках которого > 12 тыс. больных с верифицированным диагнозом ИБС без признаков СН на фоне современного лечения получали 8 мг/сут. периндоприла или плацебо в течение 4 лет. Впервые было доказано, что присоединение ИАПФ периндоприла значительно, на 20 %, уменьшает риск развития наиболее неблагоприятных осложнений ИБС, особенно ИМ – на 24 % [22]. Поэтому не случайно в новых рекомендациях по ведению больных стабильной сте-

Таблица 1

Клинические исследования у больных стабильной ИБС: безопасность снижения АД.

Исследование/препараты	Кол-во больных ИБС, n (% АГ)	Исходное АД мм рт.ст.	Достигнутое АД мм рт.ст.	Снижение АД мм рт.ст.
INVEST 2003 верапамил/атенолол	22576 (100)	150/86 (леч) 159/93 (б/л)	131/76	19/10
EUROPA 2003 периндоприл/плацебо	12218 (57)	137/82	128/78	9/4
АСТИОН 2004 нифедипин ГИТС/плацебо	7665 (52)	137/80	131/77	6/3
PEACE 2004 трандолаприл/плацебо	8290 (42*)	133/78	129/74	4/4
CAMELOT 2004 амлодипин/эналаприл/плацебо	1991 (60)	129/78	124/75	5/3
ПРЕМЬЕРА 2006 периндоприл	1997 с АГ (1436 АГ+ИБС)	159/95	126/79	33/16

Примечание: * АД > 140/90 мм рт.ст. при включении; PEACE - Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition.

нокардией ЕОК предпочтение отдается периндоприлу в дозе 8 мг/сут. и рамиприлу 10 мг/сут. как препаратам с доказанной эффективностью, которые могут улучшать прогноз при стабильной стенокардии [9], причем это положение распространяется и на больных ИБС без повышенного АД.

Можно предполагать, что ИАПФ у больных с атеросклеротическим поражением имеют дополнительные, помимо снижения АД, сосудопротективные эффекты, на что указывают результаты проекта PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) – часть исследования EUROPA. Длительное применение периндоприла у больных стабильной ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса АП/брадикинин (уменьшение АП и увеличение брадикинина) и к снижению уровня фактора некроза опухоли- α , что рассматривается как признак уменьшения воспаления в сосудистой стенке [23].

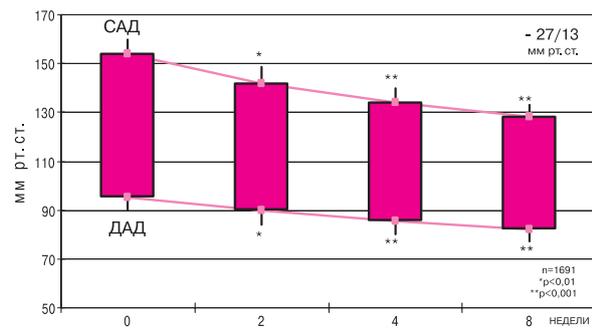
Новые цели в снижении АД у больных ИБС

Еще недавно, лицам, страдающим АГ+ИБС, рекомендовали снижение и поддержание АД на уровне <140/90 мм рт.ст., а при сопутствующем СД и почечной недостаточности АД следует снижать до <130/80 мм рт.ст. [4]. В последнее время все больше сведений о том, что дальнейшее снижение АД у большинства больных стабильной ИБС может оказать положительное влияние на прогноз этого заболевания.

Важность контроля за уровнем АД у больных ИБС была получена в post-hoc анализе данных уже упоминавшегося исследования INVEST [24]. Показано, что независимо от вида лечения у больных АГ + ИБС частота сердечно-сосудистых событий резко снижалась по мере достигнутого снижения АД и была достоверно меньше у лиц с контролируемым АД по сравнению с теми, у кого подобный контроль не осуществлялся.

В исследование EUROPA были включены более 7064 больных АГ + ИБС, что составляло 58 % от всей популяции лиц в этом исследовании – больные с уровнем АД > 140/90 мм рт.ст. [25]. Эта группа больных ИБС + АГ, рандомизированная для получения периндоприла 8 мг, продолжала принимать ранее назначенные антигипертензивные препараты (62% β -АБ и 31% АК). В этом исследовании назначение периндоприла 8 мг привело к снижению АД до 128/78 мм рт.ст.

Убедительные данные по эффективности и безопасности контроля за АД у 1997 больных АГ + ИБС или несколькими ФР, у большинства из которых на фоне ранее проводимой антигипертензивной терапии не был достигнут целевой уровень АД, были получены в российском клиническом исследовании ПРЕМЬЕРА [8]. На фоне периндоприла средний уровень АД снизился со 159/95 до 126/79 мм рт.ст.; а



Примечание: больные АГ + ИБС (n=1691), участвовавшие в исследованиях ПРЕМЬЕРА и ПРИВИЛЕГИЯ.

Рис. 3 Снижение АД у больных АГ + ИБС на фоне терапии периндоприлом.

целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 86 % больных. При анализе клинического течения заболевания у 1436 больных АГ + ИБС в этом исследовании оказалось, что на фоне лечения периндоприлом достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю, частота ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) в покое, снизилась необходимость в лечении нитратами.

В другое крупное российское сравнительное клиническое исследование ПРИВИЛЕГИЯ (ПРестарИум В лечеНИи артериАльной гипертонии: антиГИпертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом) были включены 1485 больных АГ, а сопутствующую ИБС имели 34 % больных, приступы стенокардии – 24 %, указания на перенесенный ранее ИМ – 10 % [26]. В обеих группах с присоединением к проводимой терапии (назначением) ИАПФ наблюдалось снижение как САД (у всех больных в среднем на 35 мм рт.ст.), так и ДАД (в среднем на 17 мм рт.ст.); более быстрое и выраженное на фоне приема периндоприла (рисунок 2). Целевой уровень АД достигнут у 84 % больных в группе периндоприла и у 55 % больных – в группе эналаприла. За время лечения в обеих группах достоверно снизилась частота сердечных сокращений (ЧСС): в среднем с 76 до 69 уд/мин. в группе периндоприла и с 76 до 70 уд/мин. в группе эналаприла (p<0,0001).

Был проведен анализ динамики АД на фоне лечения периндоприлом в дозе 4–8 мг/сут. у 1691 больного ИБС + АГ, участвующего в национальной программе ПРЕМЬЕРА (n=1436) и клиническом исследовании ПРИВИЛЕГИЯ (n=255). На протяжении 8 недель лечения достигнуто выраженное снижение АД: САД со 160 до 133 или на 27 мм рт.ст. (p<0,001) и ДАД с 95 до 82 или на 13 мм рт.ст. (p<0,001). Обращает на себя внимание, что значительное снижение АД наблюдалось уже через 2 недели лечения – на 11 и 6 мм рт.ст., а через 4 недели, когда все больные получали 8 мг/сут. периндоприла, снижение АД составляло 20 и 10 мм рт.ст. соответственно (рисунок 3). Таким образом, назначение периндоприла в дозе 8 мг/сут. приводит к

быстрому, значительному и безопасному снижению АД у больных ИБС + АГ.

Из результатов крупных клинических исследований с применением препаратов, обладающих антигипертензивным эффектом, следует, что значительное снижение САД и ДАД не только не ухудшает, но улучшает клиническое течение заболевания и отдаленные исходы (таблица 1). Накопленный клинический опыт последних лет позволил пересмотреть целевой уровень АД у больных стабильной ИБС. Важный шаг был сделан в 2006г, когда в новых рекомендациях ЕОК по ведению больных стабильной стенокардией, для больных с подтвержденным диагнозом ИБС + АГ назначение антигипертензивной терапии, рекомендовали при АД >130/85 мм рт.ст. В июне 2007г в Милане на очередном конгрессе ЕОАГ были представлены новые рекомендации по лечению АГ этого общества совместно с ЕОК [13]. В разделе терапевтического ведения больных АГ основное внимание сфокусировано на таких аспектах как цели лечения, уровни снижения АД, выбор классов препаратов и особенности ведения отдельных групп больных. Цель лечения больных АГ в виде максимального снижения общего риска сердечно-сосудистых заболева-

ний в отдаленном периоде осталась прежней, однако пути ее достижения у некоторых категорий больных изменились. Если необходимость поддерживать АД <130/80 мм рт.ст. у больных СД и у больных с почечной дисфункцией была прописана ранее, то такой же целевой уровень АД для больных после инсульта (вне острого периода) и с ИБС указан впервые. Это объясняется тем, что у больных с высоким или очень высоким риском, к которым относятся отмеченные ранее эти ассоциированные состояния, достижение большего снижения АД не только оказалось безопасным мероприятием, но значительно повышающим эффективность лечения и профилактики осложнений.

Интенсивная медикаментозная профилактика осложнений у больных ИБС, как показали результаты крупного, североамериканского исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial), вполне сопоставима по эффективности с инвазивным лечением [27]. Достижение нового целевого уровня АД у больных АГ + ИБС при проведении всего комплекса превентивной терапии гарантирует дальнейшее улучшение прогноза.

Литература

1. Rosendorff C. Treatment of hypertension patients with ischemic heart disease. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds: Hypertension Primer: The essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2003; 456–9.
2. Под редакцией акад. ЕИ.Чазова. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей. Москва «Медицина» 1992; 2: 5–42.
3. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Arch Intern Med 1992; 152: 56–64.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011–53.
5. Карпов ЮА. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией: особенности течения и выбор терапии. Кардиология 2005; 12: 93–8.
6. Шальнова СА., Деев АД., Карпов ЮА. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога. Кардиоваск тер профил 2006; 5(2): 73–80.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180–9.
8. Карпов ЮА., Шальнова СА., Деев АД. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. Кардиология 2006; 6: 32–8.
9. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
10. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827–38.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–45.
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–53.
13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
15. Pepine C, Handberg EM, Cooper-deHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–16.
16. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
17. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirvan B-A, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 849–57.
18. Lubsen J, Wagener G, Kirvan B-A, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. J Hypertens 2005; 23: 641–8.

19. Nissen SE, Tuscus EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
20. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
21. Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 1382–8.
22. The EUROPA 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.
23. Ceconi C, Fox K, Remme WJ, et al. Effect of perindopril in patients with stable coronary artery disease: results of the PER-TINENT sub-study (abstr no.3665). *J Hypertens* 2005; (23 Suppl 2): 274.
24. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, et al. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *JACC* 2006; 47: 547–51.
25. Curran MP, McCormack PL, Simpson D. Perindopril. A review of its use in patients with and at risk of developing coronary artery disease. *Drugs* 2006; 66(2): 235–55.
26. Карпов ЮА, Деев АД от имени врачей – участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – ПрестарИум В лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. *Кардиология* 2007 (принята в печать).
27. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356.

Поступила 09/08–2007

Пульс-урежающие антиангинальные препараты: что определяет их выбор?

Ю.М. Лопатин

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

Heart rate-lowering antianginal medications: what determines their choice?

Yu.M. Lopatin

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

Статья посвящена выбору пульс-урежающих антиангинальных препаратов для лечения больных стабильной стенокардией. Проанализирован алгоритм антиангинальной терапии, предложенный Европейским Обществом Кардиологов (2006).

Ключевые слова: стабильная стенокардия, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибитор I_f каналов ивабрадин

The article is focused on choosing heart rate-lowering antianginal medications for patients with stable angina. Antianginal therapy algorithm by the European Society of Cardiology (2006) is analyzed.

Key words: Stable angina, beta-blockers, calcium antagonists, I_f channel inhibitor ivabradine

Известно, что выбор антиангинальных препаратов для лечения больных стабильной стенокардией (СС) всегда должен быть индивидуальным чтобы в идеале обеспечить полное устранение приступов стенокардии. Действительно, антиангинальную терапию считают эффективной в случаях, если удается стенокардию устранить полностью или перевести пациента в I функциональный класс (ФК), согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов стенокардии, из более высокого ФК при сохранении хорошего качества жизни (КЖ) [1]. Под последним, в частности, подразумеваются хорошая переносимость антиангинальных препаратов и отсутствие побочных эффектов.

Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по ведению больных СС [2], в настоящее время перечень классов лекарственных препаратов, рекомендуемых в качестве антиангинальных, включает: β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), нитраты, нитратоподобные препараты (молсидамин); активаторы калиевых каналов (основной представитель данного класса никорандил, в России отсутствует); ингибиторы f-каналов синусового узла (СУ) (единственный представитель

этого класса – ивабрадин в России зарегистрирован под маркой Кораксан®, Лаборатории СЕРВЬЕ, Франция); цитопротекторы (для России – это Предуктал® МВ; другой препарат ранолазин пока не зарегистрирован в европейских странах, в т.ч. в России).

При знакомстве с перечнем классов лекарственных средств, предназначенных для лечения СС, легко заметить, что многие из них, а именно β-АБ и некоторые АК (верапамил, дилтиазем) осуществляют свое антиангинальное действие, в частности, благодаря своим пульс-урежающим эффектам, а ингибитор f-каналов СУ Кораксан® исключительно за счет снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Представляется вполне очевидным, что перед практикующим врачом стоят задачи сопоставления различных пульс-урежающих препаратов и в каждой конкретной ситуации выбора наиболее оптимального лекарственного средства.

Что определяет выбор пульс-урежающих препаратов для лечения больных СС?

Для ответа на поставленный вопрос, прежде всего, необходимо определить те критерии, по которым можно было бы осуществлять сравнение различных

пульс-урежающих антиангинальных препаратов. Собственно антиангинальное действие пульс-урежающих препаратов можно оценить по параметрам стресс-теста (более объективные критерии), а также путем регистрации общего количества приступов стенокардии и числа потребляемых доз нитроглицерина. Важной составляющей оценки эффективности лекарственных средств, предназначенных для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. антиангинальных препаратов, является их способность благоприятно влиять на прогноз заболевания. Иными словами, сопоставлять различные пульс-урежающие антиангинальные препараты целесообразно по их собственно антиангинальному действию и по влиянию на прогноз заболевания. Отметим, что обсуждаемые критерии оценки эффективности фактически напрямую перекликаются с целями лечения пациентов с СС: улучшение прогноза путем предупреждения развития инфаркта миокарда (ИМ), смерти и минимизация или устранение симптомов заболевания.

Обратимся к Российским рекомендациям по диагностике и лечению СС. В них четко указано, что при равной эффективности различных терапевтических стратегий в отношении облегчения симптомов заболевания, предпочтение следует отдавать лечению с доказанным или очень вероятным преимуществом в профилактике осложнений и смерти [1]. Другими словами, очевидный приоритет имеет антиангинальная терапия, которая снижает риск осложнений и смерти, а значит улучшает прогноз заболевания.

Должны быть доказательства, свидетельствующие о способности пульс-урежающих антиангинальных препаратов улучшать прогноз больных ИБС.

β -АБ. Эксперты ЕОК в рекомендациях по ведению больных СС [2] ссылаются на известный мета-анализ, который продемонстрировал 23 % достоверное снижение риска смерти – 95 % доверительный интервал (ДИ) 15 %-31 % в долгосрочных, рандомизированных, клинических испытаниях (РКИ) при назначении β -АБ больным, перенесшим ИМ; всего 31 исследование, ($n=24974$), продолжительностью 6–48 месяцев [3]. Этот мета-анализ показал меньшие протективные эффекты β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью и выявил слабую доказательную базу у атенолола, одного из наиболее часто назначаемых β -АБ. Основные доказательства позитивного влияния β -АБ на прогноз больных, перенесших ИМ, были получены для пропранолола, тимолола и метопролола. Другим аргументом, подтверждающим способность β -АБ улучшать прогноз, является доказанная эффективность отдельных (!) препаратов – биспролола, карведилола, метопролола, небивола, при хронической сердечной недостаточности (ХСН), в т.ч. ишемической этиологии. Следует особо подчеркнуть, что у больных СС без ИМ в анамнезе никогда не были получены доказательства позитивного влияния β -АБ на прогноз; традиционно на эту категорию пациентов экстраполируются позитивные

эффекты препаратов на прогноз у больных, перенесших ИМ. Весьма интересным представляется утверждение экспертами ЕОК факта выполнения РКИ с β -АБ у больных после ИМ в эпоху, предшествующую исследованиям со статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Как проявят себя β -АБ в отношении прогноза в случае, если они будут включаться в лечение «сверху» к статинам и ИАПФ, остается не ясным; таких РКИ нет, и в ближайшее время не предвидятся.

АК (верапамил, дилтиазем). Эксперты ЕОК в рекомендациях по ведению больных СС [2] подчеркивают, что пульс-урежающие АК верапамил и дилтиазем также способны улучшать прогноз пациентов, перенесших ИМ, как и β -АБ. Аргументами в пользу этой позиции стали результаты исследования DAVIT II (**D**anish **V**erapamil **I**nfarction **T**rial II) с верапамилом и анализ в подгруппе больных без признаков ХСН в исследовании MDPIT (**M**ulticenter **D**iltiazem **P**ost **I**nfarction **T**rial) с дилтиаземом [4,5]. Эти РКИ выполнялись в конце 80-х годов прошлого века. Однако позже появились результаты исследования INTERCEPT (**I**ncomplete infarction **T**rial of **E**uropean **R**esearch **C**ollaborators **E**valuating **P**rognosis post-**T**hrombolysis), в котором было показано, что прием дилтиазема на протяжении 6 месяцев у больных, перенесших острый ИМ и подвергнутых тромболитической терапии, не вызывает достоверного снижения риска развития смерти по кардиальной причине, нефатального повторного ИМ или рефрактерной стенокардии – относительный риск (ОР)=0,79, 95 % ДИ 0,61–1,02 ($p=0,07$) [6]. Если не рассматривать анализ в подгруппе пациентов, перенесших ИМ и участвующих в исследовании INVEST (**I**nternational **V**erapamil **S**R/**T**randolapril study) [7], где сравнивали влияние на прогноз у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) две стратегии лечения, основанных либо на верапамиле SR, либо атенололе, то, как и с β -АБ, приходится констатировать, что новые исследования с пульс-урежающими АК в этом направлении отсутствуют.

Вполне закономерен вопрос о прямом сопоставлении β -АБ с пульс-урежающими АК, тем более что на протяжении многих лет, до появления в клинической практике ингибитора f-каналов СУ ивабрадина, единственной альтернативой β -АБ, например, в случае непереносимости или противопоказаний к их назначению были АК, в частности верапамил и дилтиазем. Следует особо подчеркнуть, что большинство РКИ, в которых сравнивались β -АБ и АК у пациентов со СС, имели перекрестный дизайн и продолжались в среднем не более 8 недель. Например, мета-анализ, посвященный оценке эффективности и безопасности β -АБ, АК и нитратов продленного действия у больных СС, включил 72 РКИ, в которых осуществлялось сравнение β -АБ и АК; примечательно, что в 34 из них изучались верапамил и дилтиазем [8]. Заметим, что только одно из 34 РКИ, а именно ис-

следование APISIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) [9] продолжалось более 6 месяцев (средний срок наблюдения за пациентами со СС составил 3,4 года). В этом РКИ принимали участие 809 больных СС, у которых проводилось сравнение долгосрочных эффектов верапамила SR (240 мг 2 раза в сутки) и метопролола ZOC (200 мг 1 раз в сутки) на частоту смертельных исходов и не фатальных сердечно-сосудистых событий. В целом ни один из изучаемых пульс-урежающих антиангинальных препаратов не продемонстрировал своего преимущества в отношении снижения риска смерти, частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий и уровня КЖ. Частота прекращения лечения в силу развития побочных эффектов составила в группах метопролола и верапамила 11,1 % и 14,6 % соответственно. Единственное достоверное отличие имело место по более высокой частоте развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном запоры) в группе пациентов, принимавших верапамил SR.

Впрочем, результаты мета-анализа [8], что β -АБ более эффективно, чем АК, уменьшают частоту эпизодов стенокардии, оказывают схожий эффект на толерантность к физической нагрузке (ФН) и проявления ишемии миокарда, лучше переносятся пациентами, вместе с данными о том, что β -АБ улучшают прогноз у больных, перенесших ИМ, а также страдающих ХСН, определили положение β -АБ как препаратов первой линии, естественно при отсутствии противопоказаний к их назначению, в лечении больных СС. Эта позиция нашла свое отражение в последующих международных и отечественных рекомендациях по ведению больных СС [1,2,10]. Вместе с тем, эта, казалось бы, незыблемая позиция β -АБ обсуждается в связи со следующими обстоятельствами: большинство исследований с β -АБ было выполнено в эпоху медикаментозного лечения ИМ, остается неясным позитивный вклад препаратов в эру реперфузии, применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов и аспирина; отсутствие доказательств из РКИ о возможности экстраполяции позитивного влияния β -АБ на прогноз у больных, перенесших ИМ, на пациентов со СС без ИМ в анамнезе; отсутствие положительного эффекта монотерапии β -АБ на прогноз у больных АГ и повышение риска инсультов; достаточно высокая частота побочных эффектов [11].

Ингибитор f-каналов СУ ивабрадин (Кораксан®) недавно появился на фармацевтическом рынке. В России препарат зарегистрирован в конце 2005г, однако уже занял свое место в рекомендациях ЕОК 2006 по ведению больных СС [2]. В силу уникальности механизма действия: на уровне СУ специфически связывается с f-каналами, избирательно подавляет ионные токи I_f , обеспечивает исключительное снижение ЧСС; препарат не взаимодействует с β -рецепторами, а значит, не обладает теми негативными свойствами,

которые присущи β -АБ. В настоящее время Кораксан® рекомендован как альтернативное лекарственное средство для лечения пациентов со СС, у которых отмечается непереносимость β -АБ или противопоказания к их применению. Однако в отличие от β -АБ и АК ивабрадин активно изучается во многих РКИ, в т.ч. в тех, где в качестве конечных точек используются сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность. Одним из примеров таких РКИ является исследование BEAUTIFUL (MorBidity – mortality EvAIUtion of The If inhibitor – ivabradin in patients with CHD and left ventricULar dysfunction); в нем изучается влияние Кораксана® на заболеваемость и смертность у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [12]; результаты ожидаются в 2008г.

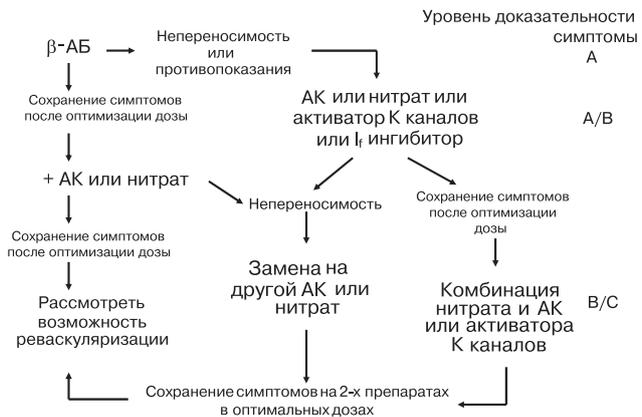
Если в РКИ с ивабрадином будут получены доказательства того, что препарат помимо уже зарекомендовавшего себя антиангинального действия обладает свойством улучшать прогноз больных ИБС, то это может стать основанием для пересмотра алгоритма лечения больных СС. Действительно, в этом случае все три класса пульс-урежающих антиангинальных средств будут иметь в своем распоряжении доказательства позитивного влияния на прогноз, и аргумент о предпочтительности выбора терапевтической стратегии с доказанным или очень вероятным преимуществом в профилактике осложнений и смерти у пациентов со СС будет восприниматься совершенно по-другому.

Более подробно остановимся на алгоритме антиангинальной терапии, предложенном экспертами ЕОК в 2006 [2] (рисунок 1.) Препаратом первого выбора для лечения больных СС являются β -АБ. В европейских рекомендациях по ведению больных СС 2006 [2] подчеркивается преимущество β_1 селективных препаратов, например таких как, метопролол, атенолол и бисопролол, антиангинальная эффективность которых доказана и не вызывает сомнений. При этом указывают на необходимость стремления к целевым дозировкам лекарств, обеспечивающих полный антиангинальный эффект: для бисопролола 10 мг 1 раз в сутки, метопролола CR – 200 мг 1 раз в сутки, атенолола – 100 мг 1 раз в сутки или 50 мг 2 раза в сутки. Однако предлагаемый путь оптимизации дозы β -АБ при сохранении симптомов заболевания чреват повышением риска развития побочных эффектов. Не случайно в согласительном документе ЕОК, посвященном β -АБ, указывается на повышение риска развития серьезных побочных эффектов, если препараты используются в больших дозах [13]. Перечень этих побочных эффектов достаточно широк и включает брадикардию, артериальную гипотонию, снижение сократимости миокарда, бронхоспазм, похолодание конечностей, вялость и усталость, кошмары и нарушения сна, подавление метаболических и автономных реакций на гипогликемию, импотенцию и снижение сексуальной активности [14]. В этой связи можно предположить, что в реальной клинической

практике часто будут использоваться не целевые дозировки β -АБ, которые должны обеспечивать полный антиангинальный эффект, а субмаксимальные дозы препаратов. Ярким подтверждением этому предположению стали результаты исследования, в котором проанализирована приверженность лечению β -АБ, ИАПФ и статинами 55315 пациентов, перенесших первый ИМ [15]. Интересно, что уже через 30 дней после выписки из стационара только 58,3 % больных (!) получали β -АБ, а через 5 лет наблюдения только 58 % из них продолжили прием препаратов. Примечательно, что приверженность лечению ИАПФ и статинами (лекарственными средствами с более высокой стоимостью!) оказалась выше, чем приверженность лечению β -АБ. Более того, средние суточные дозы метопролола, атенолола и бисопролола составили всего 37,5 %, 50 % и 50 % соответственно, от тех дозировок, которые эксперты ЕОК обозначили, как обеспечивающие полный антиангинальный эффект [2].

Принципиально важно подчеркнуть тот факт, что в РКИ с β -АБ и АК одним из критериев исключения больных из исследования служили противопоказания или ограничения к назначению препаратов. Иными словами, выводы из РКИ, а также мета-анализов, на основании которых определяется уровень доказательности в рекомендациях по ведению больных СС, строятся на изучении пациентов, которые могут отличаться от таковых в реальной клинической практике. Поэтому данные о востребованности другого пути (согласно алгоритму лечения больных СС ЕОК 2006), а именно о назначении АК или нитрата пролонгированного действия, или активатора калиевых каналов, или ингибитора f-каналов ивабрадина при непереносимости β -АБ или противопоказаниях к их применению необходимо искать, прежде всего, в крупных проспективных исследованиях. По результатам международной программы Euro Heart Survey of Stable Angina до осмотра кардиологом из 3779 пациентов со СС только 37 % больных принимали β -АБ. После визита к кардиологу их число выросло практически в 2 раза до 67 %. Однако, треть пациентов со СС даже после посещения кардиолога не получала β -АБ, причем каждый четвертый (!) из них имел противопоказания к применению препаратов [16]. Год спустя опубликованы результаты годовичного наблюдения за пациентами со СС, участниками программы Euro Heart Survey of Stable Angina [17]. В целом частота назначения β -АБ через 12 месяцев составила только 64 % и лишь у больных с верифицированным диагнозом ИБС или позитивными результатами неинвазивных тестов – 79 % и 74 % соответственно.

Выбор альтернативных β -АБ антиангинальных препаратов для лечения больных СС весьма актуален. Необходимо подчеркнуть, что реализовать стратегию лечения, основанную на урежении ЧСС согласно ал-



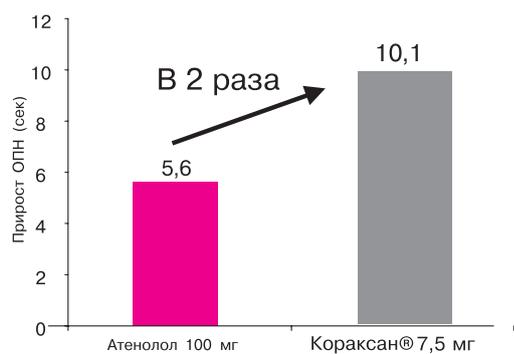
Примечание: уровни доказательности: А – доказательства получены в нескольких РКИ или мета-анализе; В – данные получены в одном РКИ или в больших не рандомизированных исследованиях; С – согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных анализов, регистров.

Рис. 1 Алгоритм антиангинальной терапии ЕОК 2006.

горитму лечения больных СС ЕОК 2006, можно не со всеми рекомендованными альтернативными антиангинальными препаратами, а лишь с помощью пульс-урежающих АК (верапамила, дилтиазема) либо ингибитора f-каналов ивабрадина (Кораксан®).

Еще раз следует напомнить, что на протяжении длительного времени пульс-урежающие АК (верапамил, дилтиазем) были единственной альтернативой β -АБ. В фармакодинамике этих препаратов преобладают отрицательный инотропный и хронотропный эффекты, способность замедлять атриовентрикулярную (АВ) проводимость, что сближает их с β -АБ. Однако насколько эффективно эти АК способны урежать ЧСС? Обратимся к результатам рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового исследования [18]. В этом РКИ сравнивали 8-недельную терапию 56 больных СС дилтиаземом CR 120 мг 2 раза в сутки и метопрололом 100 мг 2 раза в сутки. С точки зрения параметров нагрузочного теста различий между группами получено не было, однако по способности урежать ЧСС метопролол на много превосходил дилтиазем CR – -13,6 уд/мин vs -6,5 уд/мин ($p < 0,0001$).

В свою очередь ивабрадин, подавляя ионные токи f-каналов СУ, обеспечивает исключительное снижение ЧСС, которое напрямую зависит от исходных ее значений. Поскольку Кораксан® не действует на β -адренорецепторы, то в отличие от β -АБ при назначении препарата не наблюдаются отрицательный инотропный эффект, снижение артериального давления, нарушение АВ и внутрижелудочковой проводимости, а также коронарная вазоконстрикция. Примечательно, что во всех РКИ с ивабрадином была отмечена хорошая переносимость препарата; в отличие от β -АБ, прекращение лечения Кораксаном® не сопровождается феноменом отмены [19].



Примечание: увеличение ОПН в расчете на снижение ЧСС на 1 у/мин (через 4 месяца терапии)

Рис. 2 Увеличение общей продолжительности нагрузки [20].

В качестве лишь одного примера высокой эффективности ивабрадина у больных СС можно привести результаты многоцентрового, международного, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого в параллельных группах исследования IN-TIATIVE (INternatIonal TrIal of the AnTi-anginal effects of IVabradin compared to atEnolol) [20]. В этом РКИ принимали участие 939 больных с документированными ИБС и СС, которые использовали либо Кораксан® (стартовая доза 5 мг 2 раза в сутки; через 12 недель назначение более высоких доз препарата – 7,5 мг и 10 мг 2 раза в сутки), либо β-АБ атенолол (стартовая доза 50 мг один раз в сутки, через 12 недель – 100 мг 1 раз в сутки). Длительность исследования – 4 месяца; антиангинальные и антиишемические свойства препаратов оценивали с помощью проб с ФН. Примечательно, что урежение ЧСС в группе больных СС, лечившихся Кораксаном® в дозах 5, 7,5 и 10 мг 2 раза в сутки составило -10,3, -14,3 и -14,3 уд/мин соответственно, а в группе пациентов, получавших атенолол в дозах 50 и 100 мг 1 раз в сутки – -12,8 и -15,6 уд/мин соответственно. Позитивное действие двух пульс-урежающих препаратов проявилось в уменьшении на две трети общего числа приступов стенокардии. Анализируя динамику параметров тредмил-теста, авторы пришли к заключению, что Корак-

сан® также эффективен, как и атенолол у больных СС. При этом в расчете на снижение ЧСС на 1 уд/мин ивабрадин обеспечивает в 2 раза больший прирост общей продолжительности ФН (ОПН) (рисунок 2).

Позитивные свойства Кораксана® выгодно отличают его от других пульс-урежающих антиангинальных средств и должны формировать высокую приверженность лечению пациентов со СС. В рамках Российской программы наблюдения за применением Кораксана® у больных СС в условиях стационара (в программе принимали участие 334 практикующих врача, которые включили в исследование 746 пациентов) было установлено, что многие больные не получают β-АБ (n=492 или 65,9 %). В качестве объяснения причин отказа от назначения β-АБ, которые согласно современным рекомендациям рассматривают как препараты первого выбора, были указаны непереносимость (n=98; 19,9 %) или противопоказания к их применению (n=370; 75,2 %). Преобладающее число больных получали Кораксан® в суточной дозе 10 мг (81,2 %) или 15 мг (12,6 %). Закономерное и ожидаемое урежение ЧСС у больных СС на 25,7 % от исходной уже к четвертой неделе лечения обеспечило четырехкратное уменьшение числа приступов стенокардии и принимаемых доз нитроглицерина. Примечательно, что 76,8 % пациентов со СС изъявили желание продолжить терапию Кораксаном® после выписки из стационара.

В заключении следует отметить, что с появлением в реальной клинической практике ингибитора f-каналов СУ ивабрадина значительно расширились возможности по использованию пульс-урежающей стратегии лечения больных СС. Среди других антиангинальных средств Кораксан® – самый изученный и вызывающий большой интерес препарат, именно в связи с ним следует ожидать будущие изменения в алгоритме лечения СС.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, 2004.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
3. Freemantle N, Cleland J, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. Br Med J 1999; 318: 1730–7.
4. The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66: 779–85.
5. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 385–92.
6. Boden WE, van Gilst WY, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: A randomized placebo-controlled trial. Lancet 2000; 355: 1751–6.
7. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, et al. Verapamil-SR strategy is comparable to atenolol strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. JACC 2007; 49(Suppl. A): 232A.
8. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trial comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927–36.
9. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J 1996; 17: 76–81.
10. Gibbson RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 1999; 33: 2092–197.
11. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers. A critical review of the evidence. JACC 2007; 50: 563–72.

12. Tendera M. What can I_f inhibition contribute to the treatment of left ventricular dysfunction? *Medicographia* 2006; 28: 275–7.
13. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.
14. Purcell Y, Fox K. Selective and specific I_f inhibition: new perspectives. *Medicographia* 2005; 27: 51–5
15. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1153–8.
16. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2005; 26: 1011–22.
17. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 1298–304.
18. Vliegen HW, van der Wall EE, Niemeyer MG, et al. Long-term efficacy of diltiazem controlled release versus metoprolol in patients with stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(Suppl. 9): S55–60.
19. Tardif J-C, Fox K, Tendera M, et al. Absence of rebound phenomenon after abrupt discontinuation of ivabradine, a new selective and specific I_f inhibitor, in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 580 (abstract P3496).
20. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.

Поступила 20/09–2007

К вопросу о применении внутривенных β -адреноблокаторов у пациентов с острым коронарным синдромом

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия

Intravenous beta-adrenoblocker therapy in acute coronary syndrome patients

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhirov

Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Оптимизация лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) в ранние сроки позволяет улучшить клинические исходы, уменьшить заболеваемость и смертность у пациентов этой группы. Применение внутривенных β -адреноблокаторов (β -АБ) ассоциировано с улучшением выживаемости и хорошо переносится больными ОИМ. Представлены результаты клинических исследований по данному вопросу. Критически разобраны причины возможного повышения частоты кардиогенного шока у пациентов в группе метопролола в исследовании COMMIT. Дана доказательная база применения β -АБ в ранние сроки ОИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, β -адреноблокаторы, кардиогенный шок, генетический полиморфизм.

Early treatment optimization improves clinical outcomes and reduces morbidity and mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI). Intravenous beta-adrenoblocker (BAB) therapy, associated with improved survival, is well tolerated by AMI patients. The results of relevant clinical trials are presented. The causes of possible increase in cardiogenic shock risk for metoprolol group, COMMIT trial, are analyzed. Evidence base for early BAB therapy in AMI patients is presented.

Key words: Acute myocardial infarction, beta-adrenoblockers, cardiogenic shock, genetic polymorphism.

β -адреноблокаторы (β -АБ) – группа лекарственных средств, являющихся конкурентными, обратимыми антагонистами β -адренорецепторов. Препараты этой группы классифицируют по фармакодинамическим – селективность, наличие внутренней симпатомиметической активности, и по фармакокинетическим свойствам – липофильность/гидрофильность, длительность действия [1,2]. β -адренорецепторы модулируют в организме человека различные эффекты (таблица 1).

С клинической точки зрения наиболее выгодной является селективность препарата в отношении β_1 -адренорецепторов.

В таблице 2 представлены основные механизмы действия β -АБ.

Учитывая такую многоплановость, β -АБ в настоящее время прочно вошли в арсенал врача-кардиолога.

Терапия β -АБ является основой лечения ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [1,3-5]. Возможность применения внутривенных (в/в) или пероральных β -АБ в первые 24 часа острого ИМ изучалась более чем в двух десятках рандомизированных, клинических исследований [3,6-8] с участием > 30 тыс. пациентов. Большинство этих исследований было выполнено в «дотромболитический» период; в них включали пациентов преимущественно из группы низкого риска. Полученные

результаты свидетельствовали о безопасности и хорошей переносимости такого лечения, что позволяло предотвратить 6 смертельных исходов на 1 тыс. пролеченных пациентов [8]. Результаты ретроспективного анализа позволяют говорить о том, что у пациентов высокого риска при ИМ \uparrow ST [8] и наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6,7] выгода может быть еще более высокой.

Смертность в течение первых 24-48 часов ИМ на фоне раннего назначения β -АБ уменьшалась на ~ 25%, это происходило в результате снижения частоты развития жизнеугрожающих аритмий и разрывов сердца [8,9]. Учитывая тот факт, что фибринолитическая терапия сопряжена с незначительным повышением частоты разрывов сердца [10], сочетание раннего назначения β -АБ и тромболитической клинически обосновано [9-12]. Положительные результаты получены в нескольких исследованиях [12-14], одновременно выявлено преимущество в/в форм над пероральными [15].

В/в путь использования β -АБ после начала широкого применения тромболитической терапии (ТЛТ) изучался в двух рандомизированных, клинических исследованиях. В исследовании TIMI II-B (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II-B) больные, получавшие ТЛТ, рандомизировались в группу раннего в/в введения метопролола (АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) с дальнейшим переходом на прием per os или группу перорального приема с 6 суток заболевания. В группе в/в метопролола частота рецидивов ИМ и ишемии миокарда была ниже. Если же лечение начиналось в первые два часа после появления симптомов, ниже была также сумма смерть + рецидив ИМ [1,2]. Дополнительные преимущества раннего в/в назначения β -АБ зафиксированы в американском регистре NRM1 2 (The National Registry of Myocardial Infarction 2) [16]. В нем были получены данные о возможности предупреждения внутрисердечных кровоизлияний у пациентов при ТЛТ тканевым активатором плазминогена (3 предотвращенных события на 1 тыс. леченных больных). Результаты исследований CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) и PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) свидетельствуют о снижении смертности в случаях в/в введения β -АБ до момента первичной ангиопластики [1,16]. Вместе с тем, в проекте GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries - 1) получены данные против рутинного использования в/в β -АБ у пациентов при ТЛТ и чрескожных кардиоинтервенционных процедурах [2,15].

Изучалась возможность очень раннего в/в введения метопролола (на догоспитальном этапе) у пациентов с подозрением на острый коронарный

синдром (ОКС) и болью в грудной клетке [17]. 262 пациента были рандомизированы в группу морфина (5 мг) или комбинированной терапии (5 мг морфина + 5 мг метопролола) в/в. Боль в грудной клетке оценивали по специальной аналоговой шкале до и через 60 мин. после введения лекарственных средств. В группе комбинированной терапии балл по шкале боли после лечения составил $3,0 \pm 1,9$, в группе морфина — $2,6 \pm 2,1$ (различия недостоверны). Однако у пациентов с высокой степенью вероятности ИМ эти значения составили $3,1 \pm 1,8$ и $2,2 \pm 1,6$ соответственно ($p=0,02$) [17].

Целесообразно более подробно остановиться на результатах исследования COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), в котором были получены интересные результаты по использованию в/в β -АБ у пациентов с ИМ \uparrow ST.

В исследование COMMIT включили 45852 пациентов, госпитализированных в 1250 центров в течение первых 24 часов после возникновения ИМ [18]. Пациентов рандомизировали в группу метопролола до 15 мг в/в и впоследствии 200 мг/сут. per os ($n=22929$) или плацебо ($n=22923$). У 93% больных наблюдали элевацию сегмента ST или блокаду ножек пучка Гиса, у 7% — депрессию сегмента ST. Терапия продолжалась до момента выписки или в течение первых 4 недель нахождения в стационаре (в среднем 15 дней у выживших пациентов). В качестве первичных конечных точек использовались: комбинация смерти, рецидива ИМ или остановки сердечной деятельности; смерть по любой причине во время срока терапии [18].

Различия между группами по частоте наступления какой-либо из первичных точек отсутствовали. В отношении смерти, рецидива ИМ или остановки сердца в группе метопролола было зарегистрировано 2166 событий (9,4%), в группе плацебо 2261 (9,9%) — отношение шансов (ОШ) 0,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90—1,01 ($p=0,1$). При рассмотрении только смерти, в группе метопролола зарегистрировано 1774 (7,7%) случая, в группе плацебо — 1797 (7,8%) — ОШ 0,99, 95% ДИ 0,92—1,05 ($p=0,69$). Использование в схеме терапии метопролола достоверно уменьшало частоту рецидива ИМ — 464 (2,0%) vs 568 (2,5%) в группе плацебо — ОШ 0,82, 95% ДИ 0,72—0,92 ($p=0,001$), и фибрилляции желудочков — 581 (2,5%) vs 698 (3,0%) — ОШ 0,83, 95% ДИ 0,75—0,93 ($p=0,001$). Однако одновременно повышалась частота развития кардиогенного шока — 1141 (5,0%) vs 885 (3,9%) — ОШ 1,30, 95% ДИ 1,19—1,41 ($p=0,00001$). Кардиогенный шок развивался преимущественно на 24-48 час от начала лечения; снижение частоты рецидива ИМ и фибрилляции желудочков происходило в течение всего периода наблюдения [18].

Эффекты стимуляции различных β -рецепторов [1,2]

Локализация	Тип рецептора	Эффект
Сердце		
– синоатриальный узел	β_1, β_2	Повышение ЧСС
– атриовентрикулярный узел	β_1, β_2	Повышение скорости проведения
– предсердия	β_1, β_2	Увеличение сократимости
– желудочки	β_1, β_2	Увеличение сократимости, скорости проведения и автоматизма идиовентрикулярных водителей ритма
Сосуды		
– артерии	β_2	Вазодилатация
– вены	β_2	Вазодилатация
Скелетные мышцы	β_2	Вазодилатация, повышение сократимости, гликогенолиз
Почки	β_1	Выделение ренина
Бронхи	β_2	Дилатация

Таблица 2

Основные механизмы действия β -АБ [1,2]

Антиаритмический эффект	Прямое электрофизиологическое действие на сердце, улучшение функции барорефлекса, уменьшение гипокалиемии на фоне повышенного содержания катехоламинов
Антигипертензивный эффект	Снижение сердечного выброса, угнетение выделения ренина и альдостерона, уменьшение образования ангиотензина II, снижение вазомоторной активности, блокада пресинаптических рецепторов, выделяющих норадреналин
Антиишемический эффект	Уменьшение потребности миокарда в кислороде, удлинение периода диастолы (улучшение перфузии миокарда)
Улучшение структуры и функции левого желудочка	Урежение ЧСС, удлинение времени диастолического наполнения, уменьшение потребности миокарда в кислороде, угнетение высвобождения свободных жирных кислот в миокарде, восстановление количества β -рецепторов в миокарде, снижение окислительного стресса в миокарде
Другие эффекты	Воздействие на экспрессию генов в клетках миокарда, угнетение агрегации тромбоцитов, уменьшение апоптоза кардиомиоцитов, снижение механического воздействия на атероматозную бляшку, восстановление чувствительности сигнальных систем в миокарде, угнетение пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке

С чем могут быть связаны такие результаты?

Наиболее вероятным объяснением может служить полиморфизм гена CYP2D6. Еще в конце 70-х годов прошлого столетия обращали внимание на различие антигипертензивного эффекта у больных артериальной гипертонией, принимавших β -АБ [19]. Тогда же была сформулирована гипотеза о различии в скорости метаболизма у разных субъектов. У «медленных» метаболизаторов антигипертензивный эффект был выражен в наибольшей степени. Дальнейшие исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 (гомозиготы и гетерозиготы) являются носителями функционально дефектных аллельных вариантов [20,21]. Результатом этого служит либо отсутствие синтеза CYP2D6, либо синтез неактивного белка, либо синтез дефектного белка со сниженной активностью. Известно, что метаболизм метопролола мекселетина замедлен у носителей CYP2D6*10 (метаболизм других субстратов CYP2D6 – трамадол, галоперидол, кломипрамин не изменен) [21].

У европейцев данный вариант практически не встречается, тогда как его частота в азиатских популяциях чрезвычайно высока, например, в Малайзии до 43% населения являются носителями этого гена [21].

В последние годы проведено множество исследований по изучению особенностей фармакокинетики метопролола при дефектных вариантах гена CYP2D6. В 1999г при сравнении фармакокинетики метопролола и мочевой экскреции его метаболита (α -гидроксиметопролол) у здоровых китайских добровольцев были обнаружены значимые различия в изучаемых показателях в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2D6 [22].

Отмечено, что у здоровых европейских добровольцев носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 приводит к более высоким значениям максимальной концентрации метопролола в плазме крови, площади под кривой и снижению клиренса данного вещества вследствие замедления биотрансформации [23]. При применении метопролола в дозе 100 мг/сут. у носителей дефектных аллелей гена CYP2D6 наблюдали более выраженное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Такие изменения характерны как для короткоживущих, так и для пролонгированных форм метопролола [24]. У носителей дефектных аллелей гена CYP2D6, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), равновесная концентрация метопролола была в 3-6 раз выше по сравнению с пациентами-носителя-

Доказательная база раннего применения β-АБ при ОКС [1,2]

Показания и результаты	Класс доказательности	Уровень доказанности
Острый ИМ		
Reg os всем пациентам с ИМ	1	A
Уменьшение ишемической боли	1	B
Контроль АД и ЧСС	1	B
Профилактика внезапной сердечной смерти	1	A
Устойчивая желудочковая тахикардия	1	C
Наджелудочковые тахиаритмии	1	C
Ограничение размеров некроза	11a	A
Внутривенное введение	1	B
ОКС без подъема сегмента ST		
ИМ в анамнезе		
Улучшение выживаемости	1	A
Предупреждение повторного ИМ	1	A
Контроль ишемии миокарда	1	A
Нет ИМ в анамнезе		
Улучшение выживаемости	1	C
Предупреждение повторного ИМ	1	B
Контроль ишемии миокарда	1	A

ми нормальных аллелей гена CYP2D6. Наличие дефектных аллелей сопровождалось менее выраженным повышением ЧСС в ответ на введение изопротеренола — 38% vs 58% соответственно ($p=0,001$) [25]. Авторы пришли к выводу, что более высокая равновесная концентрация метопролола в плазме способствует более выраженной блокаде β-адренорецепторов, что является потенциальным фактором риска появления различных нежелательных явлений [26]. При изучении генотипа CYP2D6 у 26 пациентов с развившимися серьезными нежелательными событиями на фоне приема метопролола (гипотония, выраженная брадикардия, тяжелые нарушения проводимости) показано, что 38% из них являлись гомозиготами по дефектным аллелям гена CYP2D6. Частота носительства таких аллелей в этой подгруппе в 5 раз превышала аналогичные показатели в группе без развития подобных нежелательных явлений [27]. При обследовании 121 пациента с ССЗ они были разделены на четыре группы: быстрые метаболитаторы (несущие > 2 функционально активных аллелей), нормальные метаболитаторы (несущие 2 функциональные аллели), промежуточные метаболитаторы (несущие 1 функционально дефектную аллель), медленные метаболитаторы (несущие 2 функционально дефектные аллели). Нежелательные явления на фоне приема метопролола появились у 16% пациентов из групп медленных и промежуточных метаболитаторов и только у 4% больных в группах нормальных и быстрых метаболитаторов ($p=0,056$) [28].

Известны результаты работ, свидетельствующие о том, что при ХСН целевые дозы метопролола у носителей дефектных вариантов гена CYP2D6 должны составлять не более 50 мг/сут., а прием бо-

лее высоких доз способен увеличить частоту декомпенсации СН [21,29].

Таким образом, значительная частота носителей дефектных аллелей гена CYP2D6 в азиатской популяции (100% участников проекта COMMIT), могла послужить причиной более высокой частоты кардиогенного шока в группе метопролола.

Есть данные, свидетельствующие об эффективности и хорошей переносимости в/в β-АБ у пациентов с ИМ и СН. Был проведен анализ в подгруппах больных, участвовавших в исследовании Goteborg Metoprolol Trial [7]. В него включили 262 пациентов 40-74 лет, доставленных в стационар в течение первых 48 часов после начала клиники острого ИМ, с признаками ХСН средней степени. Сразу после поступления в стационар больные получали либо плацебо, либо метопролол (15 мг в 3 в/в инъекциях, затем 200 мг per os в течение 3 месяцев). Через 3 месяца смертность составила 10% в группе метопролола и 19% в группе плацебо ($p=0,036$); через год — 14% и 27% соответственно ($p=0,0099$). Статистически достоверные различия по параметрам безопасности и переносимости между группами отсутствовали [7].

В таблице 3 суммирована доказательная база по использованию β-АБ в остром периоде ИМ, изложенная в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американского кардиологического колледжа/Американской ассоциации сердца.

Таким образом, учитывая все, нередко противоречивые, результаты исследований по применению в/в β-АБ при ОКС, можно прийти к заключению. Позиция Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца, представляется наиболее разумной — «...наличие умеренной СН в ранние сроки острого ИМ ↑ ST

следует считать препятствием для раннего в/в введения β -АБ до момента ее компенсации. Тем не менее, это является строгим показанием к назначению β -АБ *per os* до выписки из стационара». В отношении ОКС без подъема сегмента ST мнение более определенное – раннее назначение β -АБ яв-

ляется несомненным способом улучшения прогноза пациента. В настоящее время наиболее доказанная база среди β -АБ для в/в введения есть у метопролола. Данный препарат можно рекомендовать для назначения в ранние сроки всем пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний.

Литература

1. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
2. Явелов И.С. Применение бета-адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях: современные рекомендации. *Cons Med* 2005; 7: 945-56.
3. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
4. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation* 2001; 104: 1577-9.
5. Third Joint Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
6. The MIAMI Trial Research Group: metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-211.
7. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80: J40-4.
8. ISIS-1 collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
9. ISIS-1 collaborative group. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 921-3.
10. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
11. Owen A. Intravenous beta-blockade in acute myocardial infarction: should be used in combination with thrombolysis. *BMJ* 1998; 317: 226-7.
12. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 1991; 83: 422-37.
13. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *JACC* 1993; 22: 407-16.
14. Basu S, Senior R, Raval U, et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo-controlled, randomised trial. *Circulation* 1997; 96: 183-91.
15. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *JACC* 1998; 32: 634-40.
16. Rogers W, Canto J, Lambrew C, et al. Temporal Trends in the Treatment of Over 1.5 Million Patients With Myocardial Infarction in the U.S. from 1990 Through 1999 The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *JACC* 2000; 36: 2056-63.
17. Gardtman M, Dellborg M, Brunnhage C, et al. Effect of intravenous metoprolol before hospital admission on chest pain in suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 821-9.
18. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005; 366: 1622-32.
19. Idle J, Mahdoub A, Lancaster R, et al. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sci* 1978; 22: 979-83.
20. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва «Реафарм» 2004; 18-27; 40-7.
21. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. Клиническая фармакокинетика бета-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии. *Сердце* 2006; 3: 162-5.
22. Huang J, Chuang S, Cheng C, et al. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 402-7.
23. Kirchheiner J., Heesch C. Bauer S. Elmpact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P4502D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 302-12.
24. Kozytchev R, Alken R, Vlahov V, et al. Influence of the cytochrome P4502D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 469-74.
25. Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 465-72.
26. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 713-20.
27. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429-37.
28. Fux R, Meisner C, Schwab M, et al. Rationale and methods of UNAMET study – a contribution to quality improvement in pharmacotherapy. *Z Arztl Fortbild Qual* 2004; 98: 689-94.
29. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома P4502D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность бета-адреноблокатора метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью. *Мед генетика* 2005; 2: 76-81.

Поступила 26/09-2007

Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты?

Д.М. Аронов, В.П. Лупанов*

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии; *Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

COURAGE study results: disappointing or encouraging?

D.M. Aronov, V.P. Lupanov*

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies;; *A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

На основании исследования COURAGE рассматривается современная тактика ведения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или агрессивное медикаментозное лечение. Высоко оценивается роль медикаментозной вторичной профилактики в соответствии с современными рекомендациями. Особое внимание уделено ведущей роли гиполипидемической терапии больных ИБС с применением статина и ингибитора всасывания холестерина эзетимиба. Отсутствовало достоверное различие по частоте осложнений между группой ЧКВ (n=1149) и группой оптимальной медикаментозной терапии (n=1138). Кумулятивная частота первичных событий за 4,6 лет составила 19,0% в группе ЧКВ и 18,5% в медикаментозной группе (p=0,62). Таким образом ЧКВ как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не уменьшает риск смерти, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистых событий, если дополняет медикаментозную терапию.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лечение, чрескожные интервенционные вмешательства, статины, эзетимиб.

Based on COURAGE study results (Clinical Outcomes Utilizing Percutaneous Coronary Revascularization and Aggressive Guideline-Driven Drug Evaluation), modern tactics for management of patients with coronary heart disease (CHD) and stable angina are discussed (percutaneous coronary intervention, PCI, or aggressive drug therapy with statins, aspirin, ACE inhibitors etc.). The role of secondary drug prevention, according to modern guidelines, is highly appraised. The emphasis is put on the leading role of lipid-lowering therapy with statins and ezetimibe. No significant difference was observed for complication rates in PCI group (n=1149) and optimal drug therapy (n=1138). Cumulative incidence of primary events during 4,6 years of follow-up was 19,0% and 18,5% in PCI and drug therapy groups, respectively (p=0,62). Therefore, in patients with stable CHD, PCI as a first-line strategy does not reduce the risk of death, myocardial infarction, or cardiovascular events, if combined with drug treatment.

Key words: Coronary heart disease, treatment, percutaneous intervention, statins, ezetimibe.

Введение

На протяжении последних 30 лет чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) все чаще используется как начальная стратегия лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), хотя современные руководства рекомендуют начинать лечение с коррекции факторов риска (ФР) и интенсивной медикаментозной терапии [1,2].

Известно, что ЧКВ снижает смертность и частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) при остром коронарном синдроме (ОКС) [3], но у больных стабильной стенокардией (СС) столь очевидной пользы не наблюдалось [4-8], хотя отмечено уменьшение частоты приступов стенокардии и кратковременное увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) [9,10]. Однако рестеноз стента ограничивает эффективность вмешательств на коронарных арте-

Таблица 1

Основные клинические и ангиографические характеристики больных ИБС в исследовании COURAGE

Характеристики	Группа ЧКВ (n=1149)	Группа медика- ментозной терапии (n=1138)	p
ВОЗРАСТ, лет (M±SD)	61,5±10,1	61,8±9,7	0,54
ПОЛ			0,95
Мужчины, n (%)	979 (85)	968 (85)	
Женщины, n (%)	169 (15)	169 (15)	
СТЕНОКАРДИЯ, ФК, n (%)			0,24
0	135 (12)	148 (13)	
I	340 (30)	341 (30)	
II	409 (39)	425 (37)	
III	261 (23)	221 (19)	
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СТЕНОКАРДИИ, мес.			0,53
Средняя	5	5	
Интерквартильное распределение	1-15	1-15	
ЧАСТОТА ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ (напряжения или покоя), в неделю			0,83
Средняя	3	3	
Интерквартильное Распределение	1-6	1-6	
АНАМНЕЗ, n (%)			
СД	367 (32)	399 (35)	0,12
АГ	757 (66)	764 (67)	0,53
Застойная сердечная недостаточность	57 (5)	51 (4)	0,59
Цереброваскулярные заболевания	100 (9)	102 (9)	0,83
Предшествующий ИМ	437 (38)	439 (39)	0,80
Предшествующая операция ЧКВ	174 (15)	185 (16)	0,49
Предшествующая операция АКШ	124 (11)	124 (11)	0,94
НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ			
Всего больных, n (%)	972 (85)	977 (86)	0,84
Тредмил тест, n (%)	555 (57)	553 (57)	
Продолжительность тредмил теста, мин	7,0±2,7	6,9±2,3	0,43
Фармакологические тесты, n (%)	417 (43)	424 (43)	
Эхокардиография, n (%)	63 (6)	54 (6)	
Радионуклидная сцинтиграфия миокарда, n (%) после тредмил теста или фармакологической пробы	685 (70)	708 (72)	0,59
Одиночный преходящий дефект перфузии, n (%)	154 (22)	161(23)	0,09
Множественные преходящие дефекты перфузии (n, %)	444 (65)	483 (68)	0,09
КАГ			
Число пораженных сосудов, n (%)			0,72
1	361 (31)	343 (30)	
2	446 (39)	439 (39)	
3	341 (30)	355 (31)	
Поражение коронарных шунтов (у больных с предварительным АКШ)	77 (62)	85 (69)	0,36
Поражение проксимального отдела ЛПНА, n (%)	360 (31)	417 (37)	0,01
Фракция выброса, %	60,8±11,2	60,9±10,3	0,86

риях (КА) у больных стабильной коронарной болезнью сердца (КБС); реваскуляризацию целевого сосуда вынуждены проводить у 5-25% больных.

В России по данным исследований ATR-Survey (Angina Treatment Pattern) и более позднего VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), частота проведения коронарной ангиопластики со стентированием, а также операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) не превышает 1-3% от количества нуждающихся. В странах Европы и Северной Америки данный показатель достигает 30-40% [11,12].

Недавно были опубликованы результаты исследования под акронимом COURAGE (Clinic Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial), что в развернутом переводе означает: оптимальная медикаментозная терапия в сочетании с ЧКВ или без него у больных стабильной ИБС.

Результаты этого исследования медицинской общественностью воспринимаются с определенным ажиотажем, поскольку от них может зависеть тактика применения ЧКВ при ИБС со СС.

Таблица 2

Динамика основных ФР и характер медикаментозного лечения
в двух группах больных ИБС на 1, 3 и 5 годах наблюдения

Показатели	Группа ЧКВ (n=1 149)				Группа медикаментозного лечения (n=1 138)			
	При включении	1 год	3 года	5 лет	При включении	1 год	3 года	5 лет
Число больных, n	1148	1031	820	423	1137	1010	824	406
АД, мм рт.ст. (M±SD)								
САД	131±0,77	126±0,64	125±0,68	124±0,81	130±0,66	124±0,73	123±0,78	122±0,92
ДАД	74±0,33	72±0,35	70±0,52	70±0,81	74±0,33	70±0,43	70±0,52	70±0,65
ХС, мг/дл								
ОХС	172±1,37	156±1,17	148±1,13	143±1,74	177±1,41	150±1,10	145± 1,30	140±1,64
ХС ЛВП	39±0,39	42±0,39	43±0,47	41±0,67	39±0,37	41±0,42	42±0,49	41±0,75
ХС ЛНВ	100±1,17	84±0,97	76±0,85	71±1,33	107±1,22	81±0,86	74±0,92	77±1,21
ТГ, мг/дл	143±2,96	129±2,74	124±2,79	123±4,13	149±3,03	133±2,90	126±2,84	131±4,70
ИМТ, кг/м ²	28,7±0,18	28,5±0,19	29,0±0,21	29,09±0,3	28,9±0,17	29,0±0,19	29,3±0,21	29,5±0,31
Курение, n (%)	260 (23)	206 (20)	156 (19)	74 (17)	259 (23)	206 (20)	160 (19)	80 (20)
Число больных без стенокардии, n (%) #	135 (12)	680 (66)	602 (72)	316 (74)	148 (13)	595 (58)	558 (67)	296 (72)
Медикаментозное лечение								
Число больных, n	1147	1044	837	428	1138	1026	838	417
ИАПФ, n (%)	669 (58)	668(64)	536(64)	284 (66)	680(60)	633(62)	522(62)	280(62)
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, n (%)	48 (4)	93 (9)	104 (12)	49 (11)	54 (5)	99 (10)	108 (13)	67 (16)
Статины, n (%)	992 (86)	972 (93)	780 (93)	398 (93)	1014 (89)	972 (95)	769 (92)	386 (93)
Другие антилипидные, n (%)	89 (8)	236 (23)	324 (39)	211 (49)	94 (8)	251 (25)	321 (38)	224 (54)
Аспирин, n (%)	1097 (96)	995 (95)	792 (95)	408 (95)	1077 (95)	977 (95)	796 (95)	391 (94)
β-АБ, n (%)	975 (85)	887 (85)	705 (84)	363 (85)	1008 (89)	916 (89)	724 (86)	357 (86)
АК, n (%) *	459 (40)	415 (40)	360 (43)	180 (42)	488 (43)	501 (49)	418 (50)	217 (52)
Нитраты, n (%) +	714 (62)	553 (53)	396 (47)	173 (40)	825 (72)	690 (67)	511 (61)	237 (57)

Примечание: # – различия между группами достоверны на 1 и 3 годах, но недостоверны при включении и на 5-лет наблюдения; * – различия между двумя группами достоверны на 1, 3 и 5 лет наблюдения; + – различия между группой ЧКВ и медикаментозной терапии достоверны во всех временных точках (p<0,001).

Исследование COURAGE

Исследование было выполнено с целью выяснения вопроса: снижается ли риск смерти и нефатального ИМ у больных СС при использовании ЧКВ в сочетании с оптимальной консервативной терапией в сравнении с одним только интенсивным консервативным лечением? [13-15].

В связи с широким резонансом, вызванным публикацией этой работы, полезно несколько подробнее остановиться на материалах, методах, и, особенно, на результатах исследования.

Исследование выполнялось в 50 клинических центрах США и Канады в период с июня 1999г по январь 2004г. В него были включены 2287 больных: средний возраст – 62±5 года, 24% больных были в возрасте ≥ 70 лет; 15% женщин; с объективными признаками ишемии миокарда и ангиографически подтвержденной КБС. Пациенты были рандомизированы на 2 группы лечения: I группа (n=1149) – ЧКВ с имплантацией стентов в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией; II группа (n=1138) – только медикаментозного лечения.

В таблице 1 представлены анамнестические, демографические, клинические, ангиографичес-

кие данные и сопутствующие заболевания в двух группах больных ИБС.

По основным клиническим параметрам: среднему возрасту, ИМ в анамнезе, ФР, продолжительности и частоте приступов стенокардии, функциональному классу (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, а также по результатам скинтиграфии миокарда и коронароангиографии (КАГ) группы были сопоставимы. В исследование COURAGE были включены больные ИБС с длительным анамнезом заболевания, наличием частых приступов стенокардии, с тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий (КА) и с высоким риском кардиальных осложнений. У 62% и 69% больных, в прошлом перенесших АКШ, были выявлены поражения в коронарных шунтах.

Больных наблюдали в среднем в течение 5 лет. Динамика основных ФР и характер медикаментозного лечения в двух группах больных на 1, 3 и 5 годах наблюдения отражены в таблице 2.

Обращаем особое внимание практических врачей на наиболее важные характеристики больных, зависящие от их приверженности лечению и правильности назначений врача.

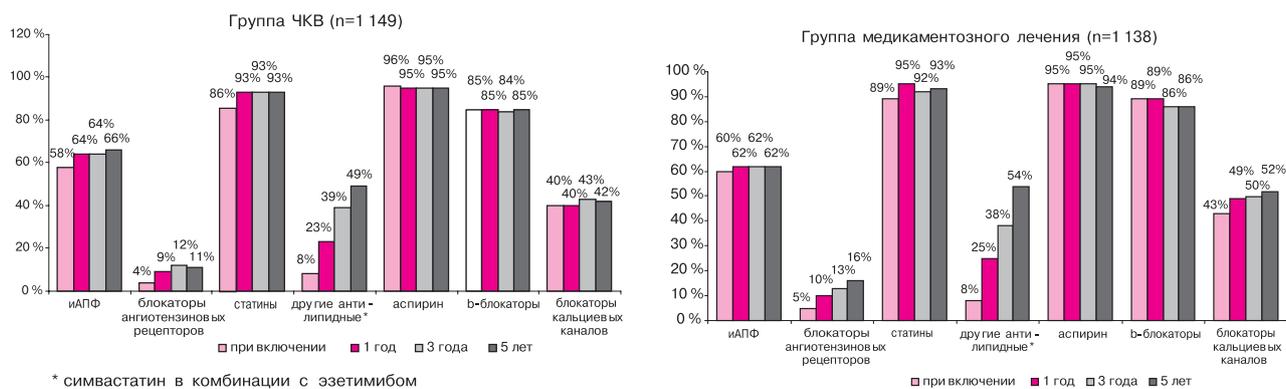


Рис. 1 Динамика охвата лечением больных обеих групп в процессе 5-летнего наблюдения.

67% больных в основной и 66% контрольной группах страдали артериальной гипертензией (АГ). К моменту включения больных в исследование систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) у них уже было на целевом уровне. Это говорит о высоком качестве контроля за АД.

В исходном состоянии у больных обеих групп уровни общего холестерина (ОХС) были ниже целевого уровня, так же как и уровни триглицеридов (ТГ). Содержание ХС липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности (ЛНП и ЛВП) было очень близким к рекомендуемому. Это свидетельствует о том, что практические врачи действовали в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Кардиологов и добивались у больных нужного результата, хотя резервы для еще большего снижения липидов имелись и были реализованы в ходе наблюдения в соответствии с протоколом исследования.

У 70% больных концентрация ХС ЛНП поддерживалась на уровне < 85 мг/дл ($< 2,20$ ммоль/л). Медиана ХС ЛНП составила $71 \pm 1,3$ мг/дл ($1,84 \pm 0,03$ ммоль/л). 65% и 94% больных имели САД < 130 мм рт.ст. и ДАД < 85 мм рт.ст. 45% больных сахарным диабетом (СД) имели гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) не выше 7,0%. Иначе говоря, уровни HbA_{1c} и показатели АД были оптимальными. Значительная часть больных соблюдала рекомендации по здоровому образу жизни: по диете – 77%, физической активности (ФА) – 36-42%, число курящих сократилось с 23% до 17-20%. Индекс массы тела (ИМТ) существенно не изменился, оставаясь в среднем на уровне 29 кг/м².

Особое значение имела гиполипидемическая терапия. Содержание основных липидов крови при включении в исследование были следующими: средний уровень ХС равен в среднем 174 мг/дл, ЛПН – 101 мг/дл и ТГ – 146 мг/дл.

У больных, леченных методом ЧКВ, всегда выполнялась полная реваскуляризация по клиническим и ангиографическим показаниям. Процедура ЧКВ считалась успешной, если по данным

КАГ отмечался нормальный коронарный кровоток и остаточный стеноз был $< 50\%$ после баллонной дилатации и $< 20\%$ после имплантации стента.

Первичным критерием оценки эффективности лечения (первичной конечной точкой наблюдения) являлись все случаи смерти от любой причины или острого нефатального ИМ (до первого события) за период наблюдения в среднем в течение 5 лет (таблица 3).

Как видно из рисунка 1, медикаментозная терапия в обеих сравниваемых группах была одинаковой как при включении в исследование, так и на протяжении всего периода наблюдения. Обращает на себя внимание постепенное увеличение доли больных, получавших «другие Гиполипидемические средства»: с 8% в исходном состоянии до 46% к последнему году наблюдения (группа ЧКВ) и с 8% до 54% (группа «Оптимальная медикаментозная терапия»).

На протяжении всех лет наблюдения 95% обеих групп больных получали статины и аспирин, более 80% больных получали бета-блокаторы, более 60% больных получали ингибиторы АПФ. В обеих группах больных длительное лечение действительно было оптимальным.

Результаты

В группе ЧКВ стентирование одной КА выполнено у 59% больных, многососудистое стентирование – у 41% больных. В результате имплантации стента сужение КА уменьшилось в среднем с $82 \pm 12\%$ до $19 \pm 8\%$. ЧКВ расценено как успешное в 93% случаев по данным КАГ и в 89% по клиническим показателям.

Отдаленные исходы

За время наблюдения в группе ЧКВ отмечено 211 первичных событий, а в группе консервативного лечения 202. Кумулятивная частота первичных критериев оценки эффективности лечения (первичных конечных точек) составляла в группе ЧКВ 19,0%, а в группе консервативной терапии 18,5% – относительный риск (ОР) 1,05; 95% дове-

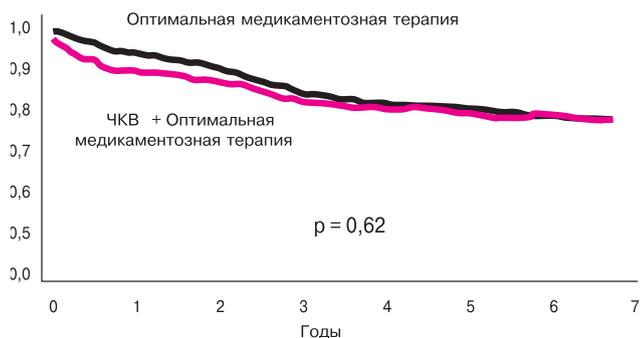


Рис. 2 А Выживаемость (без смертельных исходов от любой причины и ИМ).

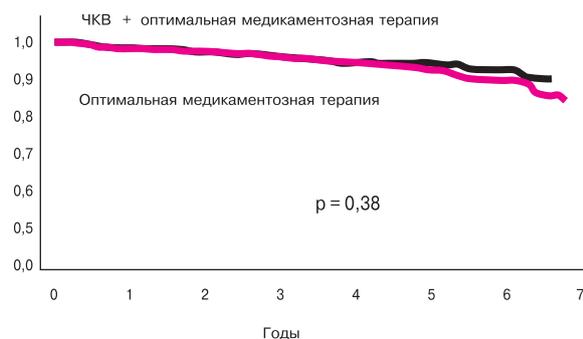


Рис. 2 Б Выживаемость без госпитализации при ОКС.

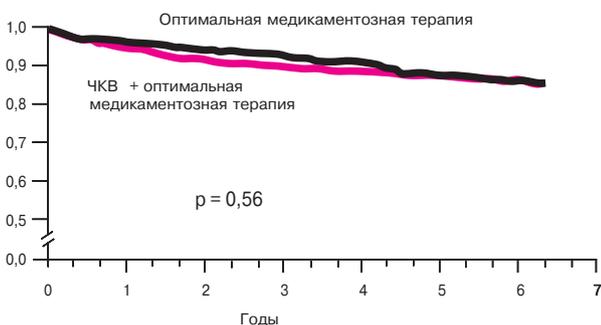


Рис. 2 В Выживаемость без ИМ.

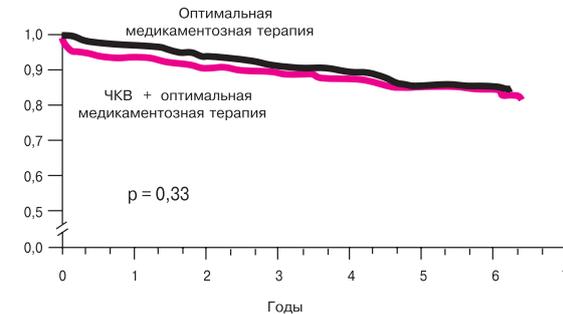


Рис. 2 Г Выживаемость общая.

рительный интервал (ДИ) 0,87-1,27 ($p=0,62$), т. е. результаты оказались одинаковыми.

Не отмечено существенного различия между группами больных по суммарному показателю выживаемости (без смертельных исходов от любой причины и ИМ) – 20,0% vs 19,5% соответственно; ОР 1,05; 95% ДИ 0,87-1,27 ($p=0,62$) (рисунок 2 А); выживаемость без госпитализаций при ОКС – 12,4% vs 11,8%; ОР 1,07; 95% ДИ 0,84-1,37 ($p=0,56$) (рисунок 2 Б); выживаемость без ИМ – 13,2% vs 12,3%; ОР 1,13; 95% ДИ 0,89-1,43 ($p=0,33$) (рисунок 2 В); выживаемость общая – 7,6% vs 8,3%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,65-1,16 ($p=0,38$) (рисунок 2 Г).

Частота дополнительных процедур реваскуляризации миокарда в группе ЧКВ составила 21,1% и 32% – в группе медикаментозного лечения – ОР 0,60; 95% ДИ 0,51-0,71 ($p<0,001$). К концу 5-летнего наблюдения стенокардия отсутствовала у 74% больных группы ЧКВ и у 72% из группы медикаментозной терапии ($p=0,35$). Различия в исходах и течении болезни между двумя группами отсутствовали.

Этот факт может иметь далеко идущие последствия и послужить стимулом к пересмотру некоторых установок в отношении лечения больных ИБС.

Обсуждение

Сравнение отдаленных последствий ЧКВ и медикаментозного лечения проводилось и в прошлом.

Выбору адекватного метода лечения (реваскуляризация или медикаментозная терапия) у больных ИБС был посвящен ряд предшествующих исследований.

В исследовании ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) сравнивали медикаментозную терапию и реваскуляризацию миокарда путем ЧКВ или АКШ у больных с подтвержденным диагнозом КБС и бессимптомной ишемией миокарда, диагностированной с помощью стресс-тестов или амбулаторного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ). В этом исследовании рандомизировали 558 пациентов с минимальными симпто-

Таблица 3

Первичные и вторичные конечные точки наблюдения в двух группах больных в исследовании COURAGE

Прогноз (первичные конечные точки)	Число событий за 4,6 года, n (%)		ОР, 95% ДИ	p
	Группа ЧКВ	Группа медикаментозной терапии		
Смерть и нефатальный ИМ	211 (19,0)	202 (18,5)	1,05 (0,87 ÷ 1,27)	0,62
Смерть	68	74		
Перипроцедуральный ИМ	35	9		
Спонтанный ИМ	108	119		
Смерть, ИМ и инсульт	222 (20,0)	213 (19,5)	1,05(0,87 ÷ 1,27)	0,62
Госпитализация в связи с ОКС	135 (12,4)	125 (11,8)	1,07(0,84 ÷ 1,37)	0,56

мами, у которых имелись признаки ишемии миокарда при пробе с физической нагрузкой (ФН), и выполнение ЧКВ или АКШ было возможно. По сравнению с больными, получавшими только фармакотерапию, в основной группе реваскуляризация миокарда была более эффективной только у больных высокого риска (признаки ишемии миокарда при пробе с ФН, выраженный венечный атеросклероз на КАГ) [16].

В швейцарском исследовании **TIME** (Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease) рандомизировали пожилых больных (средний возраст 80 лет) тяжелой стенокардией, которым проводили инвазивное лечение или продолжали фармакотерапию. Среди больных, рандомизированных в первую группу, у 52% было выполнено ЧКВ, а у 21% – АКШ. Инвазивное лечение сопровождалось более выраженным симптоматическим эффектом через 6 мес., однако разница не сохранялась через 1 год, возможно потому, что у 48% больных контрольной группы также была выполнена операция АКШ. Частота смерти и ИМ достоверно не отличалась между двумя группами [17].

В исследовании **MASS** (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study) рандомизировали больных СС и изолированным поражением левой передней нисходящей КА (ЛПНА). Им проводили консервативное лечение, ЧКВ на КА (включая стентирование) или АКШ. Комбинированная конечная точка включала в себя сердечную смерть, ИМ или рефрактерную стенокардию, требующую повторной реваскуляризации. В течение 3 лет частота перечисленных осложнений составила 24% у больных, перенесших ЧКВ, 17% – у пациентов, получавших медикаментозную терапию и 3% – у больных, которым было выполнено АКШ. Выживаемость достоверно не отличалась между тремя группами. Частота смерти или ИМ составила 2%, 1,4% и 1% в трех группах соответственно [18].

В исследовании **RITA-2** (The second Randomized Intervention Treatment of Angina) были рандомизированы 1018 больных СС (у 62% отмечалось поражение нескольких сосудов, у 34% – стеноз проксимального сегмента ЛПНА), которым проводили ЧКВ или медикаментозную терапию. Длительность наблюдения составила в среднем 2,7 года. Если фармакотерапия оказывалась недостаточно эффективной, то больным разрешали выполнить реваскуляризацию миокарда. Исследование показало, что ЧКВ более эффективно контролируют симптомы и улучшают ТФН, чем медикаментозное лечение, однако сопровождаются более высокой частотой развития комбинированной конечной точки, включающей в себя смерть и ИМ [19].

По данным 5-летнего проспективного наблюдения, проведенного в РКНПК МЗ РФ у 202 больных ИБС, мужчин, средний возраст 53 ± 7 лет, со стенозирующим коронарным атеросклерозом 1–3 КА и сохранной функцией левого желудочка (ЛЖ) оценивалось клиническое течение, прогноз, эффективность медикаментозного и немедикаментозного лечения (ЧКВ или АКШ). Установлено, что за 5-летний период наблюдения число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин (19,4%, 13,7% и 9,8 % соответственно) и частота развития нефатального ИМ (23,1%, 19,6% и 13,7% соответственно) в группе медикаментозного лечения достоверно не отличалось от показателей в группах транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики и коронарного шунтирования. Однако частота первичной реваскуляризации за 5 лет наблюдения в группе медикаментозного лечения (38%) и повторной реваскуляризации в группе ЧКВ (52,9%) была достоверно выше, чем в группе коронарного шунтирования (11,8%) [20].

В исследовании **AVERT** (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators) был рандомизирован 341 больной стабильной КБС, с нормальной функцией ЛЖ и стенокардией I-II ФК. Им выполняли ЧКВ или лечили аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Через 18 мес. частота ишемических осложнений у больных, получавших фармакотерапию и перенесших дилатацию КА, составила 13% и 21% соответственно ($p=0,048$). Из приведенного обзора видно, что результаты медикаментозного и хирургического лечения больных не совсем однозначны. Вмешательства на коронарных сосудах оказывали более выраженный антиангинальный эффект, но влияние на конечные точки было таким же, как в группе медикаментозной терапии [5].

При ЧКВ следует учитывать, что оно не исключает атеросклероз и, соответственно, не отменяет необходимости в активной профилактике его прогрессирования. Даже после успешно проведенной реваскуляризации миокарда продолжается прогрессирование атеросклероза как в нативных сосудах, так и в венозных и артериальных шунтах, что может ухудшить течение заболевания и привести к осложнениям.

Обязательная комплексная медикаментозная вторичная профилактика у больных ИБС

Современная медикаментозная терапия ИБС и атеросклероза, несомненно, более эффективна, чем терапия последних десятилетий прошлого века. Она позволяет активно влиять на течение атеротромбоза – основной причины смертности больных ИБС.

В этом плане наиболее эффективны статины и антиагрегационные средства (в основном аспирин, даже в Западных странах). Статины улучшают нарушенную функцию эндотелия артерий,

уменьшают склонность к вазоспазму, подавляют асептическое воспаление атеромы и прилегающей к ней интимы, предотвращают разрыв покрышки атеромы. Они положительно влияют на ряд показателей, определяющих склонность к тромбообразованию, действуя синергично или аддитивно с аспирином [21].

Статины эффективны как при первичной профилактике у людей с ФР, так и при вторичной профилактике, т. е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера.

В таблице 4 представлены результаты анализа эффективности одно-, двух-, трех- и четырехкомпонентной вторичной профилактики на примере популяции из базы данных Соединенного Королевства, включающей 7,5 млн. больных с диагнозом ИБС [22]. Использованы результаты проспективного контроля в течение не менее 8 лет, начиная с 1996г. Чтобы иметь возможность сравнить сопоставимые когорты погибших от ИБС и больных, продолжающих жить, были составлены группы одинаковых по клиническим характеристикам пациентов. Это позволило выделить группу из 2266 погибших больных и 9064 больных, подобранных по принципу случай (смерть) – контроль (больные, продолжающие жить). Эти две группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, наличию ФР, приему антагонистов кальция (АК), конкретному времени наблюдения.

В таблице 4 представлены упрощенные сведения о снижении риска общей смертности (т. е. от всех причин) у больных обеих групп в зависимости от применения четырех основных средств, применяемых для вторичной профилактики ИБС.

Наиболее эффективными при монотерапии оказались статины (снижение риска смерти на 47%) и аспирин (-41%). Наиболее эффективными при назначении двух препаратов оказались пары: аспирин + β-адреноблокатор (β-АБ) (-62%) и статин + аспирин (-61%).

При комбинировании трех препаратов наибольший эффект наблюдался при сочетании: статин+аспирин + β-АБ (снижение риска смерти на 83%); статин+ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)+аспирин (-71%).

Наименее удачные комбинации препаратов: статин + ИАПФ, статин+ИАПФ+β-АБ (-33%).

Сочетание четырех препаратов несколько уступает (-75%) сочетанию статин + аспирин + β-АБ.

Активное снижение уровня ХС ЛНП – основа эффективной профилактики ИБС

Протокол исследования COURAGE был составлен так, что очень большое значение придавалось снижению уровня атерогенных липидов. В

Таблица 4

Снижение риска общей смертности под влиянием различных лекарственных средств и их комбинаций, признанных положительно влияющими на прогноз больных ИБС [21]

Лекарства	Риск общей смертности, %	p
Монотерапия:		
Статин	-47%	
ИАПФ	-20%	
АСК	-41%	
β-АБ	-19%	нд
2 препарата:		
статин +АСК	-61%	
статин + ИАПФ	-31%	нд
статин + β-АБ	-54%	
ИАПФ + АСК	-46%	
ИАПФ + β-АБ	-36%	
АСК+β-АБ	-62%	
3 препарата		
статин + ИАПФ +АСК	-71%	
статин + ИАПФ +β-АБ	-33%	нд
статин +АСК +β-АБ	-83%	
ИАПФ+АСК+β-АБ	-66%	
Все 4 препарата	-75%	

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; все значения снижения риска смертности достоверны за исключением обозначенных «нд» – недостоверно.

ходе исследования число больных, получавших статины, достигало в обеих группах 93%.

И, тем не менее, в данном исследовании значительное число больных, которым врачи по собственному пониманию ситуации считали необходимым добавлять к статину «другие» гиполипидемические средства, возросло с 8% и 8% в исходном состоянии больных до 49% (группа ЧКВ) и до 54% (медикаментозная группа). Это свидетельствует о стремлении лечащих врачей соответствовать высоким требованиям современной медицины. Следует добавить, что все пациенты получали интенсивную гиполипидемическую терапию симвастином (40 мг/сут.), а другим дополнительным гиполипидемическим средством являлся ингибитор всасывания ХС эзетимиб.

Таким образом, больные получали лечение направленное на ингибирование всасывания и эндогенного синтеза ХС. Этот подход (воздействие на два источника ХС – синтез и абсорбцию) в настоящее время признан наиболее отвечающим целям вторичной профилактики коронарного атеросклероза. Комбинацию симвастина с эзетимибом назначали с целью снижения ЛНП до 60-85 мг/дл (1,55-2,20 ммоль/л). По достижении целевого уровня ХС ЛНП пытались увеличить уровень ЛВП – 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) и снизить ТГ < 150 мг/дл (< 1,69 ммоль/л) с помощью пролонгированного ниацина или в сочетании с фибратами.

Липидные показатели до и после лечения [28]

Параметры	До лечения	Через 1 год после	p
ОХС, мг/дл (ммоль/л)	196 (5,07)	160 (4,15)	<0,05
ХС ЛНП, мг/дл (ммоль/л)	113 (2,92)	89 (2,3)	<0,05
ХС ЛВП, мг/дл (ммоль/л)	55 (1,42)	59 (1,53)	<0,05
ТГ, мг/дл (ммоль/л)	109 (1,23)	80 (0,9)	<0,05
ОХС/ЛВП	3,6	2,8	<0,05
Апо В, мг/дл	90	77	<0,05

Эзетимиб (Эзетрол®, Мерк Шарп и Доум и Шеринг-Плау) был разработан относительно недавно. Он ингибирует абсорбцию пищевого и билиарного ХС через ворсинчатый эпителий тонкого кишечника. Эзетимиб – селективный ингибитор всасывания ХС в тонком кишечнике, не влияющий на абсорбцию жирорастворимых витаминов, ТГ и желчных кислот. При использовании эзетимиба в качестве монотерапии уровень ХС ЛПН в плазме снижается не более чем на 10–18%. Однако при комбинации эзетимиба со статинами гиполипидемический эффект существенно возрастает. Результаты клинических исследований показали, что комбинированная терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут. и эзетимибом в дозе 10 мг/сут. снижает уровень ХС в значительно большей степени, чем терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сут. – -53% vs -45% (p<0,01) [23]. Сочетание эзетимиба (10 мг/сут.) со статинами, подавляющими синтез ХС в печени, может улучшить результаты лечения за счет взаимодополняющего действия двух препаратов, направленного на ингибирование двух источников ХС.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании 1229 больных СД с гиперхолестеринемией (ГХС) продемонстрировано, что назначение эзетимиба (10 мг/сут.) в комбинации с симвастатином (10 мг/сут.) оказало лучшее влияние на липидный профиль и уровень С-реактивного белка, чем монотерапия аторвастатином (40 мг/сут.) [24].

Недавно появился фиксированный комбинированный препарат, в состав которого входят 10 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба – Инеджи (Inegy). Эта лекарственная форма зарегистрирована в России. Полагают, что его применение повысит эффективность и безопасность лечения дислипидемии (ДЛП) в клинической практике. Таким образом, концепция двойного ингибирования ХС и использование препарата эзетимиб становится популярной среди врачей многих стран [25–27] и в т.ч. среди врачей такого крупного и важного исследования как COURAGE.

В рандомизированном исследовании EXPLORER (Examination of Potential Lipid modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) с участием 469 больных ИБС добавление эзетимиба 10 мг/сут. к высокоэффективному статину розувастатину (в

максимальной дозе 40 мг/сут.) через 6 недель значительно увеличивало процент достижения не только всемирно признанного целевого уровня ХС ЛПН (< 100 мг/дл) с 79% до 94% (p<0,001), но и достижения его желаемого уровня (70 мг/дл) с 35% до 79,6% (p<0,001), столь необходимого для лечения больных с очень высоким риском развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [22].

Что касается важности интенсивной гиполипидемической терапии, есть еще один пример агрессивного (активного) лечения гиперлипидемии (ГЛП) у лиц с ФР. Речь идет о 209 лицах без ИБС, но с различными ФР: ГЛП – у 98%, АГ – у 68%, метаболическим синдромом – у 49%, утолщением стенки сонных артерий (интима+медиа) (ТИМ) > 1,2 мм – у 74%. Для лечения ГЛП использовали: статины – у 89%, никотиновую кислоту медленно-высвобождения – у 65,4%, фибраты – у 27%, эзетимиб – у 14%, комбинированную терапию – у 76% людей [28].

Такая мощная, многокомпонентная, гиполипидемическая терапия, в т.ч. с применением эзетимиба у здоровых людей с ФР в условиях российской врачебной практики просто невысказима. Липидные показатели у обследованных людей с точки зрения большинства врачей в стране могли бы считаться «практически нормальными» (таблица 5), и вряд ли бы кто из них отважился на гиполипидемическую терапию, может быть кроме формальной рекомендации: «Соблюдайте диету»... Фактически в соответствии с последними рекомендациями ЕОК для здоровых лиц с ФР эти показатели укладываются в рамки целевых уровней липидов.

Тем не менее, этим людям была проведена длительная, активная, гиполипидемическая терапия. Все липидные показатели за это время достоверно и значительно улучшились, включая коэффициент атерогенности и концентрацию аполипотеина В (Апо В).

Упорство врачей и хорошая приверженность лечению со стороны больных привели к прекрасному клиническому результату: средняя ТИМ сонных артерий уменьшилась с 0,771±0,48 до 0,736±0,11 мм (p<0,001), сумма бляшек (plaque burden) снизилась с 4,2±3,8 до 3,7±3,4 мм (p<0,001); совсем, как если бы больным провели

баллонирование или стентирование сонной артерии.

Оценивая результаты исследования COURAGE, приходим к психологически неблагоприятному выводу – ЧКВ, выполненное в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, по сравнению с медикаментозной терапией не уменьшает риска смерти, ИМ или других сердечно-сосудистых осложнений.

Действительно ли обескураживают эти результаты? На первый взгляд – «да». Высокотехнологичный метод лечения определенной части больных (стабильная ИБС) не произвел эффекта, или более того – оказался излишним на фоне оптимальной терапии. Но при более пристальном внимании к результатам исследования можно быть удовлетворенными. В конце концов, путем выполнения продолжительного и весьма напряженного исследования установлено, что ЧКВ (баллонирование, стентирование КА) просто оказывается лишним, если проводить настоящую ме-

дикаментозную терапию, соответствующую международным рекомендациям. Если оставить в стороне психологический момент, почему бы не поздравить так любимую врачами медикаментозную терапию? Но лишь высокого уровня!

Этот результат особенно важен для России. Хорошо известно, хирургические, в т.ч. инвазивные методы лечения больных, требуют огромных затрат, технического оснащения и наличия высококлассных специалистов. Грамотно проводя медикаментозную терапию и, в первую очередь, энергичное гиполипидемическое вмешательство с помощью статинов и ингибиторов всасывания ХС можно избежать указанных вмешательств у больных хронической ИБС с СС.

Это освободит врачебные силы и экономические средства для более полного удовлетворения потребности в инвазивных вмешательствах у тех, кто, безусловно, в них нуждается, т. е. у больных с острыми коронарными состояниями и тех, кому медикаментозная терапия не в состоянии помочь.

Литература

1. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
3. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908-17.
4. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) compared to medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double vessel compared to single vessel coronary artery disease in randomized VA cooperative study. *JACC* 1997; 29: 1505-11.
5. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 346: 70-6.
6. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
7. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. for the Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *JACC* 2003; 42: 1161-70.
8. Kastritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
9. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, et al. A comparison of angioplasty with medical therapy in treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
10. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one -year results. *JACC* 2004; 43: 1743-51.
11. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9-15.
12. Беленков Ю.Н. Лечение ишемической болезни сердца, старые традиции и новые тенденции. *Тер архив* 2005; 9: 5-8.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial: Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J* 2006; 151: 1173-9.
14. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. The Evolving Pattern of Symptomatic Coronary Artery Disease in the United States and Canada: Baseline Characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 208-12.
15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503-16.
16. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037-43.
17. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.
18. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SS, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *JACC* 1995; 26: 1600-5.
19. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-9.
20. Евстифеева С.Е., Лупанов В.П., Самко А.Н. и др. Оценка клинического течения, прогноза и эффективности медикаментозного лечения, коронарного шунтирования и транслюминальной коронарной ангиопластики больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 5-летнего проспективного наблюдения). *Кардиология* 2006; 6: 4-9.
21. Аронов Д.М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепт для России. *Лечащий врач* 2007; 3: 22-6.

22. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99(5): 673-80.
23. Hippisly-Cox J, Coupland C. Effect of combined of drugs on all cause mortality: nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1059-63.
24. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(12): 1579-88.
25. Сусеков Ф.В. Двойное ингибирование холестерина: новые перспективы в лечении больных атеросклерозом. *Атмосфера* 2006; 1: 24-7.
26. Hildemann SK, Barho C, Karmann B, et al. Dual cholesterol inhibition with ezetimibe/simvastatin in pre-treated hypercholesterolaemic patients with coronary heart disease or diabetes mellitus: prospective observational cohort studies in clinic practice. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 713-9.
27. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2007; 99(3): 673-80.
28. Bale BF, Doneen AL. Agressive risk factor modification in patients with subclinical atherosclerosis reduces plaque burden and regress carotid artery wall thickness. *Atherosclerosis* 2006; 7(Suppl): 161 abstract Tu-W20:5.

Поступила 12/09-2007

Применение β-адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца. Данные доказательной медицины

А.Э. Радзевич, А.Г. Евдокимова, А.Ю. Коняхин, В.В. Попов

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава; Центральная больница № 6 “ОАО” РЖД. Москва, Россия

Beta-adrenoblockers in coronary heart disease patients. Evidence-based medicine data

A.E. Radzevich, A.G. Evdokimova, A.Yu. Konyakhin, V.V. Popov

Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development; Central Hospital No. 6, Russian Railways. Moscow, Russia

Высокая эффективность и безопасность применения β-адреноблокаторов (β-АБ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в настоящее время четко определены и продемонстрированы результатами большого количества клинических исследований. β-АБ эффективны и безопасны в случае правильного режима дозирования и учета противопоказаний. Показано, что β-АБ достоверно снижают общую смертность и частоту внезапной сердечной смерти у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, β-адреноблокаторы.

High effectiveness and safety of beta-adrenoblockers (BB) in patients with coronary heart disease (CHD) have been proven by manifold clinical trials. BB are effective and safe, provided dose regimen is correct and contraindications are taken into account. BB significantly reduce total mortality and sudden cardiac death risk in CHD patients.

Key words: Coronary heart disease, sudden cardiac death, beta-adrenoblockers.

β-адреноблокаторы (β-АБ) используются в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) ~ 40 лет. Обнаружение Ahlquist RP в 1948г β-адренергических рецепторов в сердечно-сосудистой системе привело к созданию Black JW в 1962г первого препарата этого класса – пропранолола (Nethalide). В 1988г за исследования в этой области Black JW был удостоен Нобелевской премии.

Первые сообщения о пользе β-АБ в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) были подтверждены двумя крупными, многоцентровыми исследованиями: Norwegian Timolol Study [53] и ВНАТ (β-blocker Heart Attack Trial) [16]. Последующие работы помогли лучше понять механизмы и пользу действия β-АБ [6,34].

В настоящее время общепринято представлять материал, основанный на принципах доказательной медицины [29,34,35,45,46] согласно кото-

рым лечебные и диагностические технологии классифицируют на основе систематизированных результатов исследований и мнения экспертов. Все рекомендации делят на классы:

Класс I: Доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение являются полезными и эффективными.

Класс II: Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о пользе/эффективности процедуры или лечения.

Класс IIa: Доказательства/мнения свидетельствуют в пользу процедуры или лечения.

Класс IIb: Польза/эффективность не так хорошо установлена доказательствами/мнением.

Класс III: Доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение не полезны/не эффективны (в некоторых случаях могут быть вредны).

Уровень (степень) доказанности считается:

– наивысшим (уровень А) при наличии данных большого количества рандомизированных клинических исследований или мета-анализа;

– средним (уровень В) при наличии хотя бы результатов одного рандомизированного исследования, или нерандомизированных исследований, или данных наблюдений;

– низшим (уровень С) и относится к рекомендациям, основанием для которых служит мнение экспертов и/или маленькие исследования.

Применение β -АБ в остром периоде ИМ

Назначение БАБ в первые часы ОИМ показано у больных с ангинозным синдромом, резистентным к наркотическим анальгетикам, для контроля артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и профилактики жизнеопасных тахикардий. Обоснованность такого подхода объясняется высокой активностью симпатоадреналовой системы (САС), которая отмечается в первые 48 часов ОИМ. Раннее внутривенное (в/в) введение β -АБ способствует уменьшению работы сердечной мышцы, снижению напряжения стенки желудочков, предотвращает разрывы миокарда, уменьшает ишемию, обладает антифибрилляторными свойствами.

В 1986г были опубликованы результаты исследования ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival), в котором 8037 больным ОИМ был назначен в/в атенолол 5-10 мг за 5 мин с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата по 100 мг/сут. в течение 7 дней. Контролем служили 7990 пациентов, которые получали стандартную антиангинальную терапию без β -АБ. Целью исследования была оценка влияния раннего назначения β -АБ на смертность больных ОИМ. В ходе исследования отмечено достоверное снижение летальности на 15% у больных, которые получали атенолол, по сравнению с контролем. Такой эффект был достигнут за счет снижения частоты разрывов миокарда. Дополнительная польза заключалась в уменьшении частоты ангинозных болей и аритмических осложнений [30].

В исследовании MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction Trial) в/в введение метопролола в первые 24 часа ОИМ 2877 больным продолжили его приемом per os по 200 мг/сут. Отмечено недостоверное снижение летальности у пациентов, леченных метопрололом, при сравнении с группой плацебо. Установлено, что терапия метопрололом у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода (n=2038) сопровождалась снижением летальности на 29% [37].

Мета-анализ 28 исследований с использованием в/в введения β -АБ продемонстрировал возможность снижения смертности в группе больных в ранние сроки ОИМ с 4,3% до 3,7 %.

В таблице 1 представлены схемы назначения β -АБ в остром периоде ИМ.

По данным исследования TIMI-IIВ (Thrombolysis in Myocardial Infarction – Phase II) в/в введение метопролола дополнительно к тромболитической терапии (ТЛТ) 720 пациентам сопровождалось снижением частоты реИМ и возвратной стенокардии в первые 6 дней болезни – 2,3% и 4,5% соответственно, но достоверное отличие в частоте реИМ и летальных исходов по сравнению с пациентами, которым терапию метопрололом (per os) начинали на 6 день болезни, отсутствовала [34].

Данные о целесообразности раннего назначения β -АБ в/в с последующим переходом на per os не однозначны и противоречивы.

В марте 2005г были представлены первые результаты исследования COMMIT/CSS (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Chinese Cardiac Study), в которое были включены ~ 46 тыс. пациентов с ОИМ длительностью до 24 часов, независимо от того, получали они ТЛТ или нет (среднее время до рандомизации – 10 часов). В/в введение метопролола (три болюса до общей дозы 15 мг) с переходом на прием per os до 200 мг/сут. в первые дни заболевания при сравнении с назначением препарата per os через 2 недели от начала болезни сопровождалось уменьшением частоты рецидивов ОИМ и фибрилляции желудочков (ФЖ), относительный риск (ОР) снизился на 15-20%, но не приводило к снижению общей смертности. На протяжении первых суток в группе раннего назначения метопролола увеличивалась частота развития кардиогенного шока; ОР увеличился на 30%.

Предварительные результаты COMMIT/ CSS позволяют рекомендовать ограничить раннее назначение в/в форм β -АБ пациентам, у которых присутствует риск развития кардиогенного шока: сердечная недостаточность (СН) в анамнезе, пожилой возраст, нестабильная гемодинамика.

Влияние β -АБ на смертность и выживаемость после ИМ

В настоящее время опубликованы результаты большого количества исследований, посвященных влиянию β -АБ на смертность больных после ИМ. Клинические исследования с участием ~ 35 тыс. пациентов, перенесших ОИМ, продемонстрировали, что β -АБ увеличивают выживаемость больных на 20-25% путем снижения общей смертности (ОС), частоты внезапной сердечной смертности (ВСС) и реИМ.

Наибольший объем информации получен из Norwegian Timolol Study [42,53] и ВНАТ [16]. Эти два исследования показали, что при применении тимолола или пропранолола в течение 2-3 недель после ИМ, отмечается значительное снижение

Схемы назначения β -АБ при в/в введении

Схемы назначения БАБ в/в	
Метопролол	<ul style="list-style-type: none"> • в/в - трехкратное введение болюса 2,5-5 мг за 2 мин. (с интервалом 5 мин.) • per os - 25-100 мг каждые 12 часов в течение 2 суток, затем по 50-100 мг 2 раза в сутки
Атенолол	<ul style="list-style-type: none"> • в/в - двухкратное введение по 5 мг за 5 мин. (с интервалом 5 мин.) • per os - 50-100 мг в сутки
Эсмолол	<ul style="list-style-type: none"> • в/в - 500 мкг/кг за 1-5 мин, затем в виде инфузии со скоростью 50-300 мкг/кг/мин

Рекомендации по использованию β -АБ у больных ОИМ [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
В/в ведение		
Уменьшение ишемической боли	I	B
Контроль АД, синусовой тахикардии	I	B
Первичная профилактика ВСС	I	B
Устойчивая ЖТ	I	C
Суправентрикулярные тахиаритмии	I	C
Ограничение размеров некроза	IIa	A
Всем больным без противопоказаний	IIb	A
Per os		
Всем больным без противопоказаний	I	A

смертности на 25-36% в первые 2 года по сравнению с группой плацебо. Установлено также значительное уменьшение частоты реИМ и случаев ВСС в группе, активно лечившейся тимололом.

Повышенная желудочковая эктопическая активность является важнейшим предиктором ВСС и общей летальности после ИМ. Установлено, что наличие даже 10 желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в час у постинфарктного больного увеличивает риск ВСС в 4 раза. Если у этого же больного фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40%, то риск ВСС увеличивается еще в 4 раза. Отсюда понятен поиск препаратов, уменьшающих электрическую нестабильность миокарда.

Терапевтические возможности в адекватной модификации ФВ ЛЖ в настоящее время остаются ограниченными, тогда как препаратов, которые активно подавляют желудочковую эктопическую активность более чем достаточно. В связи с этим в конце 80-х годов прошлого века появилась гипотеза, согласно которой устранение ЖЭ у постинфарктных больных средствами антиаритмической терапии может увеличить их выживаемость. Для проверки этой гипотезы было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование CAST I (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). В него были включены 1727 пациентов из 23 клиник США, Канады и Европы. Пациенты получали антиаритмики I класса по классификации Vaughan Williams: энкаинид, флекаинид и морацизин. В ходе исследования было показано, что эти препараты активно подавляют желудочковую эктопическую активность: была

достигнута супрессия ЖЭ на 80%, пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ) на 90%. Однако, несмотря на это, исследование было остановлено, т.к. оказалось, что смертность в группе пациентов, лечившихся антиаритмиками была в 3 раза выше, чем в группе плацебо 4,5% vs 1,2% соответственно, ОР 3,6%. Сходные результаты были получены в исследовании CAST II [21,45].

Мета-анализ 130 исследований, в которые были включены 98 тыс. больных, перенесших ИМ, показал, что свойством увеличивать смертность у этой категории больных обладают все антиаритмики I класса. Наиболее эффективно увеличивали выживаемость постинфарктных больных лишь препараты II (β -АБ) и III (амиодарон, соталол) классов согласно классификации Vaughan Williams [51].

Результаты многоцентровых исследований ВНАТ, ISIS-1, Norwegian Multicenter Study указывают, что терапия β -АБ, начатая с 4 по 28 день после развития ОИМ и длящаяся 90 дней, значительно снижает частоту ВСС (на 18-39%). Показано, что эффект β -АБ на смертность пациентов, с частой ЖЭ после ОИМ, связан не столько с супрессией желудочковых эктопических комплексов, сколько со свойством препаратов модифицировать биологические условия для возникновения злокачественных тахиаритмий: снижение симпатического тонуса, уменьшение дисперсии реполяризации и ишемии. Эффективность β -АБ наиболее выражена в супрессии ЖЭ высоких градаций, пробежек неустойчивой ЖТ [10]. Метопролол, не оказывая значительного влияния на ЖЭ, резко

Дозы β -АБ при регулярном приеме per os

Дозы БАБ при регулярном приеме per os	
пиндолол	10-40 мг 2 раза в сутки
метопролол (Корвитол, Лопресор)	50-100 мг • 1/2 раза в сутки
атенолол (Атенобене, Тенормин)	25-100 мг • 1 раз в сутки
бисопролол (Бисопролол)	2,5-10 мг • 1 раз в сутки
тимолол (Тимоптик, Апо-Тимол)	5-40 мг • 2 раза в сутки
пропранолол (Индерал, Анаприлин)	40-180 мг • 2 раза в сутки
талинолол (Корданум)	100 мг • 3 раза в сутки
карведилол (Дилатренд)	3,125-50 мг • 2 раза в сутки
небиволол (Небилет)	2,5-5 мг • 1 раз в сутки

снижал частоту ФЖ. Показано, что антиаритмический эффект препаратов диссоциирует с их антифибрилляторными свойствами. Известно, что ишемия и гиперсимпатикотония снижают порог ФЖ, тогда как терапия β -АБ повышает этот порог. β -АБ, устраняя эффекты симпатической активации, сглаживают утренние пики частоты возникновения ИМ и ВСС. Предупреждение развития острого коронарного синдрома (ОКС) и ВСС под действием препаратов обусловлено достижением адекватной блокады β -рецепторов, проявлением которой служит снижение ЧСС.

Вне зависимости от индивидуальных свойств различных β -АБ (наличие или отсутствие β_1 -селективности), степень выраженности антифибрилляторных свойств прямо коррелируют со степенью снижения ЧСС в покое [57]. β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью, не снижающие ЧСС в покое, проявляют минимальное профилактическое действие. Критерием адекватной блокады β -рецепторов может служить уменьшение ЧСС в покое на 10-20% от исходного уровня [10].

До настоящего времени β -АБ остаются единственным классом препаратов, при использовании которых в многоцентровых, контролируемых исследованиях продемонстрировано существенное снижение частоты ВСС. Эти исследования подтверждают, что β -АБ составляют первую линию терапии желудочковых нарушений ритма (ЖНР) у пациентов, перенесших ИМ.

В таблице 2 приведены дозы β -АБ, рекомендуемые для регулярного приема больным после ИМ.

Лечение БАБ следует начинать еще во время пребывания в стационаре и продолжать, по меньшей мере, 6 лет, а, возможно, пожизненно. Особое

внимание следует уделять первому году после ИМ, когда летальность составляет до 10%; в последующие годы она уменьшается до 4%. Применение β -АБ в течение первых 3 лет сопровождается снижением смертности ежегодно на 25%, в последующие 3 года оно составляет 7% [31].

Исследования ВНАТ, CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) по эффективности β -АБ при вторичной профилактике у больных ОИМ продемонстрировали, что β -АБ увеличивают выживаемость пациентов на 20-25% и снижают ОС, частоту реИМ и ВСС [16,18,47].

Мета-анализ исследований показал, что β -АБ при длительном применении достоверно снижают смертность вне зависимости от сопутствующей терапии аспирином, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), ТЛТ [29,57].

Применение β -АБ при стабильной стенокардии

В настоящее время β -АБ рекомендуется назначать в качестве первой линии терапии у больных ИБС с хронической сердечно-недостаточностью (ХСН) при отсутствии противопоказаний, в целях профилактики ВСС у пациентов, как с нормальной, так и со сниженной функцией ЛЖ и признаками застойной СН. Всем пациентам с хронической, стабильной ИБС показана длительная терапия β -АБ, которая позволяет эффективно проводить профилактику ИМ и увеличивать выживаемость больных [34].

Антиишемическое действие β -АБ опосредуется снижением потребности миокарда в кислороде за счет урежения ЧСС, уменьшения силы сердечных сокращений и улучшением перфузии миокарда в диастолу. На фоне терапии бисопрололом частота приступов стенокардии уменьшалась на 89%,

Рекомендации по использованию β -АБ у больных, перенесших ИМ [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
Всем больным без противопоказаний, неопределенно долго	I	A
Для улучшения выживаемости	I	A
Для предупреждения реИМ	I	A
Для первичной профилактики внезапной ВСС	I	A
Для профилактики и лечения поздних желудочковых аритмий	IIa	B

у 56% больных приступы стенокардии на фоне лечения прекратились [52]. Биспролол существенно уменьшал количество и продолжительность эпизодов безболевого ишемии. При длительном наблюдении число случаев ИМ и ВСС в группе больных, принимавших биспролол, было в 1,5 раза меньше, чем у больных, лечившихся ретардной формой нифедипина.

Сравнительная эффективность β -АБ и антагонистов кальция (АК) при стабильной стенокардии оценивалась в исследованиях TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) и APSIS [28,47]. В исследовании TIBET сопоставлялись эффективность длительно действующей формы нифедипина и атенолола при лечении в течение 6 недель. В исследовании APSIS верапамил сравнивали с метопрололом при длительности наблюдения на протяжении > 3 лет. В обоих случаях эффективность, безопасность и переносимость АК и β -АБ оказались одинаковыми. Комбинированное лечение β -АБ + АК не превосходило по эффективности монотерапию каждым из препаратов в отдельности [47].

Метопролол был эффективнее нифедипина при контроле за ишемией, индуцированной физической нагрузкой (ФН) в исследовании IMAGE (International Multicenter Angina Exercise Study) [50].

В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) оценивали влияние биспролола на транзиторную ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией с верифицированной при тредмил-тесте и суточном мониторинговании электрокардиограммы (СМ ЭКГ) ишемией миокарда в сравнении с нифедипином. У больных ИБС в случае эффективности терапии и полном устранении ишемических эпизодов такие осложнения как ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (НС), смерть наблюдались в 17,5%, тогда как при неэффективной терапии указанные осложнения встречались в 32,3% ($p=0,008$) [54,56].

Сведения, собранные в течение последних лет, четко показали, что лечение β -АБ улучшает прогноз у больных ИБС [29,31,38,51].

Использование β -АБ для контроля ЧСС у больных с ФП

β -АБ могут быть эффективными в предупреждении эпизодов ФП, контроле ЧСС при ФП, восстановлении синусового ритма и его последующего удержания.

Известно, что частота возникновения и рецидивирования ФП достоверно меньше у пациентов, которые принимают β -АБ [29,34]. Длительный прием β -АБ, нейтрализующих эффекты повышения симпатического тонуса, является безопасным методом контроля ЧСС у больных с ФП. Критерием эффективности контроля частоты сокращений

желудочков (ЧСЖ) является темп их сокращений в пределах 60–80 в мин. в покое и 80–120 в мин. при ФН. Наиболее предпочтительно применение β -АБ, которые обеспечивают адекватный контроль ЧСЖ в покое и при ФН. АК используются для контроля ЧСС при наличии противопоказаний к назначению β -АБ. β -АБ эффективны для контроля ЧСС в покое. Эффект зависит от препарата, наиболее эффективны надолол и атенолол. Соталол, неселективный β -АБ с антиаритмической активностью III класса, позволяет эффективно контролировать ЧСС при рецидивах ФП. Терапия атенололом давала лучший контроль тахикардии, вызванной ФН, чем монотерапия дигоксином.

Селективный липофильный β -АБ небиволол оказался весьма эффективным для контроля ЧСС у больных с хронической ФП на фоне ИБС. Необходимый эффект у большинства больных достигался при приеме небиволола в дозе 5 мг/сут.; лишь у 2 из 20 больных потребовалась отмена препарата в связи с появлением нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости в вечернее и ночное время [12].

Применение β -АБ у больных с ХСН

Наиболее показательными являются данные по эффективности β -АБ у больных с ХСН. Всем больным ИБС и ХСН II–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) со сниженной ФВ ЛЖ показаны β -АБ при отсутствии противопоказаний. У больных ХСН и систолической дисфункцией после перенесенного ОИМ длительная терапия β -АБ рекомендуется в дополнение к ИАПФ с целью снижения смертности. Это же положение касается и пациентов с сохраненной функцией ЛЖ [3,7,34,35]. Основопологающим моментом в развитии ХСН у больных ИБС является снижение сердечного выброса (СВ), что, в свою очередь, приводит к активации нейрогуморальных механизмов и изменениям гемодинамики, направленным на поддержание минутного объема сердца: происходит активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и САС, увеличивается ЧСС и периферическое сосудистое сопротивление (ПСС), происходит задержка жидкости в организме. Эти изначально компенсаторные процессы в дальнейшем оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания и, в конечном итоге, способствуют прогрессированию дисфункции миокарда, патологической гипертрофии и ремоделированию сердца с расширением его полостей, гибели кардиомиоцитов. Основой современного лечения ХСН является использование препаратов, подавляющих нейрогуморальные реакции. Такими препаратами являются ИАПФ и β -АБ [3,32,34,35].

Умеренная (поддающаяся коррекции) СН в настоящее время не рассматривается как повод для отмены β -АБ. Результаты многочисленных

Рекомендации по использованию β -АБ у больных с хронической стабильной ИБС [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
ИБС с перенесенным ИМ		
Для улучшения выживаемости	I	A
Для предупреждения реИМ	I	A
Для профилактики и контроля за ишемией	I	A
ИБС без перенесенного ИМ		
Для улучшения выживаемости	I	C
Для предупреждения реИМ	I	B
Для профилактики и контроля за ишемией	I	A

исследований показывают, что риск падения сократимости и СВ обоснован лишь в первые дни (недели) назначения β -АБ. В крупном, многоцентровом исследовании ВНАТ было выявлено, что 88% всех гемодинамических осложнений на фоне терапии пропранололом развивались в первые 30 дней лечения. Затем налицо положительная динамика параметров кардиогемодинамики, достигающая максимальных значений через 6-12 месяцев непрерывной терапии [16]. Надежным способом преодоления первого негативного эффекта β -АБ является начало лечения с малых доз препарата (1/4 минимальной терапевтической), с последующим медленным титрованием дозы в течение нескольких недель [1-3,34].

В последние годы выполнены несколько крупных, клинических исследований, доказавших эффективность применения β -АБ при ХСН: CIBIS (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), CIBIS II, III, PRECISE (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise), USCP (US Carvedilol Program), МОCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study), COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial), BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial), SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors With Heart Failure) [17,22,24,34,36,41].

Результаты исследования USCP показали, что 6-месячный прием карведилола совместно с базисной терапией ИАПФ и диуретиком снижает количество смертельных исходов на 65%, в т.ч. ВСС на 56%, в сравнении с клинически сопоставимой группой пациентов с ХСН, принимавших в дополнение к ИАПФ и диуретику вместо карведилола плацебо [41].

В 1999г завершены два крупных исследования CIBIS II (бисопролол) и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) (метопролол CR/XL) по применению β -АБ при ХСН, выполненных в соответствии с тем же дизайном, что и USCP. В исследование CIBIS II были включены 2647 больных (средний возраст 61 год, 81% мужчин) с клинически стабильной ХСН (III или IV ФК): ФВ ЛЖ < 35%; про-

должительность наблюдения составила 1,4 года. Главные итоги этого исследования – снижение ОС на 32%, риска ВСС на 45%, случаев госпитализации на 15% [22]. В исследовании MERIT-HF на фоне применения метопролола в форме замедленного высвобождения (метопролол CR) у больных с ХСН II-III ФК по NYHA и ФВ \leq 40% было отмечено снижение ОС – на 39%, смертности от сердечно-сосудистых причин – на 28%, ВСС – на 45% и частоты госпитализаций, связанных с прогрессированием СН – на 45% [36].

В исследовании CAPRICORN у постинфарктных пациентов с дисфункцией ЛЖ (ФВ \leq 40%) наблюдали благоприятное влияние карведилола на общую летальность и тенденцию к снижению частоты ВСС. В течение 1,3 года ОС в группе больных, лечившихся карведилолом составила 12% , а в группе плацебо 15% [18,48].

В исследовании CHRISTMAS (Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial) впервые продемонстрировано свойство карведилола «включать» в функционирование гибернированный миокард у больных ХСН [20]. По данным мета-анализа исследований с участием ~ 2 тыс. пациентов, средний прирост ФВ ЛЖ под влиянием карведилола у больных с ХСН достоверно превысил таковой при лечении метопрололом CR/XL [40].

С точки зрения первичной профилактики ВСС предпочтительно назначение липофильных β -АБ, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают влияние на вагусную активность. При приеме этих препаратов снижение частоты ВСС достигало 40% – 55% [33,34].

В исследовании PRECISE назначение карведилола 278 больным с умеренной и тяжелой СН на 39% снижало комбинированный риск смерти и госпитализации независимо от причины и на 46% – число случаев госпитализации в связи с сердечно-сосудистой патологией [39].

В ходе исследования COPERNICUS, которое было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом карведилола по сравнению с плацебо, установлено, что карведилол на 35% снижает уровень общей смертности у больных с ХСН III-IV ФК и ФВ ЛЖ < 25% [41]. В группе больных, которым назначали карведилол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 20% уменьши-

Таблица 3

Влияние различных β -АБ на смертность больных ХСН [11]

Исследование, год	Исследуемый препарат	Смертность в течение года, %	
		Контроль	Исследуемый препарат
MERIT-HF [36], 1999	Метопролол	11	7,2
SIBIS-II [22], 1999	Бисопролол	13,2	8,8
COPERNICUS [41], 2001	Карведилол	18,5	11,4

Таблица 4

Результаты применения различных β -АБ при ХСН (по данным многоцентровых исследований) – снижение риска смерти/госпитализации vs плацебо [11]

Параметр	Бисопролол SIBIS II [22]	Метопролол MERIT HF [36]	Карведилол COPERNICUS [41]
Средний ФК ХСН (NYHA)	3,17	3,38	4,0
ОС	-34%	-34%	-35%
Смертность из-за сердечно-сосудистых причин	-29%	-38%	нет данных
ВСС	-44%	-41%	нет данных
Смертность от ХСН	-36%	-49%	нет данных
Госпитализации	-20%	нет данных	-24%
Госпитализации из-за ХСН	-36%	нет данных	-31%

лось количество госпитализаций, независимо от причины, на 26% – обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), на 33% – вызванных ХСН. Назначение этого препарата пациентам, находящимся на стационарном лечении, существенно сокращало на 27% ($p=0,0005$) количество койко-дней.

Влияние различных β -АБ на смертность больных ХСН представлено в таблицах 3 и 4.

Исходя из результатов последних научных работ, для лечения ХСН рекомендовано использовать метопролол пролонгированного действия в дозе и форме, использовавшейся в исследовании MERIT-HF, бисопролол или карведилол. Эти β -АБ достоверно снижают ОС, частоту ВСС, повторных госпитализаций, смертность от прогрессирования ХСН [11].

Подтверждением того, что выбор β -АБ существенно влияет на эффективность лечения и прогноз послужили результаты исследования COMET [43] – первого, прямого, сравнительного исследования двух β -АБ у больных ХСН. Больные ХСН, лечившиеся неселективным β -АБ карведилолом, имели достоверное улучшение выживаемости (17%; $p=0,0017$). В течение 58 месяцев терапии смертность больных в группе, получавших карведилол, составила 34%, в группе метопролола – 40%. Результаты исследования указывают, что выбор β -АБ и его доза оказывают большое влияние на прогноз ХСН [44].

Карведилол достаточно эффективен в предотвращении возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с ХСН. Такое действие препарата рассматривается как сочетанный результат его β - и α_1 -адреноблокирующей активности, нормализации вегетативной регуляции ритма сердца и антиокислительного эффекта. В исследованиях USCP и CAPRICORN карведилол снижал частоту ВСС на 56% и 26% соответственно [34].

У больных с сохраненной ФВ ЛЖ терапия β -АБ небивололом в исследовании SENIORS была не менее эффективна, чем у пациентов со сниженной ФВ. Исследование SENIORS доказало целесообразность назначения β -АБ при ХСН у лиц пожилого возраста с различной ФВ ЛЖ, включая умеренно сниженные и нормальные показатели [27].

Сравнению эффективности влияния на смертность и частоту госпитализаций монотерапии β -АБ или ИАПФ было посвящено исследование SIBIS III – проспективное, сравнивающее эффективность влияния на конечные точки больных с ХСН: ОС и госпитализация, монотерапия бисопрололом или эналаприлом, а в последующем – их комбинации. 1010 пациентов с ХСН и ФВ \leq 35%, не получавших ранее ИАПФ, β -АБ или блокаторы рецепторов ангиотензина-II, были рандомизированы в группы, лечившиеся бисопрололом 10 мг/сут ($n=505$) или эналаприлом 10 мг/сут

Таблица 5

Стартовые и целевые дозы различных β -АБ у больных ХСН

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг 2 раза в сутки	200 мг/сут.
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25-50 мг 2 раза в сутки

Рекомендации по использованию β -АБ у больных с ХСН [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
Все стабильные пациенты с симптомами ХСН II-IV ФК (NYHA) и сниженной ФВ ЛЖ (для улучшения выживаемости)	I	A
Бессимптомная дисфункция ЛЖ после ИМ	I	A
Бессимптомная дисфункция ЛЖ без перенесенного ИМ в анамнезе	I	B
ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (для уменьшения ЧСС)	IIa	C
Острая, компенсированная СН после ИМ	IIa	B
Стабильные пациенты после острой декомпенсации ХСН	I	A

Рекомендации по использованию β -АБ для профилактики ВСС у больных ИБС [34]

Заболевание	Показание	Класс	Степень доказанности
ОИМ	Первичная профилактика	I	A
ПИКС	Первичная профилактика при наличии СН или сократительной дисфункции ЛЖ	I	A
	Первичная профилактика во время и после ИМ	I	A
ПИКС	Пациенты, реанимированные после эпизода ЖТ/ФЖ, спонтанные эпизоды устойчивой ЖТ	IIa	C
	Первичная и вторичная профилактика	I	A
ХСН	Первичная и вторичная профилактика	I	A
	Имплантированный кардиовертер дефибриллятор	IIa	C

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

(n=505) в течение 6 месяцев, а затем их комбинацией в течение 6-24 месяцев. Результаты показали, что в конце исследования не было значительных различий в двух стратегиях лечения (начало лечения – с бисопролола или с эналаприла), хотя после одного года терапии смертность в группе бисопролола составила 42 пациента, а в группе эналаприла – 60 (разница в 31%; p=0,065). Исследование SIBIS III показало, что начало терапии ХСН с β -АБ бисопролола, столь же эффективно, как и терапия ИАПФ [55].

На основании данных многоцентровых, международных исследований разработаны рекомендации по применению β -АБ у больных ХСН [2]:

- нельзя начинать терапию β -АБ при исходно нестабильном состоянии пациента и выраженной задержке жидкости (все случаи, требующие в/в введения мочегонных препаратов и средств с инотропным действием, являются противопоказаниями для начала терапии β -АБ);

- наиболее сложный период терапии β -АБ – стартовый период, он занимает от 2 до 6 недель, 15-30% пациентов отмечают в этот период значимые побочные эффекты;

- терапию следует начинать с назначения минимальных доз β -АБ (таблица 5);

- дозу β -АБ следует титровать, повышая до максимально возможной, при этом доза увеличивается в 2 раза не ранее чем через 2 недели лечения;

- конечной точкой титрования должна быть либо максимальная терапевтическая доза, либо доза, меньшая той, при которой не удается преодолеть стойкий побочный эффект;

- терапия β -АБ осуществляется пожизненно;

- не рекомендуется сочетать β -АБ с верапамилом, дилтиаземом, антиаритмиками и нестероидными противовоспалительными средствами.

Фармакоэкономические аспекты применения β -АБ у больных ИБС

В последние годы резкое увеличение расходов на здравоохранение поставило новые задачи – определение фармакоэкономических преимуществ различных методов диагностики и лечения. Применительно к β -АБ данный вопрос наиболее интенсивно изучается в последние годы в связи с возможностью активного использования этих лекарственных средств для лечения ХСН [4,5,8,9,13,14,15].

ХСН является одним из самых распространенных и при этом дорогим в лечении заболеванием. Показано, что на лечение больных ХСН тратится от 1% до 2% (Великобритания) всех средств, расходуемых на здравоохранение. Недавно опубликованные данные по Великобритании свидетельствуют, что данная величина достигает 4%, причем 70% затрат приходится на расходы, связанные с оплатой стационарного лечения пациентов [15].

В России на лечение ХСН расходуется от 55 до 295 млрд. рублей или 8 млрд. долларов США. На госпитализации по поводу обострений ХСН в год тратят от 34 до 184,7 млрд. рублей [8].

Основная часть трат на лечение ХСН приходится на оплату стационарного лечения – 67% – 75% от всех расходов на лечение пациентов с ХСН. Эти данные позволяют определить основной источник снижения расходов, связанных с лечением пациентов с ХСН: снижение затрат на лечение

больных с ХСН III-IV ФК, которые, в свою очередь, зависят от частоты повторных госпитализаций.

Целью лечения в фармакоэкономическом аспекте должно стать снижение числа обострений и декомпенсаций, требующих госпитализации или амбулаторного лечения.

Клинические испытания карведилола и бисопролола проводили с использованием Марковского анализа у больных с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ < 35%. В группе пациентов, лечившихся бисопрололом, средняя стоимость лечения одного больного была ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо. Смертность составила 12% vs 22,5% – в группе плацебо. Средняя продолжительность жизни в группе пациентов, использовавших бисопролол, на 256,42 дней была больше, чем в группе лиц, получавших плацебо. В группе пациентов, применявших карведилол, смертность снизилась на 65%, среднее число госпитализаций – на 53% по сравнению с группой пациентов, принимавших только условную терапию [4].

Фармакоэкономический анализ исследования CIBIS II продемонстрировал, что, помимо уменьшения летальности больных с ХСН, бисопролол достоверно снижает частоту госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН. За счет снижения частоты госпитализаций общая стоимость лечения в группе бисопролола была на 10% ниже, чем в группе плацебо, несмотря на увеличение прямых затрат на лечение в связи с необходимостью приема бисопролола [25].

При приеме бисопролола в комплексе со стандартной терапией достоверно уменьшилось число госпитализаций на одного человека по сравнению с группой использовавших только стандартную терапию, и получен более низкий процент

летальных исходов. При этом уменьшение расходов при фармакотерапии бисопрололом на пациента в год составило 51022 рублей [13].

Экономическая эффективность метопролола в исследовании MERIT-HF была подтверждена достоверным снижением затрат на лечение 1 пациента при сравнении со стандартной терапией [19].

О высокой эффективности терапии ХСН карведилолом свидетельствуют результаты [14].

Фармакоэкономический анализ результатов исследования COPERNICUS, опубликованный в 2005г, показал, что на амбулаторную, стационарную помощь и лекарственную терапию карведилолом 1156 пациентов было затрачено 530771 £ (44,89 £ на пациента на месяц наблюдения). В связи с тем, что карведилол достоверно снижал частоту повторных госпитализаций, общие затраты на медицинскую помощь пациентам, лечившимся карведилолом, составили 3,49 млн. £ в сравнении с 4,24 млн. £, которые были затрачены на лечение пациентов равночисленной группы плацебо. Благодаря использованию карведилола общие затраты на лечение пациентов с ХСН уменьшились на 11,1% [49].

Показано, что рациональная фармакотерапия СН с применением бисопролола, метопролола и карведилола позволяет снизить смертность и частоту госпитализаций, тем самым сокращая расходы из бюджета здравоохранения на лечение ХСН [15,19,23,25,26,49].

В последние десятилетия β-АБ заняли прочное место в ряду препаратов первого ряда для терапии ИБС. По результатам международных, рандомизированных, многоцентровых исследований они доказали свою клиническую и экономическую эффективность.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Применение β-блокаторов после инфаркта миокарда. РМЖ 1999; 5: 733-6.
2. Арутюнов Г.П., Рылова А.К. β-блокаторы в клинической практике. Серд недостат 2001; 2(2): 92-4.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 года). Серд недостат 2003; 4(6): 276-97.
4. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ерофеева С.Б. Фармакоэкономическая оценка лечения сердечной недостаточности бета-блокаторами. Пробл стандарт здравоохран 2000; 1: 54-9.
5. Козилова Н.А., Пермякова Ю.Н. Эффективность, безопасность и фармакоэкономический анализ лечения метопрололом больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Серд недостат 2002; 4: 183-5.
6. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций. Кардиоваск тер профил 2005; 4(4): 4-8.
7. Мареев В.Ю. Бета-адреноблокаторы. Новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности. РМЖ 1999; 7(2): 76-8.
8. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Серд недостат 2003; 4(1): 17-8.
9. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.В. Фармакоэкономические аспекты применения β-адреноблокаторов при сердечной недостаточности. Клин фармак тер 1999; 4: 94-6.
10. Соколов С.Ф., Алекперов И.И., Рахманова М.М., Малахов В.И. Бета-блокаторы (Корданум) в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Сб докл симпозиума "Применение препаратов нифедипина и бета-блокаторов в кардиологической практике". Москва: ASTA Medica 1997; 31-5.
11. Стародубцев А.К., Архипов В.В., Белякова Г.А. и др. Терапия хронической сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. Кач клин практ 2004; 2: 49-66.
12. Упницкий А.А., Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ длительного лечения селективным бе-

- та-адреноблокатором бисопрололом пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Серд недостат 2001; 2(2).
13. Упницкий А.А., Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б., Чухнова Е.М. Фармакоэкономическое исследование карведилола при хронической сердечной недостаточности. Фарматека 2001; 6: 48.
 14. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Крятова Т.В. Контроль частоты сердечных сокращений у больных с тахисистолической фибрилляцией предсердий с помощью небиволола. Кардиология 2003; 43(9): 52-6.
 15. Barry M. Cost effectiveness of beta blocker therapy for patients with chronic severe heart failure in Ireland. IMJ 2002; 95(6): 174-7.
 16. BHAT. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. JAMA 1981; 246: 2073-4.
 17. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1765-73.
 18. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-90.
 19. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, O'Brien JA, et al. MERIT-HF Study Group. Economic implications of extended-release metoprolol succinate for heart failure in the MERIT-HF trial: a US perspective of the MERIT-HF trial. J Card Fail 2005; 11(9): 657-8.
 20. CHRISTMAS: principal results. Basel, F.Hoffman La Roche Ltd 2002; 15.
 21. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227.
 22. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
 23. Cowper PA, DeLong ER, Whellan DJ, et al. Economic effects of beta-blocker therapy in patients with heart failure. Am J Med 2004; 116(2): 104-11.
 24. Di Lenarda A, Remme WJ, Charlesworth A, et al. COMET investors Exchange of beta-blockers in heart failure patients. Experiences from the poststudy phase of COMET (the Carvedilol or Metoprolol European Trial). Eur J Heart Fail 2005; 7(4): 640-9.
 25. Ekman M, Zethraeus N, Jonsson B. Cost effectiveness of bisoprolol in the treatment of chronic congestive heart failure in Sweden: analysis using data from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II trial. Pharmacoeconomics 2001; 19(9): 901-16.
 26. Inomata T, Izumi T, Kobayashi M. Cost-effectiveness analysis of carvedilol for the treatment of chronic heart failure in Japan. Circ J 2004; 68(1): 35-40.
 27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 215-25.
 28. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. Eur Heart J 1996; 17: 96-103.
 29. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2001; 22: 1852-923.
 30. ISIS-1 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; 2: 57-66.
 31. Goldman L, Sia ST, Cook EF, et al. Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 152-7.
 32. Kucin ML, Kalman J, Charney R, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. Circulation 1999; 102: 2646-51.
 33. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995; 123: 358-67.
 34. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
 35. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus. Eur Heart J 2004; 25: 1454-64.
 36. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
 37. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6: 199-211.
 38. Nuttal SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. BMJ 2000; 320: 581.
 39. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. Circulation 1996; 94(11): 2793-9.
 40. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta-analysis. Am Heart J 2001; 141: 899-907.
 41. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
 42. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 1985; 313: 1055-8.
 43. Poole-Wilson PA, Cleland JG, Di Lenarda A, et al. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. Eur J Heart Fail 2002; 4: 321-9.
 44. Poole-Wilson PA, Swedberg R, Cleland JG, 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.
 45. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22(16): 1374-450.
 46. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24: 13-5.
 47. Rehuquist N, Hjeurdahl P, Billings E, et al. The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). Eur Heart J 1996; 17: 76-81.
 48. Sackner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. Rev Cardiovasc Med 2003; 4(Suppl 3): 25-9.

49. Stewart S, McMurray JJ, Hebborn A, et al. the COPERNICUS Study Group. Carvedilol reduces the costs of medical care in severe heart failure: an economic analysis of the COPERNICUS study applied to the United Kingdom. *Int J Cardiol* 2005; 100(1): 143-9.
50. Savonitto S, Ardissiono D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *JACC* 1996; 27: 311-6.
51. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-95.
52. Terol I. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): S208-12.
53. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol – induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
54. Von Armin T, Terol I, Plaza L, Rodrigo F. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *JACC* 1996; 28(1): 20-4.
55. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-35.
56. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart Rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20(1): 38-50.
57. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.

Поступила 19/06-2006
Принята к печати 28/11-2006

Пропафенон в лечении нарушений сердечного ритма. (методические рекомендации)

Р.Г. Оганов¹, И.Г. Фомина², А.И. Тарзиманова²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехноогии, ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Propafenone in cardiac arrhythmia treatment. (methodical recommendation)

R.G. Oganov¹, I.G. Fomina², A.I. Tarzimanova²

¹State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies, ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Нарушения сердечного ритма (НСР) относятся к числу наиболее распространенных симптомов, которые осложняют течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Появление аритмии значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных, увеличивает заболеваемость и смертность пациентов.

В лечении больных, страдающих НСР, основополагающее значение имеет точная диагностика вида аритмии. Совершенствование интервенционных методов обследования и лечения пациентов с НСР позволили значительно расширить современные представления об электрофизиологических механизмах развития различных аритмий. Лекарственная антиаритмическая терапия и в настоящее время остается наиболее распространенным методом лечения НСР.

Одним из наиболее современных антиаритмических препаратов, который используют для лечения наджелудочковых и желудочковых НСР является пропафенон. Помимо свойств препаратов IC класса по классификации Vaughan Williams EM 1972 пропафенон сочетает в себе еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов [2]. Фармакокинетика пропафенона позволяет назначать препарат *per os* в виде нагрузочной дозы, при этом в течение 2-3 часов концентрация препарата в плазме крови достигает своего максимума [3].

Среди других антиаритмических препаратов пропафенон выделяется своими особыми фармакологическими свойствами. Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является блокада трансмембранных натриевых каналов

[2]. Структурная организация молекулы пропафенона схожа с антагонистами β -адренорецепторов, в связи с чем он обладает легким β -блокирующим эффектом. Основные метаболиты пропафенона – 5-гидроксипропафенон и N-дипропилпропафенон, оказывают умеренно блокирующее действие на кальциевые каналы [3]. Таким образом, антиаритмическое действие пропафенона связано не только с блокадой натриевых каналов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов и β -адреноблокирующими свойствами, что позволяет широко использовать препарат для лечения различных НСР.

Пропафенон в лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся НСР. Частота ФП в популяции составляет 0,4-1% и увеличивается с возрастом пациентов [4].

Персистирующая форма встречается в ~ 40% всех случаев ФП. В последние годы активно подвергаются сравнительному анализу два основных направления в лечении больных с рецидивирующей ФП: восстановление синусового ритма (СР) и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся ФП [4]. Результаты многоцентровых исследований RACE (RAmipril Cardioprotective Evaluation) и AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up investigation of Rhythm Management) не обнаружили достоверных отличий в прогнозе больных при сравнении стратегий контроля ритма и контроля ЧЖС при ФП [5,6]. Тем не

менее, большинство врачей стремятся к восстановлению и удержанию СР при рецидивирующей форме ФП. Основной причиной выбора этой тактики лечения является значительное уменьшение риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), электрофизиологического и структурного ремоделирования предсердий при восстановлении СР в первые сутки от начала пароксизма аритмии. Сохранение СР у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и уменьшает риск развития ТЭО [7]. С другой стороны стратегия удержания СР имеет ряд ограничений, из которых основным следует считать необходимость внутривенного введения антиаритмических препаратов, что в большинстве случаев возможно только в условиях блока интенсивной терапии. Альтернативой этой тактике лечения может быть назначение нагрузочной дозы таблетированных антиаритмических препаратов, что позволяет добиться восстановления СР не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях – стратегия «таблетка в кармане» [4]. Использование антиаритмической терапии *reg os* для восстановления СР, может значительно улучшить КЖ пациентов с персистирующей формой ФП. Несмотря на широкий спектр антиаритмических препаратов, используемых для купирования и профилактики пароксизмов ФП, эффективность терапии остается достаточно низкой и ограничивается большим количеством их проаритмического действия.

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и удержании СР у пациентов с персистирующей формой ФП [6]. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ФП [4] пропафенон относится к препаратам первого ряда для проведения фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП (Класс I, уровень доказательности A) [4].

Пропафенон один из немногих препаратов, фармакодинамика которого позволяет использовать его в виде нагрузочной дозы 450-600 мг *reg os* и применять для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных условиях.

Стратегия «таблетка в кармане» наиболее эффективна у пациентов с редкими пароксизмами ФП, когда тактика лечения может сводиться только к назначению купирующей антиаритмической терапии [4,8]. Быстрое восстановление СР после приема пропафенона, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпитализации позволяют значительно улучшить КЖ больных [4]. Таким образом, преимущества стратегии «таблетка в кармане» при приеме пропафенона состоят в быстром и безопасном восстановлении СР самостоятельно больным в амбулаторных условиях, уменьшении стоимости затрат на медицинское

обслуживание, улучшении КЖ больных с персистирующей формой ФП.

Поскольку основным электрофизиологическим действием пропафенона является блокада трансмембранным натриевых каналов, препарат уменьшает возбудимость миокарда и проводимость синоатриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) узлов, поэтому при приеме нагрузочной дозы 450-600 мг пропафенона восстановление СР может сочетаться с появлением брадикардии и увеличением продолжительности интервала PQ [3]. Первый прием нагрузочной дозы пропафенона должен быть произведен под наблюдением лечащего врача, после чего можно рекомендовать использовать пропафенон амбулаторно для купирования пароксизмов ФП [8].

Абсолютными противопоказаниями для назначения пропафенона являются дисфункция СА или АВ узлов, блокада ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, синдром Бругады, острый коронарный синдром (ОКС) и декомпенсированная ХСН. Учитывая наличие β -блокирующего эффекта препарата относительными противопоказаниями для его назначения могут быть хронические obstructive болезни легких (ХОБЛ) – бронхиальная астма и obstructive бронхит [9].

Диагностическое обследование больных с персистирующей формой ФП до начала терапии пропафенон должно включать тщательный сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование больного и электрокардиографию (ЭКГ) [4]. При первом приеме нагрузочной дозы 450-600 мг *reg os* пропафенона желательно выполнение контрольной ЭКГ или Холтеровского мониторинга для оценки динамики длительности интервалов PQ и QT.

Эффективность однократного приема *reg os* 450-600 мг пропафенона по данным многих плацебо-контролируемых исследований составляет 56%-83% [10]. Эффективность приема пропафенона *reg os* для купирования пароксизма ФП – 76% [10]. Применение *reg os* пропафенона в дозе 600 мг восстанавливало СР у 72% больных с рецидивирующей формой ФП [11]. Исследования с использованием нагрузочной дозы пропафенона *reg os* показали наиболее высокую эффективность препарата при купировании пароксизмов ФП продолжительностью до 24 часов, при этом время восстановления СР по данным различных авторов составило 2-4 часа.

Одним из наиболее масштабных исследований, изучавших эффективность пероральной нагрузочной дозы пропафенона при купировании пароксизмов ФП, является мета-анализ, в котором было показано, что при назначении *reg os* 600 мг пропафенона СР в течение первых 4 часов восстановили 41% больных; это было достоверно выше при сравнении с приемом *reg os* амиодарона

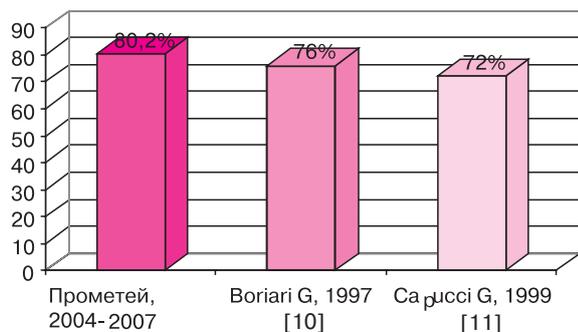


Рис. 1 Восстановление СР при приеме рег ос 600 мг пропafenона по данным различных многоцентровых исследований.

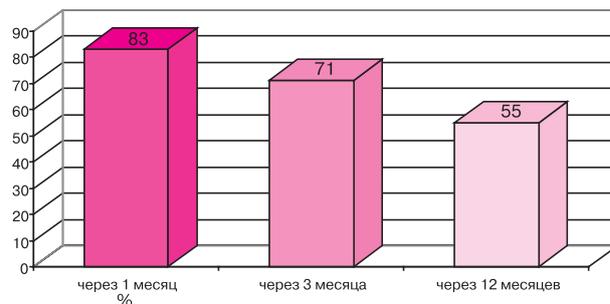


Рис. 2 Сохранение СР у больных с персистирующей формой ФП на фоне лечения пропafenоном в дозе 450 мг/сут.

или соталола [12]. В другом мета-анализе эффективность однократного приема рег ос пропafenона в дозе 600 мг варьировала от 56% до 83% в зависимости от длительности пароксизма ФП и продолжительности наблюдения. При этом среднее время восстановления СР составило от 110 ± 59 мин до 287 ± 352 мин. [13]. В исследовании, посвященном поиску оптимального режима перорального назначения пропafenона для восстановления СР, все больные были рандомизированы на 3 группы по приему нагрузочной дозы пропafenона: 600 мг, 300 мг и 150 мг соответственно; наилучшие результаты были получены при приеме рег ос однократно 600 мг пропafenона. Через 8 часов в этой группе СР восстановили 77% больных [14].

Безопасность антиаритмической терапии — одно из наиболее важных условий успешного лечения рецидивирующей формы ФП. Исследования по изучению эффективности пероральной нагрузочной дозы пропafenона не обнаружили опасных побочных эффектов, таких как развитие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт». Однако, являясь препаратом IC класса, пропafenон замедляет скорость деполяризации в результате влияния на фазу 0 потенциала действия, что нарушает внутрижелудочковую проводимость и приводит к расширению комплекса QRS. К наиболее частым побочным эффектам пропafenона при приеме рег ос нагрузочной дозы 600 мг относят трансформацию ФП в трепетание предсердий (ТП) с высокой ЧЖС, брадикардию и гипотонию [2].

Оценке безопасности нагрузочной дозы пропafenона было посвящено многоцентровое исследование SATE (Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation). При применении нагрузочной дозы пропafenона рег ос тяжелые побочные явления не наблюдались. Наиболее часто встречалось бессимптомное, продолжительностью не более 30с ТП с АВ проведением 2:1 у 21% больных. Авторы сделали вывод, что применение пропafenона является эффективным и безопасным методом восстановления СР [3].

В России наиболее масштабным исследованием по изучению эффективности и безопасности перорального приема пропafenона в купировании и профилактике пароксизмов ФП является исследование ПРОМЕТЕЙ (ПРОпafenон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий) 2007г [15] с участием 764 больных с рецидивирующей формой ФП из 16 различных регионов Российской Федерации. Больные случайным образом были разделены на 2 группы. I группу составили 486 пациентов в возрасте 31-62 лет (средний возраст $57,6 \pm 2,8$), которым для купирования пароксизма ФП назначался пропafenон (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) в дозе 600 мг рег ос. Во II группу вошли 296 пациентов в возрасте 39-68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$), которые использовали пропafenон (Пропанорм®) для профилактики пароксизмов ФП в дозе 450 мг/сут. Эффективность поддерживающей антиаритмической терапии оценивалась через 1, 3 и 12 месяцев от начала лечения с использованием суточного мониторирования ЭКГ [15]. При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона СР был восстановлен у 389 (80,2%) пациентов (рисунок 1). Время восстановления СР составило в среднем 210 ± 50 мин [15].

Высокая эффективность препарата в первые часы соответствует его фармакокинетике при приеме рег ос. Пропafenон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 2 часов, и его концентрация в плазме крови достигает максимума [2]. Тяжелые побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы 600 мг отсутствовали; у 24 (4,9%) пациентов наблюдалась артериальная гипотония с артериальным давлением 100/70 мм рт.ст., у 6 (1,2%) больных возникла АВ блокада I степени. Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона [15].

Таким образом, назначение пропafenона (Пропанорма®) в нагрузочной дозе 600 мг рег ос является эффективным и безопасным методом

восстановления СР у больных с персистирующей формой ФП.

Результаты профилактической терапии были оценены при лечении больных II группы. Через 1 месяц лечения пропафеноном в дозе 450 мг/сут. сохранился СР у 245 (83%), через 3 месяца антиаритмической терапии – у 210 (71%), через 12 месяцев – у 162 (55%) пациентов (рисунок 2).

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения Пропа-нормом® можно считать хорошим, а через 12 месяцев лечения удовлетворительным. Результаты исследования показали некоторое снижение эффективности пропафенона при длительном приеме.

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих работ по антиаритмической активности пропафенона при длительном профилактическом приеме, которые содержат сообщения об эффективности длительного профилактического лечения пропафеноном в течение 15 месяцев наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [16].

Таким образом, длительное назначение пропафенона в дозе 450 мг/сут. является эффективным методом сохранения СР у больных с персистирующей формой ФП.

Одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии остается изучение параметров сократительной функции миокарда при профилактическом приеме антиаритмических препаратов. До настоящего времени не известно, предотвращает ли поддерживающая антиаритмическая терапия развитие и прогрессирование инотропной дисфункции миокарда.

В исследовании ПРОМЕТЕЙ было показано, что лечение пропафеноном в дозе 450 мг/сут. рег ос является высоко эффективным для профилактики пароксизмов ФП. Основная цель поддерживающей антиаритмической терапии состоит в уменьшении частоты рецидивов ФП и увеличении времени между пароксизмами, что ведет к улучшению гемодинамических параметров. Результаты исследования ПРОМЕТЕЙ обнаружили, что через 3 месяца сохранения СН на фоне лечения пропафеноном в дозе 450 мг/сут. рег ос у больных с рецидивирующей формой ФП отмечался достоверный рост показателей наполнения за 1/3 диастолы и максимальной скорости наполнения по данным равновесной радиовентрикулографии. Наблюдалось достоверное увеличение вклада предсердий в диастолу левого и правого желудочков, что свидетельствует о повышении сократительной способности предсердий.

Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов – антиаритмический препарат IC класса. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную

скорость быстрой деполяризации потенциала действия клеток миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье. Вызываемая пропафеноном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Поэтому применение пропафенона у больных с ОКС противопоказано. Пропафенон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает прямое, отрицательное инотропное действие, однако гемодинамически значимое только у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40%. У больных с ФВ ЛЖ > 50% пропафенон не оказывал влияние на показатели сократительной функции миокарда.

Таким образом, результаты исследования показали, что терапия пропафеноном в дозе 450 мг/сут. не ухудшает показатели инотропной функции миокарда. При этом сохранение СР у пациентов с рецидивирующей формой ФП позволяет предотвратить становление и прогрессирование ХСН.

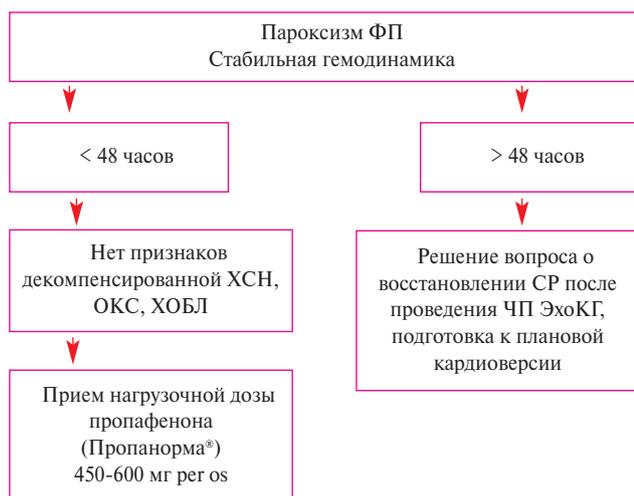
Благоприятными факторами при длительном приеме пропафенона являются его безопасность и низкая органотоксичность по сравнению с другими антиаритмическими препаратами [4]. Период полувыведения пропафенона составляет в среднем 10 часов, препарат не кумулируется в тканях и хорошо переносится больными. Побочные эффекты при длительном приеме пропафенона обнаруживались значительно реже при сравнении с амиодароном [9].

При длительном приеме пропафенона для профилактики рецидивов ФП используют следующие схемы лечения:

- начинать прием препарата следует с минимальной дозы по 150 мг пропафенона 3 раза в сутки,
- при появлении рецидивов аритмии возможно увеличение дозы до 300 мг пропафенона 2 раза в сутки,
- у больных с избыточной массой тела или при частых длительных пароксизмах ФП максимальная доза может достигать 900 мг/сут., в таком случае желательно назначать по 300 мг пропафенона 3 раза в сутки.

Продолжительность приема пропафенона не имеет ограничений, проспективное наблюдение больных, лечившихся пропафеноном, не обнаружило развития тяжелых побочных эффектов. Учитывая короткий период полувыведения и отсутствие кумулятивных свойств, препарат может назначаться длительно, без перерывов.

ФП сопровождается ТЭО, среди которых 75% составляют различные цереброваскулярные нарушения [4]. Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) развития ТЭО у больных с ФП является наличие патологии клапанного аппарата сердца. Степень риска ТЭО у больных ревматическими пороками сердца с ФП оценивается всегда как



Примечание: ЧП ЭхоКГ - чреспищеводная эхокардиография.

Рис. 3 Пропафенон в купировании пароксизмов ФП [4, 15].

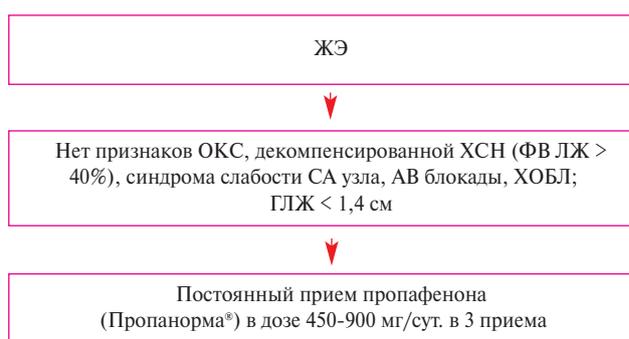
«очень высокая». У больных с ФП без поражений клапанов риск ТЭО зависит от возраста и заболевания сердечно-сосудистой системы [4]. Больные < 60 лет без признаков грубой органической патологии сердца и длительного анамнеза ССЗ имеют низкий риск развития инсульта, который составляет не более 1,3% в течение ближайших 15 лет [9]. Риск ТЭО резко возрастает у пациентов, перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения; он оценивается как высокий при наличии хотя бы одного из ФР. Помимо тромбозов, СН, артериальная гипертония, пожилой возраст и сахарный диабет являются независимыми ФР ишемического инсульта при ФП у больных без поражения клапанов [17].

Для профилактики ТЭО применяют непрямые антикоагулянты (варфарин) или антиагреганты (аспирин). У всех больных с персистирующей формой ФП и высоким риском инсульта показана терапия варфарином под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [9]. Максимальная защита от ишемического инсульта при ФП достигается при значении МНО 2,0-3,0 (целевой уровень МНО 2,5).

$$МНО = \left(\frac{\text{Протромбиновое время пациента}}{\text{Протромбиновое время нормальной плазмы}} \right)^{МИЧ},$$

где МИЧ – международный индекс чувствительности.

МНО необходимо определять как в начальной фазе лечения варфарином, так и во время поддерживающей терапии. У больных с персистирующей формой ФП для профилактики ТЭО начальная доза варфарина должна быть 2,5 мг/сут.; последующее изменение дозы происходит в зависимости от уровня МНО [4]. Определять дозу варфарина в начале терапии желательно ежедневно до достижения терапевтического эффекта, сохраняемого в течение 2 последовательных дней, затем 2 раза в неделю в течение 2 недель, а через месяц – 1 раз в 4 недели [18].



Примечание: ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка.

Рис. 5 Пропафенон в лечении желудочковых экстрасистол [9].

Пациентам < 65 лет с персистирующей формой ФП без других ФР рекомендуется назначать аспирин в дозе 325 мг/сут.

Алгоритм назначения пропафенона для купирования и профилактики пароксизмов ФП представлен на рисунках 3 и 4.

Пропафенон в лечении пароксизмов наджелудочковой тахикардии

Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (ПНТ) составляют 4/5 от общего числа тахикардий. Они занимают промежуточное место между потенциально летальными аритмиями и доброкачественными НСР. ПНТ возникают у пациентов всех возрастных групп, однако у молодых пациентов без сопутствующих ССЗ чаще тахикардия обусловлена наличием функционирующих дополнительных проводящих путей, а в старших возрастных группах – нарушением функционирования АВ-узла [1]. Согласно рекомендациям АСС/АНА/ ESC 2003, в группу НТ относят АВ-узловую реципрокную тахикардию и АВ-реципрокную тахикардию с участием дополнительных проводящих путей [19].

Выбор терапии для купирования ПНТ определяется шириной комплексов QRS. При длительности < 120 мс, диагностируется «узкая» ПНТ. Если



Примечание: ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка.

Рис. 4 Пропафенон при сохранении СР у больных с рецидивирующей формой ФП [4, 15].

длительность комплексов QRS > 120 мс проводится дифференциальная диагностика между «широкой» ПНТ и ЖТ [19]. Фармакологические свойства пропафенона позволяют использовать этот препарат для купирования ПНТ с узкими комплексами.

В последних рекомендациях по лечению НТ (АСС/АНА/ESC, 2003) пропафенон отнесен к препаратам выбора, используемых для купирования ПНТ (класс доказательства IА) [19]. Хорошая переносимость пропафенона и удобство применения *reg os* нагрузочной дозы 600 мг позволяют рекомендовать его для купирования пароксизмов наджелудочковых аритмий. Эффективность купирования ПНТ с помощью пропафенона зависит от вида тахикардии, характера основного заболевания и наличия дополнительных путей АВ проведения [1]. Наибольшая эффективность применения нагрузочной дозы пропафенона отмечена при купировании ПНТ из АВ соединения. Пропафенон может быть рекомендован для купирования и профилактики рецидивов НТ у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта; он тормозит антеградное проведение по дополнительным путям. Высокая эффективность препарата обнаружена при лечении тахикардий с коротким рефрактерным периодом антеградного проведения [3].

Одним из наиболее крупных исследований, изучавших эффективность пропафенона в купировании и профилактике пароксизмов ПНТ, стал мета-анализ, результаты которого опубликованы в 1998г. В анализ были включены 1843 больных с наджелудочковыми НСР; длительность наблюдения за больными составила > 1 года. Профилактический прием пропафенона позволял сохранять СР более чем у 60% пациентов в течение 1 года, побочные эффекты имели место крайне редко [20].

Для купирования НТ наиболее часто используется прием нагрузочной дозы 450 мг; для профилактики пароксизмов ПНТ пропафенон назначается в дозе 150 мг 3 раза в сутки.

Таким образом, пропафенон является высокоэффективным и безопасным антиаритмическим препаратом, который может с успехом использоваться для купирования ПНТ и профилактики их рецидивов.

Пропафенон в лечении желудочковой экстрасистолии

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) относится к числу наиболее распространенных аритмий.

Неблагоприятное прогностическое значение ЖЭ увеличивается с возрастом и при тяжелых заболеваниях сердца, когда она рассматривается в качестве предвестника желудочковых тахикардий и возможной гибели больного [1].

Лечение ЖЭ часто вызывает определенные трудности в клинической практике, что обусловлено индивидуальной чувствительностью пациентов к различным препаратам, недостаточно выраженным антиаритмическим эффектом и появлением побочного действия препаратов [21]. Исследования CAST I (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial I) и CAST II показали, что назначение больших доз препаратов IC класса (флекаинида, энкаинида и морицизина) для лечения ЖЭ значительно повышало внезапную и общую смертности [22]. Пропафенон в исследованиях CAST I и CAST II не использовался. При ретроспективном анализе результатов CAST было отмечено, что назначение малых доз антиаритмических препаратов для лечения ЖЭ может способствовать снижению риска внезапной смерти [23].

Пропафенон относят к препаратам первого ряда для лечения ЖЭ с эффективностью > 70%. Препарат эффективен при ЖЭ, вызываемой физической нагрузкой, на фоне синусовой тахикардии или высокой активности симпатoadренальной системы [1]. Высокая эффективность пропафенона при лечении ЖЭ была показана в исследовании с участием 43 пациентов с ЖЭ; ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 33 больных. Для лечения ЖЭ всем больным был назначен пропафенон в дозе 150 мг 2-3 раза в сутки. Через год терапии пропафеноном (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) достоверное уменьшение количества ЖЭ по данным суточного мониторинга ЭКГ наблюдалось у 67% пациентов. Тяжелых побочных эффектов зарегистрировано не было. Было отмечено, что через год терапии пропафеноном короткими курсами достоверно улучшилось КЖ больных с ЖЭ [21]. Таким образом, пропафенон является эффективным и безопасным препаратом для лечения ЖЭ и может быть рекомендован больным ИБС без признаков ХСН и ОКС.

Доза пропафенона при лечении ЖЭ составляет 450-900 мг/сут.; возможен прием препарата короткими курсами продолжительностью 4-8 недель с перерывами или постоянный прием (рисунок 5).

Литература

1. Фомина И. Г. Нарушения сердечного ритма. Москва. Русский врач 2003; 350 с.
2. Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. In: E Braunwald (ed) Heart disease-5th edition. Philadelphia 1997; 593-639.
3. Миллер О.Н., Пономаренко С.В. Диагностика и лечение наджелудочковых тахикардий. Пропафенон: основы клинической фармакологии и опыт применения при фибрилляции предсердий. Новосибирск 2003; 31 с.
4. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006; 114: 700-852.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
6. Wyse DG. The AFFIRM trial: main trial and substudies – what can we expect? J Interv Cardiac Electrophys 2000; 4: 171-6.
7. Сыркин А.Л., Добровольский А.В., Тактика лечения больных с постоянной формой мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. Cons med 2001; 1(10): 492-5.
8. Татарский Б.А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии. Кардиоваск тер профил 2007; 7(3): 78-85.
9. Crijns HJGM, Allessie MA, Lip GYN. Atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. In book «Cardiovascular medicine» edited by A.J.Camm 2006; 873.
10. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126: 621-4.
11. Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study. Int J Cardiol 1999; 68: 187-96.
12. Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH, et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004; 26(2): 66-78.
13. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. JACC 2001; 37(2): 542-7.
14. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S, et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah 1999; 136(11): 857-9, 915.
15. Фомина И.Г., Таризманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 65-9.
16. Dogan A, Ergene O, Nazli C. 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.
17. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. Am J Cardiol 2004; 93(1): 54-8.
18. Singer DE, Albert GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2004; 126: 429-56.
19. MANAGEMENT OF PATIENTS With Supraventricular Arrhythmias. JACC 2003; 42: 1493-531.
20. 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: 65-8.
21. Дощицин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., и др. Пропафенон (ПРОПАНОРМ) – терапевтический эффект и влияние на качество жизни больных с экстрасистолией. РКЖ 2006; 6: 12-6.
22. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227.
23. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R, et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. Circulation 1995; 91: 79-83.

Поступила 03/08-2007

Головокружение в практике врача-терапевта. Возможности препарата бетагистина дигидрохлорида

О.Д. Остроумова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Vertigo in therapeutic practice. Betahistine dihydrochloride potential

O.D. Ostroumova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Головокружение является одной из самых частых причин обращений к врачу – до 5%. Особенно часто этот симптом присутствует у лиц пожилого и старческого возраста, примерно у каждого третьего.

Наиболее известная классификация причин головокружения была предложена Holt GR и Thomas JR 1980. Согласно этой классификации, к основным этиологическим факторам относят: заболевания среднего и внутреннего уха воспалительного и невоспалительного характера; болезни центральной нервной системы; поражение органов шеи, в т.ч. дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника; метаболические и гематологические причины; нарушения, вызванные лекарственными веществами; инфекционные поражения; кардиогенные расстройства; прочие причины. Нередко встречается сочетание нескольких причин.

Клиницисты различают несколько типов головокружения. Во-первых, системное или вестибулярное головокружение: ощущение вращения, падения, наклона или раскачивания собственного тела или окружающих предметов. Оно нередко сопровождается тошнотой, рвотой, нарушением слуха и равновесия и некоторыми другими симптомами. Системное головокружение характерно для поражения вестибулярного аппарата как периферического, так и центрального ее отделов.

Во-вторых, это предобморочное состояние: чувство дурноты, надвигающейся потери сознания. Обычно это сопровождается бледностью кожных покровов, сердцебиением, чувством страха, потемнением в глазах. Наиболее частыми причинами служат болезни сердца и ортостатическая гипотензия.

При психогенном головокружении, наблюдающемся, в частности, при тревожных расстройствах или депрессии, гипервентиляционном синдроме,

пациенты жалуются на «туман», «тяжесть» в голове, чувство опьянения, дурноту. Однако необходимо помнить, что при головокружении органической природы возможно развитие ограничительного поведения, в частности вторичных фобий или реактивной депрессии.

Диагностическое значение имеет характер течения головокружения, наличие провоцирующих факторов и сопутствующих симптомов. Однократный эпизод системного головокружения чаще всего обусловлен стволовым или мозжечковым инсультом. Спонтанные приступы головокружения, не спровоцированные резкими движениями головой, как правило, служат проявлением аритмий, транзиторных ишемических атак в вертебрально-базилярном бассейне, болезни Меньера или эпилептических припадков. Рецидивирующие атаки головокружения, при которых выявляется участие провоцирующих факторов: перемена положения тела, повороты головы, могут быть следствием ортостатической гипотонии.

Сочетание системного головокружения с очаговой неврологической симптоматикой характерно для нарушения кровообращения в вертебрально-базилярной системе, а также опухолей мостомозжечкового угла и задней черепной ямки. При вертебрально-базилярной недостаточности головокружение, как правило, развивается внезапно и сохраняется в течение нескольких минут, нередко сопровождается тошнотой и рвотой; оно сочетается с другими симптомами ишемии в вертебрально-базилярном бассейне.

Остеохондроз шейного отдела позвоночника и вертебробазиллярная дисциркуляция являются одними из самых распространенных причин головокружений, в т.ч. у лиц трудоспособного возраста. По

данным А.В. Борисенко, у 94% пациентов с шейным остеохондрозом имеют место вестибулярные нарушения. Большинство пациентов, страдающих шейным остеохондрозом, еще до возникновения приступообразного головокружения жалуются на почти постоянную неустойчивость при ходьбе (шаткость походки без акцента стороны), ощущение зыбкости почвы под ногами, неясность контуров предметов, что может быть расценено как несистемное головокружение. Характерный признак вертеброгенного вестибулярного синдрома – нарушение равновесия, усиливающееся при поворотах головы. Предпосылками развития вертебробазилярной дисциркуляции могут стать деформации (патологическая извитость, перегибы) и аномалии (гипоплазия, аномалии отхождения, расположения и вхождения артерий и др.) позвоночных артерий.

Болезнь Меньера проявляется повторными эпизодами выраженного системного головокружения, сопровождающегося снижением слуха, ощущением распирания и шумом в ушах, тошнотой и рвотой. За несколько минут головокружение достигает максимума и постепенно в течение нескольких часов проходит. Нарушение слуха на ранних стадиях заболевания регрессирует полностью, а затем становится необратимым. В течение нескольких дней после атаки болезни Меньера наблюдаются нарушения равновесия. Первые приступы заболевания могут проявляться изолированным системным головокружением.

Следует помнить о том, что головокружение может служить побочным эффектом ряда лекарственных препаратов: антигипертензивных, противоревматических, противосудорожных и др. Это лишь некоторые из причин головокружений. Поэтому наличие данного симптома диктует необходимость дифференциальной диагностики и часто требует консультаций врачей разных специальностей: неврологов, кардиологов, отоларингологов, психиатров и др.

По данным анализа обращений к врачу общей практики, при обследовании пациентов, предъявляющих жалобы на сильное головокружение, основными причинами являлись транзиторные ишемические атаки в бассейне вертебробазилярных артерий, болезнь Меньера, гипертонический криз, инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия. Наиболее частой причиной вестибулярных расстройств, по мнению практикующих врачей-терапевтов, является дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная гипертонической болезнью и атеросклерозом. Вторая по частоте причина вестибулярных расстройств – недостаточность мозгового кровообращения в бассейне вертебробазилярных артерий, возникающая вследствие остеохондроза шейного отдела позвоночника. Наиболее вероятной причиной таких головокружений служит не резкое снижение мозгового кровотока, вызванное экстравазаль-

ной компрессией позвоночных артерий, а дисбаланс поступления информации от шейных проприорецепторов.

Лечение головокружений

Не вызывает сомнения, что лечение головокружения в первую очередь должно быть направлено на устранение основной его причины. Однако часто причины головокружения не всегда понятны и легко устранимы. Следовательно, основное значение в терапии больных с головокружением приобретает патогенетическое и симптоматическое лечение. Накопленный клинический опыт убедительно доказывает, что предлагаемые в настоящее время лекарственные препараты для лечения больных с головокружением относятся к различным фармакологическим группам и имеют различную эффективность и переносимость. До сих пор нет четкой картины в понимании механизмов вертиголитического действия основных широко назначаемых препаратов.

Наибольшей эффективностью для лечения головокружения обладают средства, действующие на уровне вестибулярных рецепторов или центральных вестибулярных структур. Передача импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора обеспечивается преимущественно гистаминергическими нейронами. В последние годы для купирования головокружения, а также в целях профилактики приступов, успешно используется бетагистин дигидрохлорид (Бетасерк®, СОЛВЕЙ ФАРМА, Германия). Бетасерк®, имея структурное сходство с гистамином, стимулирует H_1 -рецепторы и блокирует H_3 -рецепторы, что приводит к нормализации передачи нервного импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора. Воздействие Бетасерка® на H_1 -рецепторы приводит к местной вазодилатации и увеличению проницаемости сосудов. В последние годы значительное внимание было уделено взаимодействию бетагистина с H_3 -рецепторами в головном мозге. H_3 -рецепторы регулируют высвобождение гистамина и некоторых других нейромедиаторов, таких как серотонин, который снижает активность вестибулярных ядер.

Препарат рекомендуется в дозе 48 мг/сут., однако дозу и продолжительность лечения Бетасерком® устанавливают индивидуально в соответствии с реакцией на лечение. Стабильный терапевтический эффект достигается обычно в течение 2 недель приема.

Бетасерк® оказывает положительное действие на кохлеарный кровоток, периферический и центральный отделы вестибулярного анализатора. По данным многочисленных российских и зарубежных исследований Бетасерк® зарекомендовал себя как препарат, уменьшающий интенсивность и продолжительность головокружений, улучшающий координацию движений и равновесие, способствующий

уменьшению шума в ушах и улучшению слуха. К его преимуществам относят: высокую эффективность и хорошую переносимость при длительной монотерапии; отсутствие лекарственного взаимодействия с другими медикаментами, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста. Препарат не влияет на уровень артериального давления и не обладает седативным эффектом. В отличие от других вестибулолитических средств, он не замедляет психомоторные реакции и может назначаться пациентам, деятельность которых связана с повышенным вниманием, в частности с управлением транспортными средствами.

Бетасерк® имеет 30-летний опыт клинического использования и зарегистрирован в более чем 80 странах мира как средство лечения головокружения различной этиологии.

Представляют интерес результаты изучения эффективности Бетасерка® в лечении вертеброгенных головокружений, проведенного в отделе клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины. Целью исследования было изучение влияния Бетасерка® в дозе 48 мг/сут. на динамику головной боли, головокружений, психологического состояния, тонуса и реактивности сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, показатели церебральной гемодинамики у пациентов старших возрастных групп с остеохондрозом шейного отдела позвоночника.

Обследованы 15 женщин в возрасте 46-74 лет (средний возраст – $60,7 \pm 2,1$). Все пациентки жаловались на головокружение. 3 больных головокружение беспокоило на протяжении > 20 лет, 2 – на протяжении 10 лет, у 5 обследованных эпизоды головокружения имели место в течение 3-5 лет, у 5 длительность жалоб на головокружение составила < 1 года. При поступлении больные жаловались также на боль в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, головную боль, «хруст» при поворотах головы, шум, звон в ушах, боль в сердце, боль в коленных, плечевых суставах, боль в мелких суставах кистей. Одну из больных беспокоило онемение рук по ночам, отечность кистей в утренние часы.

Клиническое исследование включало помимо нейро-ортопедического обследования рентгенографию шейного отдела позвоночника в двух проекциях, анкетирование с использованием анкеты самооценки пациентом своего состояния. Ежедневно утром пациентки оценивали свое общее состояние по 5-балльной системе: 5 баллов – состояние отличное, 2 балла – состояние неудовлетворительное, а вечером – выраженность головокружения по 5-балльной системе: 0 баллов – отсутствие головокружения в течение суток, 4 балла – головокружение более 3 раз в сутки. Для оценки степени выраженности головной боли использовали Мак-Гилловский опросник боли. Психологическое состояние обследуемых

изучали с помощью анкеты Спилбергера в модификации Ханина. Одновременно измеряли линейную скорость кровотока методом ультразвуковой доплерографии общей сонной, наружной сонной, внутренней сонной и позвоночной артерий.

Все больные получали базисную терапию с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), витаминов. Бетасерк® назначали в дозе 48 мг/сут. на протяжении 30 дней. Состояние пациентов оценивали до и после курса лечения.

Анализ показателей опросника боли свидетельствовал о положительном влиянии назначенного лечебного комплекса на структуру и выраженность головной боли: отмечено достоверное снижение интенсивности головной боли и частоты головокружений. Это способствовало улучшению эмоционального состояния пациентов, о чем свидетельствовало содержание анкеты Спилбергера в модификации Ханина – выявлено достоверное снижение уровня индивидуальной и реактивной тревожности. По данным ультразвуковой доплерографии отмечалось увеличение линейной скорости кровотока в бассейне внутренней сонной и позвоночной артерий.

Известно, что при шейном остеохондрозе в связи с ишемией сосудодвигательного центра нередко наблюдается неустойчивость артериального давления при проведении различных нагрузочных проб, в т.ч. ортостатической.

Выполнение активной ортостатической пробы у обследованных обнаружило нарушение ее гемодинамического обеспечения у 9 обследованных. У них регистрировался гипосимпатикотонический тип реакции на ортостаз. После лечения структура гемодинамического обеспечения ортопробы претерпела некоторые изменения: у 7 пациенток с исходным гипосимпатикотоническим типом реакции был выявлен нормотонический тип.

К завершению курса лечения отмечены следующие результаты: у 9 больных головокружения исчезли полностью, у 5 – снизилась частота и интенсивность приступов головокружения, у одной пациентки эффект от лечения отсутствовал. Анализ анкет самочувствия пациентов иллюстрирует улучшение самочувствия на фоне снижения частоты приступов головокружения.

На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что Бетасерк® является эффективным средством для лечения вертеброгенных головокружений у пациентов старших возрастных групп. Прием этого препарата оказывает существенное влияние на показатели эмоционального состояния больных. Применение Бетасерка® в комплексном лечении вертеброгенных головокружений способствует улучшению мозгового кровообращения в бассейне внутренних сонных и позвоночных артерий.

Представляют интерес данные, полученные А.В. Амелиным с соавт. о сравнительной эффективности Бетасерка® и циннаризина в лечении больных мигренью, при которой головная боль и головокружение являются наиболее распространенными жалобами и часто возникают совместно. Из 140 обследованных больных мигренью жалобы на головокружение различного типа были у 40%. Чаще головокружение наблюдалось у пациентов, страдающих мигренью с аурой (57%), и возникало в фазу ауры и/или головной боли. Головокружение, ассоциированное с мигренью, диагностировано в 25% случаев. Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы: I (n=28) и II (n=28). На протяжении всего исследования пациенты I группы получали Бетасерк® 48 мг/сут. до еды, а пациенты II группы – циннаризин по 25 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения составила 12 недель. Положительными результатами лечения считались клинические случаи с уменьшением частоты приступов головокружения и головной боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным периодом. Снижение риска развития отрицательных исходов терапии и количество положительных результатов лечения головокружения были достоверно большими у принимавших Бетасерк®. Уменьшение числа ежемесячных рецидивов головокружения $\geq 50\%$ по сравнению с исходным периодом наблюдалось у 79% больных из группы Бетасерка® и у 52% из группы циннаризина. Уменьшение частоты ежемесячных приступов мигрени $\geq 50\%$ по сравнению с исходным периодом наблюдалось у 64% больных, принимавших циннаризин, и у 43% лечившихся Бетасерком®; эти различия не были статистически достоверными ($p=0,170$). Таким образом, результаты данного пилотного исследования свидетельствуют о возможности использования Бетасерка® не только в

качестве вертиголитического средства, но и для профилактики приступов мигрени.

Не вызывает сомнений необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований, направленных на выяснение механизмов действия, эффективности и безопасности Бетасерка® при мигрени. Имеется достаточно большой опыт клинического применения препарата Бетасерк® для лечения головокружений у пациентов преимущественно пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертонической болезни. Более чем 200 пациентов лечились данным препаратом в течение 4–12 недель. Следует отметить тот факт, что существенное снижение степени выраженности головокружения пациенты отмечали достаточно рано – уже на 2–5 день лечения. Максимальный же эффект у подавляющего большинства больных был достигнут на 10–14 день терапии. Таким образом были подтверждены эффективность и безопасность Бетасерка® в лечении данной категории больных.

Имеется опыт применения Бетасерка® для лечения головокружений у пациентов с ортостатической гипотонией (n=26). Всем им Бетасерк® был назначен в дозе 48 мг/сут. У 24 из них зафиксировано полное исчезновение головокружений на фоне лечения Бетасерком®. Обращает на себя внимание то, что видимый клинический эффект у этих больных развивался позднее – к концу первой недели лечения, максимальный – через 2–3 недели. У 2 пациентов имело место уменьшение выраженности головокружения.

Таким образом, высокая эффективность и безопасность позволяют рекомендовать препарат Бетасерк® для лечения головокружений на фоне базисной терапии у широкого круга больных.

Литература

1. Вейс Г. Головокружение. Неврология. Под ред. М. Самуэльса. Москва «Практика» 1997; 94–120.
2. Лавров А. Ю., Штульман Д.Р., Яхно Н.Н. Головокружение у пожилых. Невролог ж 2000; 5(5): 39–47. 1. 3 Лавров А.Ю. Применение бетасерка в неврологической практике. Ibid 2001; 6(2): 35–8.
3. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе. Cons Med 2003; 5(2).
4. Головокружение: Пер. с англ. Под ред. М.Р.Дикса, Дж. Д. Худа. Москва «Медицина» 1989; 480 с.

Поступила 11/10-2007

Образовательный Мастер-курс по артериальной гипертонии и сердечно-сосудистому риску (Москва, 12–13 сентября 2007)

Европейское общество по артериальной гипертонии (АГ) проводит новый цикл образовательного Мастер-курса по АГ и сердечно-сосудистому риску 2007–2008гг при поддержке компании Berlin-Chemie Menarini.

Заседания Мастер-курса проходят в течение второй половины 2007г – первой половины 2008г в европейских странах. Их цели – ознакомление с последними достижениями в диагностике и лечении АГ, в профилактике общего сердечно-сосудистого риска и обмен мнениями между специалистами. Основная тема для выступлений и дискуссий – «Рекомендации по лечению артериальной гипертонии», подготовленные с участием Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов, которые были представлены в июне 2007г.

12–13 сентября 2007г в Москве состоялось очередное заседание образовательного Мастер-курса по АГ и сердечно-сосудистому риску, в котором приняли участие: заведующий кафедрой внутренних болезней, член Совета Европейского общества гипертонии Э.Амброзиони (Италия), академик РАН Е. И. Чазов, руководитель Центра исследований сердечно-сосудистых заболеваний Великобритании Э.Хагерти, академик РАМН Р. Г. Оганов, д.м.н., профессор И. Е. Чазова, д.м.н., профессор С. А. Бойцов, д.м.н., профессор А. И. Мартынов и другие известные ученые.

Программа по борьбе с артериальной гипертонией

Е. И. Чазов – д.м.н., профессор, академик РАН, Генеральный директор РКНПК, Москва

Е. И. Академик Чазов в своем докладе рассказал о ситуации, сложившейся с лечением АГ в стране.

В 2001г Правительство Российской Федерации (РФ) приняло специальную программу по борьбе с АГ. Ее итог: в 2004–2006гг снизилась смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и от инсульта (МИ). В 2006г сохранена жизнь 23,2 тыс. больным ИБС и 31,6 тыс. больным цереброваскулярными болезнями (ЦВБ). Одновременно в 2006г умерли от ИБС 602 тыс. человек, от ЦВБ – 433 тыс.

Е. И. Чазов задал вопрос: «Что делать, как активизировать усилия, какие условия обеспечат активное снижение смертности и улучшение ситуации?»

Опыт показывает, что существует целый ряд мероприятий, которые обеспечивают успех в борьбе

с АГ. Основа борьбы с АГ – профилактика. Затем следует эффективное лечение АГ по современным рекомендациям. Последнее условие диктует необходимость повышения квалификации врачей различных уровней, и, в первую очередь, первичного звена здравоохранения. В борьбе с АГ важная роль принадлежит обучению больных и информированности населения. В этом направлении работа ведется совместно с Союзом журналистов России; в 2006г в СМИ были опубликованы 5 тыс. статей о необходимости борьбы с АГ.

Е. И. Чазов отдельно остановился на вопросах эффективности лечения АГ, где, безусловно, достигнуты успехи. Эффективность лечения за 2001–2006гг увеличилась в 2 раза – с 12 % до 20 %. Тем не менее, эти 20 % не должны успокаивать кардиологов.

Академик Е.И. Чазов подчеркнул, что в США на пике успеха уровень эффективности лечения достигал 35–40 %; к этой планке мы должны стремиться. При этом речь идет об эффективности лечения в стране в целом, а не в отдельных клиниках или больницах.

Е. И. Чазов отметил положительную работу ВНОК по созданию стандартов терапии, по обучению врачей, в первую очередь первичного звена, наиболее эффективным методам лечения. Эти усилия (не только ВНОК, но и региональных институтов, кафедр) позволили изменить частоту использования различных лекарственных препаратов. Например, в 1999г 37 % больных лечились устаревшими, мало эффективными препаратами. Сегодня в России 66 % больных получают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), 30 % – β -адреноблокаторы (β -АБ), 12 % – антагонисты кальция (АК), 40,4 % – диуретики (Д). Докладчик напомнил, что, используя стандарты лечения, специалисты не должны игнорировать индивидуальные особенности каждого патологического процесса, наличие ассоциированных заболеваний, индивидуальную чувствительность к тем или иным препаратам.

Эпидемиология артериальной гипертонии

Р. Г. Оганов – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ГНИЦ ПМ, Москва, главный кардиолог России

Свой доклад Р. Г. Оганов начал с напоминания, что повышенное артериальное давление (АД), нор-

мальное АД, являются, в определенной степени, условными понятиями. Однако зависимость между АД и сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) носит прямолинейный характер: чем выше АД, тем хуже, тем чаще возникают ССО. А если учесть, что риск большого АГ зависит не только от уровня АД, но и от сопутствующих заболеваний, других факторов риска (ФР), то становится более очевидным условие деления «нормальное / повышенное» давление. В настоящее время все чаще используют термин «оптимальное АД» и не употребляют термин «нормальное».

Распространенность АГ нарастает с возрастом. В среднем 40 % взрослого населения России можно причислить к лицам, страдающим АГ; это высокая распространенность. Но в этом Россия мало отличается от стран Европы и США, где распространенность АГ также высока. Главное отличие от западных стран заключается в уровне контроля АД, т. е. в доведении повышенного АД до оптимального. В России до 2004г этот показатель был на уровне 11–12 %. И только за последние годы произошли определенные изменения. По подсчетам ВОЗ в преждевременной смертности населения РФ АГ занимает первое место. Около 20 лет назад было показано, что если привлечь пациентов к регулярному лечению и попытаться контролировать АД, то это может привести к снижению смертности от МИ на 48 %. АГ остается ФР и после того, как пациент уже перенес МИ и транзиторную ишемическую атаку. Имеется ряд исследований, которые показывают, что если среди лиц, перенесших МИ, проводить активное лечение по снижению АД, то это снижает риск повторного МИ на 28 %.

Р. Г. Оганов отметил, что когда говорят о борьбе с АГ, все время подчеркивают важность лечения этого заболевания. Но лечение не приводит к сокращению распространенности, потому что число новых случаев не уменьшается. Поэтому следует улучшить не только контроль АГ, но и сократить ее распространенность. Таким образом, необходима профилактика первичной АГ. Возникает вопрос: «Что же для этого предпринять?» Во-первых, нужно заниматься обучением врачей. Затем, организовать работу по выявлению больных АГ, привлечь их к регулярному лечению. Не менее важная роль принадлежит обучению больных АГ методам измерения АД, основам терапии. Но этого недостаточно. Нужно обучать все население страны методам первичной профилактики АГ, необходимо обеспечить современными лекарствами и аппаратами для измерения АД.

Р. Г. Оганов обратил внимание на популяционную стратегию, т.к. АГ — заболевание массовое, и стратегия борьбы с ним должна быть также массовой. Если на популяционном уровне снизить АД на 10 % и уровень общего холестерина на 10 %, то это приведет к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 45 %.

Проблема лечения артериальной гипертонии в России

И. Е. Чазова — д.м.н., профессор, руководитель отдела системных гипертензий РКНПК, Москва

Частота АГ среди женского населения России составляет 40,1 %, среди мужчин — 37,2 %. Эти значения выше, чем уровень заболеваемости АГ в развитых странах, который сейчас составляет 37 %, и значительно выше, чем этот показатель в развивающихся странах — 22,9 %. Планируется рост числа больных АГ. В 2025г в развивающихся странах будет 1,5 млрд. больных АГ, в развитых странах — 413 млн. пациентов. Цифры впечатляющие. Но АГ привлекает внимание не только своей распространенностью, но из-за того, что является важнейшим ФР ССО, в наибольшей степени, МИ. Россия занимает одно из лидирующих мест в мире по риску возникновения МИ. Во многом это вызвано тем, что в стране АГ лечится достаточно плохо. Например, по данным ГНИЦ ПМ в последнее время увеличилось число больных АГ, которые знают о наличии у них заболевания: для мужчин — с 37 % до 75 % к 2005г; для женщин — рост был менее заметный, и в настоящее время не 58 %, а 80 % женщин с АГ знают о наличии болезни. Однако, несмотря на то, что пациенты стали чаще лечиться и медикаментозно, и немедикаментозно, эффективность лечения еще очень мала. Сейчас только 9,4 % мужчин с АГ лечится эффективно, женщин — 13 %. Трудно объяснить это одной причиной. Очевидно, это связано с тем, что пациенты в РФ лечатся, может быть, не совсем качественными препаратами, не всегда соблюдают режим приема лекарственных средств и часто не понимают, что отмена препаратов может привести к самым печальным последствиям. В пожилом возрасте, несмотря на то, что частота назначаемых лекарств растет, охват лечением увеличивается, эффективность лечения с возрастом снижается. Это обусловлено и большей распространенностью систолической АГ, которая труднее контролируется, чем диастолическая. К сожалению, пожилые пациенты не имеют возможности покупать качественные эффективные лекарства, а должны довольствоваться более дешевыми, но не всегда безопасными и эффективными. И. Е. Чазова ответила на вопрос: «Есть ли у нас в России возможности лечить больных АГ? Да, теоретически, у нас есть все возможности для лечения больных с этой патологией. Первой линией для лечения больных АГ являются семь классов лекарственных препаратов: Д, β-АБ, АК, ИАПФ, α-АБ и др. Все они активно назначаются. Какие же препараты чаще используют российские медики? По данным фармако-эпидемиологического исследования ПИ-ФАГОР (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии Ограниченного Россией), которое было проведено несколько лет назад, в стране наиболее часто, в 32 % случаев назначаются ИАПФ; на втором месте стоят β-АБ —

27 %; далее следуют Д – 21 % и АК – 15 %. Отрадно то, что препараты центрального действия (ЦД), которые не имеют доказательной базы и вызывают часто побочные эффекты, назначаются все реже и реже. И. Е. Чазова выразила надежду, что процент назначения препаратов ЦД будет и в дальнейшем сокращаться.

Значение международных контактов для решения проблемы лечения артериальной гипертензии в России

С. А. Бойцов – д.м.н., профессор, первый заместитель Генерального директора РКНПК

С. А. Бойцов отметил значимость международных контактов для решения проблем АГ в России: «Если бы не было этих контактов, понимание самой проблемы, правильных подходов к диагностике и лечению АГ было бы крайне затруднительным. В течение последних двух десятилетий сформиро-

валась устойчивая международная система, которая предполагает последовательность документов и порядка действий – сначала рождается международный документ как результат анализа большого количества международных исследований и реальной клинической практики, и затем эти международные документы являются основой для формирования национального документа.

Существуют и другие примеры – когда национальные рекомендации рождаются по своему пути, например, так было в Великобритании. Процесс создания российских национальных рекомендаций должен проходить с учетом мнения наших зарубежных коллег, в первую очередь, членов консультативного совета по АГ, и соответствующих специалистов, которые принимали участие в разработке европейского документа».

**Всероссийское научное общество кардиологов
Департамент здравоохранения Тюменской области
Тюменская областная клиническая больница
Областной кардиологический диспансер
Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН
Тюменская государственная медицинская академия**

Уважаемые коллеги!

приглашаем Вас принять участие
в работе **III съезда кардиологов Уральского федерального округа**,
который состоится в г. Тюмени 19-20 февраля 2008г.

Основные направления съезда:

- Доказательная кардиология. Результаты новых исследований
- Высокотехнологичная помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Соотношение консервативного и инвазивного подходов в лечении ишемической болезни сердца и ее обострений
- Новое в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний
- Национальные рекомендации по лечению распространенных заболеваний сердца и сосудов
- Организация кардиологической помощи
- Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний
- Профилактическая кардиология

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы должны быть представлены в Тюменский отдел ЮУНЦ не позднее 30 ноября 2007г. Объем тезисов не должен превышать 2 страниц формата А4. Печатать через один интервал. Поля: сверху и внизу – 2 см, справа и слева – 3 см, шрифт – Times New Roman, № 14. В заголовке указывается название работы (заглавными буквами), с новой строки – инициалы и фамилии авторов, далее название организации, город. Тезисы принимаются только в электронном виде на адрес petrik@tokb.ru с пометкой «съезд кардиологов УрФО». Ограничений по количеству представляемых работ нет.

Адрес и контактные телефоны оргкомитета:

Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН, тел/факс: (3452) 32-91-35, *Метлицкая Елена Витальевна*, e-mail petrik@tokb.ru.

Внимание!

В приложении № 3 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» № 6 за 2007 год в российских рекомендациях III пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» на странице 7 в таблице 6 допущена техническая опечатка. Таблица должна быть такой:

Таблица 6

Уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начинать терапию и целевые уровни ХС ЛНП у больных в зависимости от категории риска *

Категория	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств	Целевой ХС ЛНП, ммоль/л
Очень высокий риск	>2,0	>2,0	≤2,0
Высокий риск	> 2,5	> 2,5	≤2,5
Умеренный риск	> 3,0	> 3,5	≤ 3,0
Низкий риск	> 3,5	>4,0	≤ 3,0

Примечание: * - если в течение 3 месяцев у пациентов с умеренным и низким риском мероприятия по изменению образа жизни: коррекция веса, прекращение курения, повышение ФА, диета с ограничением насыщенных жиров, недостаточны для достижения целевого уровня ХС ЛНП, необходимо назначать медикаментозную терапию. У больных с диагностированной ИБС и ее эквивалентами, у пациентов без клинических проявлений ССЗ, у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥5% наряду с немедикаментозными средствами следует одновременно начать медикаментозную терапию.